

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1885

# Hypertension pulmonaire et marqueurs de la fonction du ventricule droit.

## **Etudiant**

Célia von Siebenthal

## **Tuteur**

Prof. John Prior  
Service de médecine nucléaire, CHUV

## **Co-tuteur**

Prof. Laurent Nicod  
Service de pneumologie, CHUV

## **Expert**

Prof. John-David Aubert  
Service de pneumologie, CHUV

Lausanne, décembre 2014

## Abstract

**Contexte.** L'hypertension pulmonaire (HTP) est une pathologie rare, dont les mécanismes sous-jacents sont encore mal connus. La principale cause de mortalité reste la défaillance du ventricule droit (VD). Différents paramètres biologiques, échocardiographiques et hémodynamiques permettent de suivre l'évolution de la fonction cardiaque. Par ailleurs, les anomalies du métabolisme énergétique myocardique peuvent être mises en évidence par le PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG. Finalement, le PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  permet d'étudier la dysfonction endothéliale des vaisseaux coronaires dans de nombreuses pathologies vasculaires.

**Objectifs.** Le but de ce travail est d'effectuer une revue de la littérature existante sur l'HTP, ses mécanismes, ses répercussions cardiaques, ainsi que sur les paramètres de suivi utilisés en clinique. Il s'agit également d'étudier les apports potentiels du PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG et au  $^{82}\text{Rb}$  dans l'évaluation des répercussions cardiaques de l'HTP. Finalement, ces aspects seront illustrés par les cas de deux patients, chez qui ces différents examens ont été effectués.

**Résultats.** L'HTP est caractérisée par une vasoconstriction des artères pulmonaires, par dérégulation de plusieurs médiateurs tels que l'endothéline, le NO et les prostacyclines. Cependant, il semble que l'augmentation des résistances vasculaires soit principalement due à l'épaississement de la paroi artérielle, particulièrement de l'intima et de la media. Différentes voies moléculaires ont été mises en évidence, mais leur rôle respectif reste mal connu. Les répercussions cardiaques de l'HTP se caractérisent par une hypertrophie, une dilatation et une dysfonction progressive du VD. Il existe de multiples paramètres échocardiographiques permettant d'évaluer l'anatomie et la fonction cardiaque, mais aucune guideline n'a été éditée sur leur utilisation. Il est donc actuellement recommandé de combiner les marqueurs les mieux connus, tels que les diamètres auriculaire et ventriculaire, ou encore l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE). Le cathétérisme reste nécessaire pour le diagnostic d'HTP et le suivi des paramètres hémodynamiques. Au niveau du métabolisme énergétique, les acides gras, utilisés pour fournir l'énergie de la contraction du myocarde en conditions normales, sont remplacés par le glucose. Ces anomalies s'illustrent par une augmentation de la captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG au PET/CT, qui semble corrélée avec les paramètres échocardiographiques et hémodynamiques. Au niveau de la perfusion myocardique, la dysfonction endothéliale, présente au niveau des coronaires dans différentes pathologies, n'a jamais été étudiée lors d'HTP. Elle pourrait participer à la défaillance cardiaque droite. Le PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$ , associé à une épreuve de stress et un test au froid, est un bon examen pour la mettre en évidence. Aucune étude ne s'est pour le moment intéressée à son utilité dans le cadre de l'HTP.

**TITLE:** Pulmonary hypertension and indicators of right ventricular function.

**MOTS-CLES:** Hypertension pulmonaire, ventricule droit, PET/CT, échocardiographie, cathétérisme.

# Table des matières

➤ ABREVIATIONS ET ACRONYMES	4
➤ INTRODUCTION	5
➤ PATHOGENESE	5
➤ MARQUEURS CLINIQUES	11
➤ MARQUEURS BIOLOGIQUES	13
➤ PHYSIOPATHOLOGIE DU VENTRICULE DROIT	14
➤ MARQUEURS DE LA FONCTION CARDIAQUE	16
➤ METABOLISME ENERGETIQUE	20
➤ PET/CT AU <sup>18</sup> F-FDG	22
➤ DYSFONCTION ENDOTHELIALE	24
➤ PET/CT AU <sup>82</sup> RB	26
➤ FRACTION D'EJECTION DES VG ET VD PAR PET/CT	29
➤ CONCLUSION	30
➤ ANNEXES	31
➤ 1. BIBLIOGRAPHIE	31
➤ 2. CASES REPORTS	43
➤ 3. ETUDE BOSENTAN	59
➤ REMERCIEMENTS	61

## ABREVIATIONS ET ACRONYMES

BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CPT	Cold pressor test (test au froid)
eNOS	NO synthase
DC	Débit cardiaque
DLCO	Diffusion libre de CO
EDV	End-diastolic volume (volume télé-diastolique)
ESV	End-systolic volume (volume télé-systolique)
FA	Fibrillation auriculaire
FE	Fraction d'éjection
FEVD	Fraction d'éjection du ventricule droit
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FMD	Flow-mediated dilation (vasodilatation médiée par le flux)
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
IC	Index cardiaque
IE	Index d'excentricité
IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance rénale chronique
MBF	Myocardial blood flow (flux sanguin myocardique)
MFR	Myocardial flow reserve (réserve de flux myocardique)
NO	Nitric Oxyde (monoxyde d'azote)
PAD	Pression atriale droite
PAP m/s	Pression artérielle pulmonaire moyenne/systolique
PDH	Pyruvate déshydrogénase
PDK	Pyruvate déshydrogénase kinase
PET/CT	Positron emission tomography/computed tomography
PGI	Prostaglandines I
PWP	Pulmonary wedge pressure (pression d'occlusion pulmonaire)
RAAS	Système rénine-angiotensine-aldostérone
RAP	Résistances artérielles pulmonaires
RPP	Rate-pressure product (double produit)
RVFAC	Right ventricle fractional area change (fraction de changement de surface du ventricule droit)
SAOS	Syndrome des apnées obstructives du sommeil
SaO <sub>2</sub> /SvO <sub>2</sub>	Saturation artérielle/veineuse en oxygène
SOD	Superoxide dismutase
SPECT	Single photon emission computed tomography
SUV	Standard uptake value
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion (excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide)
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
VCI	Veine cave inférieure
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
<sup>18</sup> F-FDG	18-F-Fluorodesoxyglucose

## INTRODUCTION

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une pathologie rare qui touche 1 à 2 individus pour 100'000 habitants. C'est une maladie grave évoluant progressivement vers l'insuffisance cardiaque puis le décès, causé dans la plupart des cas par une défaillance cardiaque.<sup>[1,2]</sup> Elle est caractérisée par une augmentation de la pression et des résistances des artères pulmonaires. Le diagnostic est posé, au cathétérisme cardiaque, par une pression moyenne dans les artères pulmonaires (PAPm) supérieure à 25 mmHg. On parle d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) lorsque la pression d'occlusion pulmonaire (PWP) est inférieure à 15 mmHg.<sup>[3]</sup> On peut distinguer 5 groupes différents, selon la classification Dana Point (2008), dont le groupe 1 qui comprend différentes étiologies provoquant une hypertension pulmonaire d'origine artérielle et de caractéristiques histologiques similaires, et le groupe 4 qui comprend l'hypertension pulmonaire chronique d'origine post-embolique. Une embolie pulmonaire évolue vers une hypertension pulmonaire chronique post-embolique dans environ 4% des cas. Celle-ci semble également survenir lors de multiples petits emboles subcliniques. Elle se caractérise tout d'abord par une obstruction des vaisseaux par des thrombi organisés, de manière chronique, puis par une artériopathie des petits vaisseaux qui contribue à la progression des anomalies hémodynamiques et du déclin symptomatique. A l'analyse microscopique des vaisseaux, les mêmes anomalies histologiques et biochimiques que dans l'HTP idiopathique sont observées.<sup>[4,5]</sup>

Tous les groupes d'HTP se caractérisent par des symptômes similaires, notamment par une dyspnée, de la toux, de l'angor, des syncopes ou encore des œdèmes périphériques.<sup>[6]</sup>

Sans traitement, la survie lors d'HTP chronique n'excède pas 2 à 3 ans. De plus, le diagnostic d'HTP est généralement posé lorsque les répercussions cardiaques et les symptômes cliniques sont déjà avancés (75% classes NHYA III ou IV).<sup>[1,6]</sup> Il est donc nécessaire de développer des outils afin de poser un diagnostic plus précoce, par exemple lors d'un dépistage chez les patients à risque, mais également d'améliorer les connaissances du corps soignant au sujet de cette maladie peu connue.

Le but de ce travail est de résumer les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la maladie et ses répercussions cardiaque. D'autre part, il s'agit de passer en revue les différents paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie utilisés dans l'évaluation de l'HTP et de la fonction cardiaque droite, ainsi que leur adéquation et leur valeur pronostique. Finalement, ce travail sera illustré par les cas de deux patients atteints d'HTP et évalués selon les examens cités ci-après.

## PATHOGENESE

**Histologie.** De multiples anomalies sont retrouvées à l'analyse histologique des poumons de patients atteints d'HTP, principalement dans les vaisseaux de petit calibre. Elles induisent toutes un épaississement de la paroi vasculaire. La première étape de ce processus est l'épaississement de l'intima, par l'augmentation de la prolifération et de la migration

des cellules souches locales. La media et l'adventice sont également les cibles d'altérations, par hypertrophie des cellules musculaires lisses de la media qui envahissent la paroi des petites artérioles normalement non muscularisées, et par accumulation de fibroblastes dans l'adventice. La matrice extracellulaire est produite et dégradée en excès, par le biais des métalloprotéinases, libérant ainsi des facteurs mitogènes pour les cellules musculaires lisses. Finalement, des cellules mésenchymateuses de l'adventice appelées myofibroblastes, qui ont la capacité de migrer jusque dans la media, stimulent également la prolifération des cellules musculaires lisses. L'hyperplasie de toutes ces cellules résulte en l'apparition de lésions plexiformes dans la paroi des vaisseaux, c'est-à-dire d'une prolifération monoclonale et localisée de cellules endothéliales et musculaires entourées d'un stroma de matrice extracellulaire et de myofibroblastes. [7,8,9] Le déclencheur à la base de ces changements reste inconnu, mais quelques études ont émis l'hypothèse qu'une lésion de l'endothélium pourrait favoriser cette prolifération. En effet, Sakao et al. ont montré que l'inhibition des récepteurs de VEGF et le stress mécanique peuvent provoquer des lésions endothéliales par apoptose. Après quelques jours, apparaît une résistance à l'apoptose des cellules survivantes, probablement induite par la libération de médiateurs par les cellules précédemment lésées. Les cellules résistantes expriment la survivin, un inhibiteur de l'apoptose fréquemment retrouvé dans certaines tumeurs malignes. [10,11] Les mécanismes conduisant à ces phénomènes sont encore peu connus, mais certaines voies de signalisation pouvant y contribuer commencent à être identifiées.

**Monoxyde d'azote (NO).** De nombreuses études ont identifié la voie du monoxyde d'azote (NO) comme étant liée à la survenue d'HTP. Le NO est produit à partir de l'arginine par la NO synthase (eNOS) au niveau des cellules endothéliales. Il agit par diffusion libre dans les cellules musculaires lisses et active la guanylate cyclase, qui produit ainsi du GMP-cyclique, responsable de la relaxation des fibres musculaires par diminution du calcium intracellulaire. C'est le principal facteur responsable du maintien de la vasodilatation en conditions normales. Le NO inhibe également la prolifération des cellules musculaires lisses, l'agrégation et l'activation plaquettaires, la migration leucocytaire et la sécrétion d'endothéline. Chez la souris, une mutation inhibitrice de la eNOS induit une élévation des pressions artérielles pulmonaires (PAP), réversible avec un traitement inhalé de NO ou par restauration de l'expression de la eNOS par injection du gène sur de l'ADN viral. Par ailleurs, la masse du ventricule droit (VD) semble également plus importante chez les souris portant le gène muté. Chez l'humain, il semble qu'une diminution du taux de NO soit aussi impliquée dans la pathogenèse de l'HTP, par augmentation de sa dégradation, ainsi que par diminution de la quantité de eNOS dans les tissus. Giaid et Saleh ont montré une corrélation négative entre la quantité de eNOS à l'immunohistochimie et la sévérité des lésions vasculaires, ainsi qu'avec les résistances artérielles pulmonaires (RAP). De plus, les régions n'exprimant plus la eNOS semblent surexprimer l'endothéline. [11,12,13,14]

**Endothéline.** La pathogenèse de l'HTP peut, en partie, être expliquée par l'augmentation de la formation de l'endothéline. L'endothéline est un neuropeptide sécrété par l'endothélium des vaisseaux sanguins. Elle peut se lier, au niveau de la tunique musculaire lisse, à des récepteurs de type A, qui entraînent une vasoconstriction, mais aussi à des

récepteurs de type B, qui entraînent une vasodilatation. En conditions pathologiques, l'effet vasoconstricteur est prédominant et participe à l'apparition d'HTAP. L'endothéline stimule également l'adhésion de cellules inflammatoires à la paroi vasculaire et joue un rôle mitogène sur l'intima des vaisseaux sanguins et sur les cellules musculaires lisses. Elle participe donc à l'hypertrophie de la paroi vasculaire. L'augmentation de la libération d'endothéline semble liée à des médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-1 et le TNF- $\alpha$ , et à certains facteurs de croissance, tels que PDGF et VEGF. L'endothéline semble agir, en tout cas en partie, par le biais du facteur NFAT, exprimé normalement dans les lymphocytes T. Lors d'HTP, NFAT est exprimé dans les cellules inflammatoires, mais aussi dans les cellules musculaires lisses de la media des vaisseaux remodelés, où il promeut l'internalisation et l'inhibition de la synthèse des canaux potassiques Kv1.5. La rétention de potassium dans la cellule entraîne une dépolarisation et un influx de calcium par les canaux calciques voltage dépendants. L'augmentation de l'expression de gènes codant pour ces canaux calciques renforce par la suite ce mécanisme. L'élévation des taux intracellulaires de calcium et de potassium promeut la vasoconstriction, la prolifération et la résistance à l'apoptose, par inhibition des caspases. Par ce biais, NFAT participe donc à la vasoconstriction et à la survie cellulaire. Il semblerait que NFAT soit également relié à la prolifération et à la survie des cellules au niveau du VD et pourrait donc servir, dans le futur, de cible thérapeutique. <sup>[13,15,16]</sup>

Le taux plasmatique d'endothéline est corrélé à certains marqueurs hémodynamiques, notamment les RAP, la PAPm et l'index cardiaque (IC), ainsi qu'à la sévérité de la maladie. <sup>[11,17]</sup> Des études chez le rat et chez l'humain ont démontré que les traitements antagonistes de l'endothéline, tels que le Bosentan, permettent de diminuer les valeurs hémodynamiques comme la PAPm et la pression atriale droite (PAD), ainsi que l'hypertrophie, tant au niveau des vaisseaux pulmonaires que du VD. Au niveau clinique, l'amélioration après traitement par Bosentan des capacités fonctionnelles des patients et de la survie a été démontrée. <sup>[11,18]</sup>

**Inflammation et immunité.** Plusieurs études ont mis en évidence une composante inflammatoire dans la pathogenèse de l'HTP. En effet, différents types cellulaires sont retrouvés à la surface et dans la paroi des vaisseaux atteints, tels que des lymphocytes T et B, des macrophages et des cellules dendritiques. Des mastocytes sont également présents dans différents types d'HTP et pourraient, par le biais de la libération d'élastase, jouer un rôle vasomoteur, dans la perméabilité vasculaire et dans le remodelage de l'adventice. De plus, certains médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-1, l'IL-6 et d'autres cytokines et chémokines, sont augmentés. Ils sont produits tant par les cellules inflammatoires que par les cellules endothéliales et participent à la prolifération des cellules musculaires lisses et à la migration des cellules inflammatoires elles-mêmes. Par ailleurs, il semble que la chémokine CCL5 induise la libération d'endothéline. Il a été démontré que la présence d'un infiltrat périvasculaire important est corrélé avec le remodelage de l'intima et de la media, ainsi qu'avec les PAP, tandis que, d'un point de vue clinique, les taux circulants de médiateurs inflammatoires sont corrélés avec la survie des patients. <sup>[7,15,19]</sup>

On a découvert, depuis plusieurs années, la présence d'auto-anticorps dans les formes d'HTP liées à des maladies du tissu conjonctif ou liées à la sclérodermie. De récentes études ont également montré leur présence lors d'HTP idiopathique. En effet, des IgG

dirigées contre des composants des cellules endothéliales, mais aussi contre les fibroblastes et les cellules musculaires lisses, sont retrouvées chez environ 60% des patients.<sup>[19,20]</sup> Des anticorps anti-nucléaires ont également été retrouvés. Bien que le rôle de ces anticorps soit encore peu connu, ils pourraient être à la base de lésions endothéliales et ainsi déclencher ce processus de prolifération excessive.<sup>[15]</sup>

**Facteurs de croissance.** Comme dans d'autres maladies prolifératives, plusieurs facteurs de croissance participent à l'hyperplasie de la paroi vasculaire, par le biais des tyrosines kinases. L'activation de VEGF, un médiateur de l'angiogenèse, est augmentée dans les cellules endothéliales au niveau des lésions plexiformes. VEGF semble également impliqué dans les processus inflammatoires et dans la survie cellulaire. PDGF est un facteur de croissance souvent impliqué dans des pathologies « fibroprolifératives ». Sa surexpression dans les cellules endothéliales, inflammatoires et musculaires lisses favorise la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses et des fibroblastes, participant ainsi à l'hyperplasie de la media et de l'adventice. EGF semble également impliqué dans la pathogenèse de l'HTP.

Des traitements inhibiteurs des tyrosines kinases, tels que l'imatinib, déjà utilisés comme traitements de certaines tumeurs, pourraient avoir un effet bénéfique lors d'HTP. Quelques études ont été réalisées chez l'humain mais ont été arrêtées précocement en raison d'effets indésirables.

Les médicaments anorexigènes à base d'analogues de la sérotonine favorisent également la survenue d'HTP. Un taux élevé de sérotonine, par ses effets mitogènes, pourrait participer à l'épaississement de la paroi vasculaire, selon des études expérimentales. En effet, chez le rat, on observe une augmentation de l'expression des transporteurs de la sérotonine au niveau des cellules musculaires lisses. De même, chez des patients atteints d'HTP, la sérotonine est surexprimée dans les cellules endothéliales et semble entraîner une réponse plus importante dans les cellules musculaires lisses.<sup>[7,8,13,15]</sup>

**BMPR2 et TGF- $\beta$ .** Des mutations de BMPR2, un récepteur kinase membre de la superfamille des TGF- $\beta$ , sont retrouvées chez 70% des patients atteints d'HTP familiale, mais également chez environ 25% des patients atteints d'HTP idiopathique. BMPR2 est normalement exprimée dans les cellules endothéliales pulmonaires et régule la croissance cellulaire, la différenciation et l'apoptose, par le biais du facteur Smad. Lors d'HTP, le taux de BMPR2 est diminué avec une perte de la signalisation par Smad, également lorsque aucune mutation n'est présente. Des études ont montré que l'inactivation de BMPR2 favorise la survie, la prolifération, l'angiogenèse et la migration des cellules endothéliales par des facteurs de croissances comme PDGF. Une perte de BMPR2 pourrait être à la base de la pathogenèse, par des lésions de l'endothélium, entraînant une résistance à l'apoptose et la formation de lésions plexiformes. Elle favoriserait également la prolifération des fibroblastes et l'épaississement de l'adventice. La perte de BMPR2 pourrait également être impliquée dans le remodelage et le dysfonctionnement du myocarde droit. La voie de BMPR2 apparaît également liée à l'inflammation, la perte de cette molécule entraînant une augmentation de certains médiateurs inflammatoires. La prévalence de l'HTP reste pourtant faible chez les porteurs d'une mutation de BMPR2, suggérant que ces mutations sont des



facteurs prédisposants, mais que d'autres agressions vasculaires sont nécessaires pour déclencher la maladie. [7,13,21]

Il semble que des anomalies d'autres membres de la famille des TGF- $\beta$ , tels que TGF- $\beta_1$ , soient également présentes. TGF- $\beta_1$  stimule la prolifération et le remodelage de la paroi, notamment par l'induction de la libération de PDGF. Il y a donc un déséquilibre des voies de signalisation de BMP2 et de TGF- $\beta_1$  en faveur d'une prolifération excessive. [21,22]

**Prostacyclines.** La voie des prostacyclines pourrait également jouer un rôle lors d'HTP. Les prostacyclines sont des dérivés de l'acide arachidonique, qui induisent la formation d'adénosine monophosphate. Ainsi, elles inhibent la prolifération cellulaire, l'inflammation, la coagulation et l'agrégation plaquettaire, ainsi que la vasoconstriction. Un taux diminué est observé chez les patients atteints d'HTP et les traitements analogues des prostacyclines, tels que l'époprostenol, ou inhibiteurs des phosphodiésterases, tels que le sildénafil, permettent de diminuer les PAP et d'améliorer la symptomatologie. Un autre métabolite de l'acide arachidonique, appelé thromboxane A<sub>2</sub>, est augmenté lors d'HTP et a un effet vasoconstricteur et activateur de l'agrégation plaquettaire. [8,11,13,22]

**RAAS.** De récentes études ont montré l'implication du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) dans la pathogenèse de l'HTP. On connaît depuis longtemps le rôle du RAAS dans l'hypertension systémique et l'hypertrophie cardiaque gauche. L'angiotensine II se lie à des récepteurs AT<sub>I</sub>, qui provoquent une vasoconstriction, et des récepteurs AT<sub>II</sub>, qui entraînent une vasodilatation. Lors d'hypertension systémique, l'angiotensine II entraîne une réabsorption du sodium au niveau du rein, une vasoconstriction artérielle, et promeut la prolifération et la migration cellulaire, ainsi que la production de radicaux libres. De même, l'aldostérone provoque une vasoconstriction et une rétention d'eau et de sodium au niveau du rein, mais joue également un rôle important dans le remodelage et l'hypertrophie du ventricule gauche (VG). L'effet bénéfique des inhibiteurs du RAAS et des antagonistes des récepteurs à l'aldostérone sur la tension artérielle et le remodelage cardiaque a été largement démontré. [23,24]

Chez le rat, lors d'HTP, on observe des taux augmentés d'angiotensine II, ainsi qu'une augmentation des récepteurs AT<sub>I</sub> par rapport aux récepteurs AT<sub>II</sub>, associée à une prolifération excessive des cellules musculaires lisses et une vasoconstriction pulmonaire. Un traitement par losartan ou captopril est associé à une diminution des PAP et de l'hypertrophie cardiaque. [25,26,27] Chez l'humain, on retrouve également une activation du RAAS, ainsi qu'un taux anormal d'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). A long terme, l'activation du RAAS semble associée à des performances au test de marche de 6 minutes et une survie diminuées. Chez l'humain, l'utilité des traitements inhibiteurs du RAAS est controversée, les résultats de différentes études étant contradictoires quant à leur effet sur les PAP et la fonction cardiaque. De plus, au vu des nombreuses voies de signalisation impliquées, ces traitements seuls ne sont pas suffisants pour réduire la vasoconstriction pulmonaire. [28,29,30]

Des taux augmentés d'aldostérone ont également été démontrés, tant chez le rat que chez l'humain. La production d'aldostérone se situe principalement au niveau de la glande surrénale. Cependant, on trouve également une production d'aldostérone anormale,

stimulée par l'endothéline et l'angiotensine II, directement au niveau de la paroi des vaisseaux pulmonaires. L'aldostérone participe, par le biais d'une diminution du taux de NO et par la production de radicaux libres, à la dysfonction endothéliale (voir ci-dessous). Chez le rat, les traitements antagonistes des récepteurs à l'aldostérone induisent une diminution de l'épaisseur de la paroi, du nombre de fibroblastes, des dépôts de collagène, ainsi qu'une diminution des PAP et de l'hypertrophie cardiaque. Chez l'humain, ces mêmes traitements, combinés aux traitements antagonistes de l'endothéline, ont montré un bénéfice clinique sur les performances au test de marche de 6 minutes et sur le taux de NT-proBNP. [31,32]

**Survivin.** Ces différentes voies ont toutes une conséquence en commun : une prolifération excessive et une résistance à l'apoptose. McMurtry et al. ont montré que l'expression de la survivin est augmentée dans la paroi des vaisseaux pulmonaires lors d'HTP, principalement au niveau des cellules musculaires lisses, mais aussi dans l'endothélium et les fibroblastes. La survivin agit par inhibition de l'apoptose et de l'ouverture des canaux potassiques Kv1.5. Chez le rat, des thérapies permettant d'inactiver la survivin sont efficaces pour diminuer le remodelage et les PAP, ainsi que l'hypertrophie du VD. Il semble que l'expression de la survivin soit favorisée par PDGF et puisse survenir suite à une lésion de l'endothélium, ce qui concorde avec les résultats obtenus au sujet des autres voies de signalisation mentionnées ci-dessus. Ce facteur pourrait donc constituer l'un des liens entre ces voies et le remodelage de la paroi vasculaire. [16]

**miRNAs.** Quelques récentes études chez le rat ont montré que les liens entre ces différentes voies de signalisation pourraient être constitués par les miRNAs. Les miRNAs sont une famille de RNAs non-codants, qui régulent l'expression des RNAs codants par liaison et clivage de ceux-ci dans le cytoplasme. La formation des miRNAs est régulée par différents mécanismes, notamment par l'hypoxie et le facteur HIF-1 $\alpha$  (voir *métabolisme énergétique*), les molécules inflammatoires et certains facteurs de croissance. Il semble que les miRNAs soient dérégulés lors d'HTP, certains étant augmentés et d'autres diminués. On peut citer l'exemple du miR-204, qui régule la prolifération et l'apoptose cellulaires par le biais de Bcl-2 et NFAT. Il semble diminué dans les cellules musculaires lisses. L'endothéline et PDGF pourraient être impliqués dans l'inhibition du miR-204. [33]

**Dysfonction endothéliale.** Comme mentionné, l'endothélium pulmonaire devient hyperplasique et libère moins de médiateurs vasodilatateurs (NO, prostacyclines) et plus de médiateurs vasoconstricteurs et pro-coagulants (endothéline, thromboxane-A2). Cela conduit à la survenue d'une dysfonction endothéliale et d'une résistance accrue au niveau des vaisseaux pulmonaires, de manière similaire à la dysfonction endothéliale présente au niveau systémique dans certaines pathologies. Comme décrit ci-dessus, elle constitue la cible principale des traitements actuels de l'HTP. Cependant, bien qu'elle participe à l'augmentation du tonus vasculaire, c'est principalement le remodelage et l'occlusion des artérioles qui cause l'augmentation des RAP et des PAP. [13,16]

**En conclusion**, de multiples mécanismes ont été proposés pour expliquer ces phénomènes de vasoconstriction et d'hyperplasie, mais les liens entre les différentes voies de signalisation restent à être élucidés. Les traitements disponibles actuellement ne sont pas toujours efficaces et ne permettent pas de reverser les anomalies histologiques. Des études expérimentales commencent à rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques au niveau des voies de signalisation, afin de pouvoir inhiber la prolifération, réactiver l'apoptose et retrouver une architecture normale des vaisseaux pulmonaires. Il est donc nécessaire de mieux comprendre la pathogenèse de l'HTP.

## MARQUEURS CLINIQUES

Afin de pouvoir évaluer l'état du patient et son évolution au cours du temps, il est nécessaire de pouvoir se baser sur des marqueurs cliniques fiables, reproductibles et facilement mesurables dans la pratique courante. Plusieurs variables sont fréquemment utilisées, tant en pratique clinique que dans le cadre d'études, telles que la classe NYHA et le test de marche de 6 minutes.

**Test de marche de 6 minutes.** Le test de marche de 6 minutes est un test d'effort sub-maximal fréquemment utilisé dans l'évaluation des pathologies cardiovasculaires et pulmonaires et notamment, pour évaluer la réponse à une intervention médicale. Il s'agit de faire marcher le patient, à un rythme choisi par celui-ci, pendant 6 minutes. Les guidelines actuelles recommandent d'effectuer ce test à l'intérieur, dans un couloir par exemple, sur une surface plate et dure, où la distance est assez longue pour éviter trop de changements de directions qui diminuent la distance de marche. Le patient peut utiliser toute aide de marche qu'il utilise quotidiennement et n'a pas besoin d'interrompre sa prise de médicaments. On évalue la dyspnée et la fatigue, avant et après le test, généralement par l'échelle de Borg. Bien que ce test demande un effort physique, il est bien toléré même pour les patients sévèrement handicapés, car ils peuvent gérer eux-mêmes l'intensité et la vitesse de leur démarche et peuvent s'arrêter à tout moment. Certaines contre-indications sont tout de même à prendre en compte, comme la présence d'un angor instable ou d'un infarctus dans le mois précédent. L'incidence de complications telles que des arythmies ou arrêts cardiaques étant pour le moment inconnue, il est nécessaire d'effectuer ce test dans un endroit où une intervention d'urgence est possible, sous la surveillance d'un médecin habilité à la réanimation, avec la possibilité d'administrer rapidement des médicaments et de l'oxygène. <sup>[34]</sup>

Plusieurs études démontrent que c'est un bon examen, reproductible, pour évaluer les capacités fonctionnelles d'un patient. Il représente l'équivalent de l'activité physique de la vie quotidienne et estime donc les capacités d'un patient de manière plus fiable qu'une autoévaluation par un questionnaire. Bien que l'effort obtenu ne corresponde pas à l'effort maximal possible pour le patient, il a été démontré que les résultats obtenus sont corrélés avec les valeurs des tests d'effort maximal. <sup>[35]</sup> Lors d'HTP, les résultats obtenus sont fortement corrélés avec la survie, la qualité de vie et la classe NYHA, ainsi qu'avec des

paramètres hémodynamiques tels que le DC, l'IC, la PAD et les RAP. Dans l'évaluation des effets d'un traitement, une modification de la distance de marche supérieure à 33m est considérée comme significative, bien que l'existence d'une corrélation entre l'amélioration de la distance de marche et la survie, de même que sa valeur pronostique, soient controversées. De plus, la distance de marche reflète l'état cardiovasculaire, pulmonaire et neuromusculaire global du patient et n'est donc pas spécifique à la pathologie investiguée. Bien que la sensibilité du test de marche à évaluer la réponse au traitement soit plus faible que d'autres tests d'effort, il semble tout de même que, grâce à sa bonne reproductibilité et à sa réalisation aisée, il soit plus adéquat pour évaluer l'évolution des capacités fonctionnelles et de l'état cardiovasculaire après traitement. [2,6,35,36,37,38,39]

**Classe NYHA/WHO.** La classification NYHA/WHO permet l'autoévaluation de sa dyspnée par le patient. Elle correspond à l'échelle NYHA, utilisée dans d'autres pathologies cardiovasculaires, avec quelques adaptations spécifiques à l'HTP. Cette classification apparaît comme un bon indicateur de la survie lors d'HTP : la survie est d'environ 6 ans pour les classes I et II, 2,5 ans pour la classe III, et 6 mois pour la classe IV. Des études ont montré une corrélation entre la classe NYHA et les paramètres hémodynamiques. De plus, les changements induits par les traitements peuvent être facilement mesurés et sont également prédictifs de la survie. La classe pourrait donc être utilisée pour l'adaptation du traitement. [6,39,40,41] Cette classification présente cependant certaines limitations, notamment la forte variabilité inter-observateurs et le fait qu'il s'agit d'une évaluation subjective, le patient rapportant lui-même ses symptômes. De plus, il est difficile d'utiliser cette classification pour détecter précocement des patients atteints d'HTP. De même, la détection d'une amélioration de la classe II vers la classe I est difficile. [39]

**Critères composites et équations.** Certaines études utilisent des critères composites pour mesurer la sévérité d'une pathologie et l'évolution de l'état des patients. Il s'agit de regrouper plusieurs événements ou valeurs en un même critère statistique. On peut y incorporer des variables telles que le test de marche de 6 minutes et la classe NYHA/WHO, ou encore le taux de mortalité et le nombre de transplantations, par exemple. Les avantages de regrouper ainsi différentes manifestations sous un même critère sont d'augmenter le nombre d'événements mesurés et de pouvoir diminuer le nombre de patients nécessaire à la réalisation d'une étude. Un bénéfice thérapeutique peut également être détecté plus facilement. Il faut cependant être attentif au fait qu'on ne considère pas toujours les mêmes événements dans toutes les études, ce qui peut rendre les comparaisons difficiles. [39]

Finalement, en pratique clinique, afin d'améliorer la classification des patients selon leur pronostic, des équations combinant différents marqueurs cliniques, biologiques et hémodynamiques (voir ci-dessous) ont été développées. La valeur pronostique étant dépendante des avancées diagnostiques et thérapeutiques, ces équations doivent régulièrement être mises à jour. La plus récente est le résultat de l'étude REVEAL menée par Benza et al. Elle semble permettre une meilleure stratification du risque, comparativement à des variables considérées individuellement. [1,41]

## MARQUEURS BIOLOGIQUES

**NT-proBNP.** Le NT-proBNP est un peptide libéré par le myocarde lorsque la présence d'une surcharge en volume augmente la tension au niveau de la paroi ventriculaire. Il a un effet diurétique et vasodilatateur, notamment par inhibition du RAAS. Il peut être augmenté dans toute pathologie cardiaque, gauche ou droite, induisant une diminution de la fonction cardiaque, et l'évolution de son taux illustre les changements de tension au niveau de la paroi ventriculaire. Lors d'HTP, il a été démontré qu'un taux élevé est associé à un mauvais pronostic et une survie diminuée.<sup>[38,39,41,42,43]</sup> En effet, Mauritz et al. ont montré que des valeurs supérieures à 1.256 pg/ml sont associées à un mauvais pronostic. L'évolution du taux de NT-proBNP au cours de la maladie a également une forte valeur pronostique et pourrait même permettre une meilleure discrimination des patients à haut risque de mortalité.<sup>[44]</sup> Les valeurs de NT-proBNP sont également corrélées aux paramètres hémodynamiques, tels que la PAD, la saturation mixte veineuse (SvO<sub>2</sub>), la pression télé-diastolique du VD, les PAP et les RAP, et corrélées négativement avec le DC et la fraction d'éjection (FE) du VD.<sup>[43,44,45,46]</sup> Le NT-proBNP était également un marqueur de la réponse au traitement à long terme.<sup>[46]</sup> Park et al. ont montré qu'une baisse du taux de NT-proBNP après 3 mois de traitement par epoprostenol était associée à un taux de survie nettement plus élevé, particulièrement si la baisse était supérieure à 50% de la valeur de base. C'est donc un marqueur sensible de la sévérité de la dysfonction ventriculaire droite, qui pourrait permettre d'évaluer précocement la réponse à un traitement.<sup>[47]</sup> L'élimination du NT-proBNP est exclusivement rénale, ses valeurs peuvent donc être surestimées en présence d'une insuffisance rénale, fréquemment présente lors d'HTP. Dans ce cas, il semble que la corrélation entre le taux de NT-proBNP et les paramètres hémodynamiques soit moins forte.<sup>[42,43]</sup>

**DLCO.** On utilise la diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) dans le cadre de nombreuses pathologies pulmonaires, car elle permet de détecter de manière non invasive les processus pathologiques entraînant une perturbation des échanges gazeux au niveau des vaisseaux pulmonaires. Elle est fréquemment utilisée pour révéler la présence d'HTP lors de sclérodermie, sa diffusion étant perturbée par le remodelage de la paroi artérielle. Dans le cadre de cette pathologie, la DLCO est également fortement corrélée au pronostic.<sup>[48]</sup> Lors d'HTAP, bien que des processus de remodelage similaires soient présents, la valeur de la DLCO en tant que marqueur pronostique utile pour le suivi reste controversée. Chandra et al. ont montré qu'une valeur inférieure à 40% de la valeur prédite semble associée à un mauvais pronostic. La DLCO apparaît également comme étant corrélée avec la classe NYHA, mais pas avec les valeurs hémodynamiques. De même, lors d'une étude prospective incluant 2716 patients, des valeurs de DLCO diminuées étaient également associées avec une mortalité plus importante, de même que des valeurs supérieures à 80% de la valeur prédite étaient associées à une survie augmentée. Au contraire, Trip et al. n'ont pas montré d'association entre la valeur de DLCO et le pronostic ou les paramètres hémodynamiques. Une DLCO diminuée chez des patients atteints d'HTAP est corrélée avec le tabagisme, pouvant ainsi signifier que des valeurs abaissées reflètent plutôt une

pathologie du parenchyme pulmonaire sous-jacente plutôt qu'une atteinte sévère des vaisseaux. De plus, aucune modification de la DLCO n'a été observée après traitement. [1,41,49,50]

## PHYSIOPATHOLOGIE DU VENTRICULE DROIT

Comme mentionné précédemment, le VD est le principal facteur déterminant le pronostic des patients atteints d'HTP. <sup>[1]</sup> Il est donc nécessaire de s'intéresser aux mécanismes qui induisent la survenue d'une défaillance cardiaque droite.

**Hypertrophie et dilatation.** En conditions normales, le VD possède une structure complexe à trois compartiments : la chambre de remplissage, qui comprend la valve tricuspide, la partie apicale avec la paroi libre du VD, et la chambre de chasse, proche de la valve pulmonaire. Ces trois parties jouent un rôle différent dans l'éjection du sang vers l'artère pulmonaire. L'apex joue le rôle le moins important mais, grâce à sa localisation et au décalage de contraction entre la chambre de remplissage et les autres parties, il permet le déplacement du sang à travers le ventricule en direction de la valve pulmonaire. <sup>[51]</sup> Lors d'HTP, le VD perd son décalage de contraction. Toute la structure du ventricule est modifiée, et l'anatomie en trois compartiments évolue vers une forme plus cylindrique, qui permet l'éjection du sang malgré la contraction simultanée de tous les compartiments. Finalement, la dilatation de la chambre de chasse entraîne une perte de fonction de celle-ci, qui doit alors être compensée par le reste du ventricule. Ces perturbations de la motilité des parois du VD peuvent être expliquées par des anomalies de la contractilité du myocarde, secondaires à un changement d'orientation des fibres musculaires. <sup>[51,52]</sup>

Kind et al. ont observé, en conditions normales, que le septum interventriculaire est composé de fibres d'orientation oblique et d'architecture spiralée, permettant une contraction « en torsion ». Au contraire, la paroi libre du VD est composée principalement de fibres d'orientation transverse, permettant une contraction circonférentielle. Lors d'HTP, les fibres du septum acquièrent une orientation transverse, favorisant alors la contraction circonférentielle observée lors du remodelage du VD. <sup>[53]</sup>

Dès le début de l'augmentation de la post-charge par l'augmentation des PAP, l'hypertrophie du VD permet de conserver une FE correcte et de diminuer le stress pariétal. <sup>[54,55]</sup> Ce mécanisme n'est cependant pas suffisant pour préserver la fonction cardiaque et l'hypertrophie conduit progressivement vers l'ischémie et la dilatation du VD. En effet, après la surcharge de pression qui survient dès le début de l'HTP, apparaît une surcharge en volume, probablement secondaire à la régurgitation tricuspide, bien que tous les mécanismes ne soient pas encore bien connus. Celle-ci induit une dilatation, puis une défaillance du VD. <sup>[56]</sup> Par ailleurs, la dilatation peut elle-même mener à l'insuffisance et à la régurgitation tricuspide, secondairement à une dilatation de l'anneau tricuspide. Il en résulte un cercle vicieux, avec une augmentation de la surcharge en volume du VD, qui contribue à la progression de la dilatation ventriculaire, puis, de la dilatation de l'anneau tricuspide, etc. <sup>[55]</sup>

Selon Archer et al., on peut tout de même différencier deux phénotypes différents, en fonction de l'adaptation cardiaque à l'augmentation de pression : le phénotype adaptatif, où le VD est peu dilaté et fibrosé, la FE est conservée et le remodelage est concentrique, et le phénotype maladaptatif, où le VD est dilaté, fibrosé, hypokinétique et où le remodelage est excentrique.<sup>[57]</sup> Bien que le phénotype adaptatif soit fréquemment retrouvé chez les enfants atteints d'un syndrome d'Eisenmenger, et le phénotype maladaptatif chez les patients atteints de sclérodémie, les mécanismes qui déterminent la survenue de l'un ou l'autre de ces phénotypes sont encore peu connus.<sup>[54]</sup> Il semble donc nécessaire d'investiguer ce phénomène, afin de pouvoir classifier et déterminer précocement le pronostic des patients, mais également d'utiliser ces connaissances à des fins thérapeutiques.

**Septum et ventricule gauche.** Le septum interventriculaire se comporte comme une membrane passive en diastole, dont la position dépend du volume sanguin dans le VG et dans le VD. En systole, la position du septum reflète la contraction musculaire des ventricules, mais également la pression dans ceux-ci. Lors d'HTP, lorsque la pression dans le VD devient supérieure à la pression du VG, le septum est dévié à gauche selon le gradient de pression. On parle d'excentricité anormale lorsque que le septum est dévié à gauche en systole.<sup>[58,59]</sup> Le septum joue un rôle important dans la contraction des deux ventricules, et d'autant plus à droite lors d'HTP. En effet, selon López-Candales, il semble constituer le « moteur ventriculaire » dans la contraction du VD contre la post-charge élevée, c'est-à-dire qu'il produit la plus grande partie de la force nécessaire à l'éjection du sang. La déviation du septum participe donc à la progression de la dysfonction droite.<sup>[59]</sup>

La dysfonction cardiaque observée à droite peut également entraîner une dysfonction cardiaque gauche, du fait que les deux ventricules sont interdépendants par plusieurs mécanismes. L'excentricité anormale du septum, mentionnée précédemment, entraîne une morphologie anormale du VG. De plus, le péricarde étant peu extensible, le VD hypertrophié entraîne une compression du ventricule gauche et une diminution de son volume. Il en résulte une dysfonction cardiaque gauche, caractérisée par une diminution du remplissage du VG, responsable de la diminution de son volume d'éjection.<sup>[54,59]</sup>

Finalement, lors d'HTP, il existe une dyssynchronie entre les deux ventricules : la paroi libre du VD est encore en phase de contraction lorsque la diastole a débuté dans le ventricule gauche, ce qui accentue la déviation du septum vers la gauche et raccourcit la diastole à droite. Le temps de remplissage du VD est donc également diminué. Bien que des anomalies du QRS puissent être retrouvées à l'ECG, elles ne sont pas toujours présentes, ce qui suppose que les anomalies du système de conduction ne sont pas les seuls mécanismes sous-jacents. Une contraction prolongée des myocytes soumis à un stress mécanique pourrait participer à ce phénomène.<sup>[52,54,60]</sup>

**Insuffisance diastolique.** Lors d'HTP, on retrouve également une insuffisance diastolique dans le VD, qui peut être expliquée par une augmentation de la rigidité du ventricule. Celle-ci est due à l'hypertrophie, à une augmentation des dépôts de collagène dans le myocarde, mais aussi à une diminution de la relaxation des myocytes, qui illustre la tentative du VD à augmenter la contractilité des myocytes. On observe une augmentation de la tension passive des sarcomères, par diminution de la phosphorylation de la titine qui régule, normalement,

la compliance de ceux-ci. Ce mécanisme compensatoire entraîne une diminution du remplissage ventriculaire qui pourrait participer à la décompensation cardiaque droite. La raideur du ventricule peut être évaluée par le biais de courbes pression/volume, obtenues par IRM. Bien que la raideur du VD soit corrélée à certains marqueurs de gravité tels que les RAP et le NT-proBNP, aucune relation avec la survie n'a été démontrée.<sup>[61]</sup>

**Flux sanguin.** La perfusion cardiaque a souvent été étudiée lors d'hypertrophie cardiaque gauche. Dans l'artère coronaire gauche, en conditions normales, le flux dépend de la tension artérielle, ou pression dans l'aorte, et de la pression dans les capillaires myocardiques, déterminée par différents facteurs neuro-humoraux et métaboliques, ainsi que par la pression dans le VG. Cette dernière étant dépendante de la phase du cycle cardiaque, le flux est donc biphasique : il survient presque exclusivement en diastole, lorsque la pression est basse, plutôt qu'en systole. Lors d'hypertrophie du VG, on retrouve principalement des anomalies de la perfusion sous-endocardique, plutôt que sous-épicaire, suggérant une atteinte de la microcirculation. Plusieurs mécanismes participent à ces anomalies : une dysfonction, une raréfaction et un remodelage microvasculaire accompagnant l'hypertrophie, mais également une compression externe par l'élévation de la pression intra-ventriculaire gauche et du stress pariétal, qui augmentent les résistances dans les vaisseaux coronaires.<sup>[62]</sup> A droite, en conditions normales, le flux sanguin dans la coronaire droite dépend de la pression aortique et de la pression dans le VD, mais pas de la contraction du ventricule. C'est donc un flux monophasique, c'est-à-dire que le flux en systole est équivalent au flux en diastole. Au contraire, van Wolferen et al. ont démontré que le flux sanguin dans la coronaire droite était diminué en systole et augmenté en diastole lors d'HTP. Le flux devient biphasique, de manière similaire à ce qui est observé dans l'artère coronaire gauche en conditions normales, et est donc dépendant de la contraction et de la pression systolique du VD.<sup>[63]</sup> Le flux coronaire systolique par unité de masse diminue également parallèlement à la progression de l'hypertrophie du VD, par raréfaction de la microcirculation par rapport à la masse ventriculaire et par compression des vaisseaux en systole. Cela peut expliquer la présence d'ischémie sous-endocardique lors d'hypertrophie sévère, telle qu'on peut la trouver lors d'hypertrophie du VG.<sup>[57]</sup>

**En conclusion,** de nombreux mécanismes sont encore peu connus, en ce qui concerne l'adaptation du VD à l'augmentation de la post-charge lors d'HTP. Pourtant, c'est effectivement le VD et sa fonction qui déterminent le pronostic et la survie des patients. Il est donc nécessaire d'effectuer d'autres études, et d'établir des moyens fiables, afin d'évaluer au mieux la fonction du VD.

## MARQUEURS DE LA FONCTION CARDIAQUE

**Cathétérisme.** Le cathétérisme cardiaque droit constitue aujourd'hui le « gold standard » pour le diagnostic de l'HTP. On peut y obtenir divers paramètres hémodynamiques, tels que la PAD, les RAP, la pression pulmonaire systolique (PAPs), la PAPm, les RAP, l'IC,



défini comme le rapport entre le DC et la surface corporelle, ou encore la saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) et la SvO<sub>2</sub>. Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont démontré une corrélation entre le pronostic, la survie et la PAD, la PAPm, la SvO<sub>2</sub>, ainsi que le DC et l'IC [1,2,39,41,58,64,65,66,67,68] Les RAP sont également fortement corrélées avec la survie, bien que l'association de leur diminution après traitement avec la mortalité soit controversée. Cependant, Sitbon et al. ont montré qu'une diminution de 30% et plus par rapport aux valeurs avant traitement est associée avec un meilleur pronostic. [40,69] L'évolution du DC après seize semaines de traitement est également associée au pronostic, une augmentation supérieure à 0.22 l/min étant prédictive d'une meilleure survie. [67] Nickel et al. ont montré que des valeurs d'IC supérieures à 2.5 L/min/m<sup>2</sup> et de SvO<sub>2</sub> supérieures à 65% au moment du diagnostic sont associées à une survie plus longue. Toutefois, c'est surtout leur évolution qui détermine le pronostic : une péjoration malgré des valeurs de base satisfaisantes est associée à un plus haut taux de mortalité. A l'inverse, une amélioration malgré des valeurs de base abaissées est synonyme d'une mortalité plus faible. Ces résultats mettent en évidence l'importance des valeurs de suivi. [70] A l'effort, en conditions normales, le DC et l'IC augmentent. Le changement de l'IC à l'effort pourrait permettre une meilleure stratification des patients, une augmentation étant prédictive d'une meilleure survie. Il existe également une corrélation positive avec la distance au test de marche de 6 minutes, et négative avec la classe NYHA. Cela illustre que, le cœur étant capable d'augmenter son débit durant l'effort, la fonction cardiaque est encore préservée. [71] Le cathétérisme cardiaque n'est cependant pas idéal pour le suivi au long cours des patients, cette procédure étant passablement invasive. Les valeurs sont, la plupart du temps, obtenues au repos et ne permettent donc pas d'évaluer la réponse du système cardiovasculaire à l'effort.

### **Echographie cardiaque.**

**Gradient de pression tricuspide.** Le gradient de pression tricuspide est largement utilisé comme moyen de détecter la présence d'une HTP. On l'estime en mesurant la vitesse du flux de la régurgitation tricuspide. On obtient la différence de pression entre le VD et l'OD par le biais de la loi de Bernoulli :  $\Delta P = 4V^2$ . En l'absence d'une sténose pulmonaire, la PAPs peut être estimée en ajoutant la PAD, obtenue à partir du diamètre de la veine cave inférieure et de sa variation respiratoire. Selon les guidelines, cette valeur de PAPs n'est pas utilisée, à elle seule, pour poser le diagnostic d'HTP. En effet, chez environ 50% des patients, les valeurs de PAP estimées à l'ultrason ne correspondent pas aux valeurs obtenues au cathétérisme. De plus, dans certaines situations, l'équation de Bernoulli ne peut être appliquée, car le gradient de pression est sous-estimé. [72] Le diagnostic d'HTP doit donc être évoqué, avec un degré de probabilité, en la présence de plusieurs signes évocateurs à l'échographie. Bien que les valeurs de PAP mesurées par cathétérisme cardiaque soient corrélées à la survie, il n'y a pas d'évidence démontrant une telle relation avec des valeurs obtenues à l'échographie.

**Anatomie du VD.** A l'échographie en deux dimensions, on peut évaluer la présence d'une hypertrophie cardiaque droite et d'une dilatation du VD. [56] Cependant, il semble que la

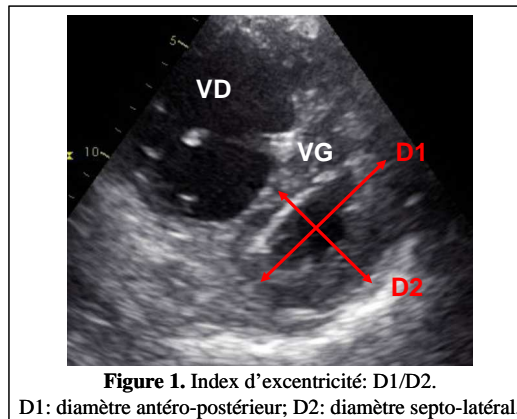
dilatation du VD soit plus fortement corrélée avec la survie que l'hypertrophie. En effet, cette dernière, bien qu'ayant des effets délétères, est un mécanisme adaptatif permettant au VD de fonctionner malgré des PAP élevées. La dilatation, au contraire, cause la progression de la dysfonction cardiaque droite. Dans le contexte de l'HTP, Ghio et al. ont ainsi démontré qu'un diamètre ventriculaire augmenté est associé à des RAP élevées, une PAD élevée, un IC abaissé et une moins bonne survie.<sup>[56]</sup> La dilatation du VD peut également être estimée selon le rapport des diamètres télé-diastoliques des VD et VG. Il pourrait être utilisé comme marqueur de surcharge et de dysfonction ventriculaires droites.<sup>[73]</sup>

**Fonction du VD.** Les RAP, ainsi que la FE, qui reflète la fonction ventriculaire, sont tous deux des facteurs prédictifs de mortalité. Il n'existe pourtant qu'une faible corrélation entre la FE et les RAP, ainsi que leur évolution après traitement, ce qui indique que le VD ne s'adapte que peu aux changements des propriétés vasculaires. On pense donc que les indices de la fonction ventriculaire droite sont de meilleurs facteurs pronostiques que les RAP.<sup>[69]</sup> Cependant, la mesure de la FEVD par échographie reste une estimation visuelle et est donc peu fiable. Il est préférable de la mesurer par IRM ou d'utiliser d'autres marqueurs échographiques de la fonction ventriculaire, qui permettent également une détection plus précoce de la dysfonction droite.

On peut utiliser l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE). Plusieurs études ont démontré qu'une TAPSE abaissée est corrélée avec une dysfonction droite plus importante et une survie diminuée.<sup>[55,68,74,75]</sup> Forfia et al. ont établi un seuil à 1.8 cm, en dessous duquel on prédit un mauvais pronostic, avec un plus grand degré de remodelage cardiaque et une décompensation plus avancée. Une TAPSE inférieure à 1.8 cm est également associée avec une dysfonction gauche plus importante, illustrant ainsi l'interdépendance des deux ventricules.<sup>[75]</sup> La TAPSE illustre uniquement la fonction longitudinale du VD. Il semble qu'au cours de la progression de la dysfonction droite, la diminution de la TAPSE atteigne un seuil et ne diminue plus au-delà, bien que la dysfonction et la FE se péjorent encore. Au contraire, le rétrécissement systolique transverse, évalué par IRM ou échographie cardiaque, illustre les mouvements de la paroi libre et du septum, et est corrélé avec la FE du VD tout au long de la progression de la dysfonction. Bien que le déplacement de la paroi libre atteigne également un seuil, le déplacement du septum progresse avec la dysfonction. La diminution du rétrécissement transverse observée est donc principalement due au septum.<sup>[53,76]</sup> On peut combiner le rétrécissement longitudinal et transverse en un seul paramètre : la fraction de changement de surface du VD (RVFAC), qui peut être évaluée par IRM ou échographie cardiaque en deux dimensions. On obtient la valeur de la RVFAC par le biais des aires télé-diastolique et télé-systolique du VD, comme ceci :  $RVFAC = [(Aire\ télé-diastolique\ VD - Aire\ télé-systolique\ VD) / Aire\ télé-diastolique\ VD]$ . La RVFAC est corrélée à la FE du VD et à son évolution au cours du temps, et pourrait alors être utilisée comme un marqueur de l'évolution de la fonction cardiaque droite. Cependant, sa mesure par échographie en deux dimensions reste difficile et moins sensible que par IRM.<sup>[76,77]</sup>

La position du septum peut également être évaluée par l'index d'excentricité (IE), décrit par Ryan et al., qui apparaît comme un marqueur tant d'une surcharge en volume que d'une

surcharge en pression. Il s'agit du rapport entre le diamètre antéro-postérieur et le diamètre septo-latéral du VG, à l'échographie en deux dimensions sur une vue du court axe (Figure 1).<sup>[78]</sup> Plusieurs études ont démontré qu'un IE augmenté, par déplacement du septum vers la gauche, est corrélé avec des PAD et des PAP élevées, et est associé à un mauvais pronostic et à une moins bonne survie. L'IE semble donc être un bon indicateur de décompensation ventriculaire droite, et pourrait ainsi être utilisé comme un outil de suivi.<sup>[58,59,79]</sup> Par ailleurs, Ghio et al. ont montré que l'association de la TAPSE et de l'IE permet de détecter les patients présentant une dysfonction globale, diastolique et systolique, du VD.<sup>[79]</sup>



De nombreuses études s'accordent à dire que la présence d'un épanchement péricardique est un excellent facteur prédictif de mortalité.<sup>[55,58,64,68]</sup> Il est dû à l'obstruction du drainage lymphatique et veineux dans l'OD, secondairement à une élévation de la pression dans celle-ci. En effet, l'épanchement est le reflet de la dysfonction diastolique et de la décompensation cardiaque droite. Il est, par conséquent, corrélé à la survie.<sup>[55,68]</sup>

La vélocité systolique de la paroi libre du VD, mesurée par Doppler tissulaire, permet d'évaluer précocement la fonction du VD, avant que des anomalies ne soient détectables par la TAPSE. Des valeurs pathologiques sont observées dans l'HTP.<sup>[52]</sup> De même, la dyssynchronie qui existe entre le VD et le VG lors d'HTP peut être mesurée par la différence de temps de survenue des pics de déformation du septum et de la paroi libre du VD. La dyssynchronie est corrélée avec les marqueurs de taille du VD : un délai de contraction de la paroi libre est associé avec des aires télé-diastolique et télé-systolique augmentées, ainsi qu'avec un IE élevé.<sup>[60]</sup>

Selon l'étude de Grünig et al., la réserve contractile du VD, mesurée par la différence de volume d'éjection au repos et à l'effort, est corrélée à la survie, mais aussi à la distance au test de marche de 6 minutes et au pic de la consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub>/kg). On peut l'estimer par l'augmentation de la PAPs à l'effort, celle-ci illustrant la capacité du VD à éjecter un plus grand volume sanguin malgré une post-charge élevée. L'échographie de stress pourrait donc être utilisée dans le suivi, afin d'évaluer le risque de mortalité et la réponse aux traitements.<sup>[80]</sup> Toujours selon Grünig et al., l'échographie de stress serait un meilleur facteur pronostique que les valeurs obtenues au repos. Elle permet également

d'évaluer le changement, lors d'un effort physique, d'autres paramètres utilisés au repos, tels que les RAP, la TAPSE, la vitesse de régurgitation tricuspide et la PAPm. [81]

L'index myocardique de Tei est défini comme la somme de la contraction et de la relaxation isovolumétriques, divisée par le temps d'éjection. C'est un bon indicateur de la fonction globale du VD et du pronostic du patient, qui est, de plus, peu influencé par la géométrie du ventricule, la régurgitation tricuspide et l'état de remplissage du VD. Il est reproductible et facilement calculé, par Doppler pulsé ou par Doppler tissulaire, à partir des valves pulmonaire et tricuspide. Une augmentation de l'index de Tei est corrélée à une dysfonction importante du VD. [55,68,72]

**En conclusion**, de nombreux marqueurs de la fonction du VD lors d'HTP ont été développés. Cependant, leur valeur prédictive reste, pour la plupart, encore à déterminer. On recommande, pour le moment, d'utiliser les marqueurs les mieux connus, tels que les paramètres anatomiques, la présence d'un épanchement péricardique ou la TAPSE. [68,72] Il est donc nécessaire d'effectuer des études supplémentaires et de déterminer précisément quels indicateurs sont les plus utiles et les plus reproductibles, dans le but d'établir un meilleur suivi et une meilleure connaissance de la fonction ventriculaire droite. Actuellement, les valeurs hémodynamiques obtenues par cathétérisme cardiaque restent également déterminantes pour établir, non seulement un diagnostic, mais également un pronostic et suivre l'évolution de la maladie.

## **METABOLISME ENERGETIQUE**

**HIF-1 $\alpha$  et métabolisme.** Plusieurs études ont démontré que le métabolisme énergétique du myocarde, mais aussi des cellules endothéliales des vaisseaux pulmonaires, est perturbé. L'oxydation des acides gras, normalement utilisée comme source d'énergie, est remplacée par la glycolyse anaérobie. L'analyse moléculaire de cellules endothéliales et myocardiques a montré que ce « shift » métabolique repose sur une activation normoxique du facteur de transcription HIF-1 $\alpha$ . [57,82,83] Ce facteur est normalement activé en conditions d'hypoxie, afin de permettre la production d'énergie sans oxygène, par la glycolyse anaérobie. HIF-1 $\alpha$  inhibe l'expression de gènes responsables de l'oxydation des acides gras, ce qui favorise la production d'énergie à partir du glucose. [84] De plus, l'activation de HIF-1 $\alpha$  augmente l'expression des pyruvate déshydrogénase (PDH) kinases (PDK). Ces kinases diminuent l'activité de la PDH, responsable de l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs, ce qui diminue la production d'acétyl-CoA et ralentit le cycle de Krebs. L'oxydation des acides gras est donc remplacée par la glycolyse aérobie ou anaérobie. Cette dernière est prédominante, ce qui explique la production augmentée de lactates observée dans l'HTP. On appelle cela l'effet Warburg, que l'on retrouve dans différentes pathologies et plus particulièrement dans les tumeurs malignes. [57,82,83,85,86] Il en résulte une diminution de la production d'oxygène par molécule de glucose (2 ATP versus 32 ATP) et donc, une augmentation des besoins en glucose. Des apports adéquats sont assurés par l'augmentation

de l'expression des canaux GLUT-1 et de l'hexokinase, tant dans les cellules myocardiques que dans les cellules endothéliales et musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires. <sup>[82]</sup> Bonnet et al. ont montré que, chez le rat et l'humain, tous ces éléments entraînent une diminution de la dépendance du métabolisme cellulaire à l'oxygène et donnent un avantage à ces cellules en condition d'hypoxie, tant pour la prolifération que pour leur survie. Ce processus dépend de l'inhibition des canaux potassiques Kv1.5 par HIF-1 $\alpha$ . La dépolarisation cellulaire qui en résulte provoque un influx de calcium. L'élévation des taux de calcium et de potassium intracellulaires promeut la prolifération et la résistance à l'apoptose. <sup>[87]</sup> Ces mécanismes, en conditions normoxiques, diminuent l'exposition aux radicaux libres. <sup>[82,83]</sup> Dans les vaisseaux pulmonaires, parallèlement à ce « shift » métabolique, la diminution de la production de NO observée lors d'HTP entraîne une diminution du nombre de mitochondries par cellule et une inhibition de l'expression des gènes mitochondriaux, ce qui participe à la diminution de la consommation d'oxygène. On observe également des anomalies du fonctionnement des mitochondries, retrouvées spécifiquement dans les poumons, comme par exemple une réduction de l'activité du complexe IV dans la membrane mitochondriale. Il en résulte une diminution de la production de radicaux libres et une diminution de la quantité de superoxyde dismutase (SOD). La diminution de la SOD réduit la production de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), normalement responsable de l'inhibition de HIF-1 $\alpha$ . Ces altérations de la signalisation par les radicaux libres pourraient être à la base de l'activation normoxique de HIF-1 $\alpha$ . <sup>[57,83,86,87]</sup>

**Vaisseaux pulmonaires.** Au niveau des vaisseaux pulmonaires, l'augmentation de l'activation de la glycolyse anaérobie liée à HIF-1 $\alpha$  confère, comme mentionné précédemment, un avantage prolifératif aux cellules et une résistance à l'apoptose, ce qui participe à l'hypertrophie de l'endothélium et de la tunique musculaire. En effet, on retrouve un taux plus élevé de canaux GLUT-1 dans les vaisseaux montrant un grand nombre de lésions plexiformes. <sup>[57,82]</sup> HIF-1 $\alpha$  stimulerait également la prolifération et la mobilisation de cellules progénitrices provenant de la moelle osseuse, ce qui participerait au remodelage des vaisseaux pulmonaires. Lundgrin et al. ont montré que le taux sanguin de ces cellules est corrélé avec la captation augmentée du glucose dans le VD. Cependant, la circulation sanguine de ces cellules tend à diminuer avec le temps, bien qu'il semble qu'un taux stable soit corrélé avec une diminution de la captation de traceur dans le VD et semble avoir un effet protecteur contre le remodelage pathologique des vaisseaux pulmonaires et la défaillance cardiaque droite. Le rôle exact de ces cellules, qu'il soit bénéfique ou délétère, n'a pas encore été élucidé. <sup>[83]</sup>

**Myocarde.** Au niveau du myocarde, l'inhibition du métabolisme aérobie participe probablement au développement du phénotype maladaptatif de l'hypertrophie cardiaque, dans lequel on retrouve une expression plus importante des PDK et des canaux GLUT-1. <sup>[57]</sup> Une diminution de la consommation d'oxygène et une augmentation de la production de lactates sont observées en présence de ce phénotype. La glycolyse anaérobie est normalement activée en réponse à l'ischémie, lors d'une maladie coronarienne par exemple. Dans ce type de pathologie, et par extension lors d'HTP, elle conduit à une diminution des réserves énergétiques, qui entraîne une diminution de la fonction cardiaque et des

modifications de la conduction électrique. Cela entraîne un cercle vicieux où la dysfonction du VD, provoquée par la glycolyse anaérobie, favorise la progression des anomalies métaboliques. <sup>[57,83,88]</sup> L'activation de HIF-1 $\alpha$  est, en effet, corrélée à un plus haut taux de défaillance cardiaque et d'autres anomalies cellulaires. <sup>[83]</sup>

**Cibles thérapeutiques.** Des études expérimentales se sont intéressées à l'utilité des traitements ciblés sur la pathogenèse de ces anomalies, tels que l'imatinib, qui induit l'internalisation de GLUT-1 et l'inhibition de la glycolyse, ou le dichloroacétate, qui inhibe les PDK et réactive les canaux Kv1.5. Elles ont démontré des effets bénéfiques sur le remodelage pulmonaire, l'inflammation et l'hypertrophie myocardique, mais aussi sur la captation du <sup>18</sup>F-FDG au niveau des vaisseaux pulmonaires (voir ci-dessous). Le dichloroacétate pourrait même améliorer la contractilité et la repolarisation du myocarde droit, et corriger les anomalies retrouvées dans l'endothélium des vaisseaux pulmonaires, sans pour autant influencer le métabolisme des cellules normales de l'organisme où les PDK sont inactives. <sup>[57,82,85]</sup> La faisabilité et l'utilité de tels traitements chez l'humain restent à être déterminées.

**Conclusion.** Ces dernières années, les mécanismes physiopathologiques responsables des altérations biochimiques observées dans l'HTP ont été de plus en plus étudiés. Cependant, certains processus sont encore mal compris et de futures études devront s'intéresser aux opportunités thérapeutiques qu'offrent ces mécanismes.

## PET/CT AU <sup>18</sup>F-FDG

**Captation et métabolisme énergétique.** On peut mettre en évidence ces anomalies métaboliques, chez le rat et chez l'humain, grâce au PET/CT au <sup>18</sup>F-FDG, tant au niveau cardiaque que dans les vaisseaux pulmonaires. <sup>[82,83,85,89]</sup> On exprime généralement la captation du <sup>18</sup>F-FDG par le SUV, qui correspond à un index mesuré comme ceci :  $SUV = \text{concentration du traceur à un endroit donné} / (\text{dose injectée} \times \text{masse corporelle})$ . Dans des études expérimentales, il a été démontré que l'augmentation de la captation du <sup>18</sup>F-FDG lors d'HTP est due à l'augmentation de l'expression de canaux GLUT-1 et à l'activation de la glycolyse anaérobie. <sup>[82,84,89,90]</sup> Au niveau du myocarde, l'augmentation de la captation du glucose découle également de l'augmentation du travail cardiaque, ou stress myocardique, c'est-à-dire de la force que le VD doit fournir contre la pression augmentée dans les artères pulmonaires pour éjecter un volume sanguin, mais aussi de l'ischémie présente lors d'hypertrophie myocardique, qui peut causer une déviation du métabolisme vers la glycolyse anaérobie. <sup>[89,91]</sup> Au contraire, il a été démontré que l'augmentation de la captation ne peut pas être expliquée par l'hypertrophie et l'augmentation de l'épaisseur de la paroi libre du VD. <sup>[89]</sup> Au niveau des vaisseaux pulmonaires, la captation pourrait être expliquée par la présence de cellules inflammatoires et la libération de cytokines. L'augmentation de la captation ne peut également pas être expliquée par l'hyperplasie de la paroi vasculaire. <sup>[85,86]</sup>

**Sévérité et pronostic.** Un plus haut taux de mortalité a été observé lorsque la consommation d'acides gras libres était diminuée au profit de la glycolyse. En effet, Tatebe et al. ont démontré que le SUV de la paroi libre du VD est corrélé avec le pronostic à long terme des patients atteints d'HTP, avec un seuil déterminé à un SUV de 8.3, en dessous duquel la survie est diminuée. Celui-ci pourrait donc être utile comme biomarqueur du « shift » métabolique observé dans le myocarde et donc, comme marqueur précoce d'une dysfonction cardiaque droite. <sup>[83,88,90]</sup>

Plusieurs études ont mis en évidence que le rapport VD/VG de la captation du <sup>18</sup>F-FDG est corrélé avec les PAP. <sup>[88]</sup> Kluge et al. ont démontré que la FE du VD et l'index de Tei sont corrélés avec le rapport de captation du <sup>18</sup>F-FDG dans le VD et dans le VG, par diminution de la captation dans le VG. Cette diminution de la captation pourrait être expliquée par une diminution des besoins énergétiques du VG suite à la diminution de la pré-charge et du stress pariétal observés lors d'HTP. <sup>[91]</sup> Au contraire, d'autres études ont également montré cette même corrélation, mais cette fois par une augmentation de la captation dans le VD et non pas par une diminution de la captation dans le VG. Ce rapport n'était pas corrélé avec la pression systolique du VD. <sup>[84,92]</sup> La captation du <sup>18</sup>F-FDG est donc corrélée avec les valeurs hémodynamiques, mais également avec le NT-proBNP. <sup>[92]</sup> Lundgrin et al. n'ont pas pu démontrer une corrélation du SUV dans le myocarde du VD avec les PAP, mais ont montré que celui-ci est corrélé avec différents paramètres échocardiographiques, tels que le diamètre télé-systolique du VD, l'IE et la RVFAC. <sup>[83]</sup> Les résultats du PET/CT sont donc corrélés avec la sévérité de l'HTP.

Oikawa et al. ont montré que la diminution du SUV dans le VD était corrélée aux changements des RAP, de la PAPm et du stress pariétal du VD chez les patients répondeurs à un traitement par epoprostenol. <sup>[89]</sup> Le PET/CT au <sup>18</sup>F-FDG pourrait donc également être utile comme outil de suivi de la réponse au traitement.

**Adéquation.** Afin de mettre en évidence ce « shift » métabolique, le PET/CT au <sup>18</sup>F-FDG devrait être effectué en condition de jeûne, le patient n'ayant consommé aucune nourriture depuis 6 heures. En effet, en période de jeûne, le myocarde consomme principalement des acides gras. Une captation de glucose pendant cette période exprime donc une déviation du métabolisme vers la glycolyse. <sup>[83]</sup>

Le PET/CT possède une meilleure résolution spatiale et une meilleure correction d'atténuation que le SPECT et devrait donc être préféré à ce dernier. <sup>[93]</sup> Cependant, peu d'études se sont intéressées à sa reproductibilité. <sup>[84]</sup>

**En conclusion,** le PET/CT au <sup>18</sup>F-FDG pourrait être utilisé pour stratifier les patients en fonction de la sévérité de la maladie, et pour mieux définir leur pronostic. Il pourrait également devenir un outil de suivi de l'évolution et de la réponse aux traitements. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires afin de confirmer son adéquation pour le suivi des patients en pratique clinique.

## DYSFONCTION ENDOTHELIALE

**Physiopathologie.** Le terme de « dysfonction endothéliale » est utilisé pour décrire les anomalies de la régulation du calibre vasculaire qui surviennent lors d'hypertension artérielle (HTA) et d'hypertrophie cardiaque gauche, mais également lors d'HTP et d'hypertrophie cardiaque droite. L'endothélium normal des vaisseaux a la capacité de détecter les forces mécaniques qui s'exercent sur la paroi et de réguler le tonus vasculaire par la production de différents facteurs vaso-actifs, tels que le NO les prostacyclines, ou encore l'endothéline. <sup>[94,95,96]</sup> La dysfonction endothéliale peut être mise en évidence par un test au froid (CPT), qui consiste à plonger un membre du patient dans de l'eau à 4°C. L'activation des neurones sympathiques provoque une augmentation du rythme cardiaque et, par conséquent, une augmentation des besoins en oxygène du myocarde. En conditions normales, on s'attend donc à une dilatation des vaisseaux, car l'effet vasoconstricteur des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques et des facteurs vasoconstricteurs est largement surpassé par les stimuli vasodilatateurs découlant de la libération de NO, d'autres facteurs dilatateurs endothélium-dépendants, et par l'activation des récepteurs  $\alpha$ 2- et  $\beta$ -adrénergiques. Lors de la dysfonction endothéliale, la libération de NO et de facteurs dilatateurs est diminuée, c'est donc l'effet vasoconstricteur qui prédomine, entraînant une réduction du calibre vasculaire. <sup>[94,95,96,97,98,99,100]</sup> Ce phénomène augmente le risque d'ischémie du myocarde en condition de stress lorsque les besoins en oxygène du myocarde sont augmentés, les apports n'étant plus adéquats. <sup>[96,97]</sup> Au contraire du CPT, le stress induit par l'injection d'adénosine provoque une dilatation des vaisseaux sanguins, mais de manière indépendante de l'endothélium. Treasure et al. ont démontré que c'est surtout la réponse dépendante de ce dernier qui est altérée lors de la dysfonction endothéliale. C'est donc probablement dans des stades plus tardifs que se rajoutent des anomalies de la fonction des cellules musculaires lisses. <sup>[95,101]</sup>

Plusieurs études ont montré l'implication de la voie de signalisation liée au NO dans la pathogenèse de la dysfonction endothéliale au niveau de la circulation systémique. En effet, la production de NO est probablement diminuée et sa dégradation augmentée par interaction avec les radicaux libres. <sup>[95,96,97,102]</sup> En conditions normales, le NO diminue l'expression de molécules d'adhésion et de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci permettent l'extravasation de cellules inflammatoires qui favorisent la formation et la déstabilisation de plaques athéromateuses. La protéine C réactive est un marqueur de l'inflammation couramment utilisé en clinique. Schindler et al. ont démontré qu'un taux élevé est associé à une vasoconstriction systémique plus importante après activation du système sympathique par le CPT. <sup>[102]</sup> L'inflammation et le stress oxydatif sont en partie induits, dans le cadre de pathologies systémiques, par l'angiotensine II. Il a été montré que le blocage du RAAS par certains antagonistes des récepteurs à l'angiotensine, tels que l'olmesartan, peut réduire ces deux phénomènes. Naya et al. ont montré que, chez des patients hypertendus, le débit sanguin myocardique et la résistance des vaisseaux coronaires durant le CPT étaient améliorés après traitement par olmesartan, en comparaison avec un traitement par anticalciques. Le taux de SOD sérique était également augmenté, démontrant ainsi l'effet antioxydant de l'olmesartan. <sup>[103]</sup> Hornig et al. ont montré des résultats



similaires, mais aussi que le taux de NO était augmenté après traitement, tant par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) que par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (sartan).<sup>[104]</sup>

Les mêmes phénomènes de vasoconstriction touchent les vasa vasorum, c'est-à-dire les vaisseaux sanguins irrigant la paroi des vaisseaux de gros calibre. Cela entraîne alors une hypoxie au niveau de la paroi, et donc des plaques athéromateuses. Il en résulte, par l'activation de HIF-1 $\alpha$  (voir *métabolisme du glucose*), une angiogenèse dans la paroi des vaisseaux et ainsi la croissance des plaques. L'endothélium dysfonctionnel sécrète également moins de facteurs anticoagulants et plus de facteurs pro-coagulants, ce qui provoque un environnement favorable à la formation d'un thrombus qui, en cas de déstabilisation de la plaque, peut obstruer totalement la lumière du vaisseau. La dysfonction endothéliale est donc considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant.<sup>[97]</sup>

Ces anomalies du tonus vasculaire pourraient être liées aux cellules progénitrices, c'est-à-dire aux cellules souches présentes dans la moelle osseuse qui migrent dans les vaisseaux pour réparer les lésions de l'endothélium et qui permettent, contrairement à la réparation par les cellules endothéliales locales, de restaurer une fonction endothéliale normale au site de la lésion. Ces cellules seraient déficientes lors de la dysfonction endothéliale.<sup>[97]</sup>

**Pathologies systémiques.** Plusieurs études s'accordent à dire que la dysfonction endothéliale constitue le stade précoce de diverses pathologies telles que l'athérosclérose ou le diabète. Avant que les altérations ne soient visibles macroscopiquement, une réponse vasomotrice inadéquate est déjà observée.<sup>[97,99,100,105]</sup> Dans le cas de l'athérosclérose, l'inflammation et le stress oxydatif sont responsables de la progression de la pathologie, par le biais d'une diminution du NO.

Chez les patients diabétiques, la dysfonction endothéliale constitue un stade précoce de l'angiopathie, présent déjà au stade de la résistance à l'insuline, avant l'apparition d'anomalies de la glycémie. Bien que la plus grande perte de débit sanguin survienne à ce stade, le débit sanguin myocardique décline avec la progression du diabète. La diminution du flux sanguin est corrélée aux taux sanguins de glucose, d'insuline, de cholestérol HDL et de triglycérides, qui participent à la dégradation du NO.<sup>[105]</sup> Chez les fumeurs, on trouve également un taux élevé de radicaux libres, une augmentation de l'adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire et un état pro-coagulant. Ces phénomènes se manifestent par une corrélation entre le flux sanguin myocardique durant le CPT avec le nombre d'années de tabagisme.<sup>[97,98,100,106]</sup>

**HTP.** Comme mentionné précédemment, des anomalies du tonus des vaisseaux pulmonaires font partie intégrante de la pathogenèse de l'HTP (voir *pathogenèse*), mais la présence de ce phénomène au niveau systémique, touchant l'ensemble des vaisseaux du corps, reste mal connue. Friedman et al. ont démontré la présence d'une dysfonction endothéliale systémique, mesurée par la dilatation médiée par le flux sanguin dans l'artère brachiale (FMD), chez les enfants atteints d'HTP. La réponse vasodilatatrice induite par les forces de cisaillement au niveau de la paroi est diminuée. La FMD était également corrélée avec la pression du VD, les indices de performance myocardique et l'IC. Bien que ce

phénomène puisse être associé à d'autres comorbidités chez l'adulte (diabète, hypertension, hypercholestérolémie, athérosclérose), celles-ci sont extrêmement rares chez l'enfant et ne sont donc probablement pas à la base d'une telle anomalie. Cependant, les pathologies pédiatriques étant différentes de celles retrouvées chez l'adulte, en termes d'étiologies et de mécanismes, les données acquises chez l'enfant ne peuvent être appliquées en l'état dans la population adulte. <sup>[107]</sup> Quelques études ont pourtant montré des résultats similaires chez cette dernière. Les changements pathologiques dans l'HTP pourraient donc s'étendre à la circulation systémique. Bien que les mécanismes sous-jacents soient encore peu connus, la dysfonction endothéliale observée pourrait être secondaire au stress oxydatif, à la circulation de différents médiateurs inflammatoires et cytokines, à l'activation anormale du système sympathique, ou encore à l'hypoxie. <sup>[108,109]</sup> Peled et al. ont montré que les résultats de la FMD sont corrélés avec les PAP. <sup>[110]</sup> Le principal inconvénient de ce type d'évaluation de la dysfonction endothéliale est que la FMD ne mesure pas directement le flux au niveau des coronaires. Seule une étude expérimentale chez le rat a pu mettre en évidence la présence de dysfonction endothéliale directement au niveau des vaisseaux coronaires. De manière similaire à ce qui a été démontré lors d'HTA, la dysfonction endothéliale liée à l'HTP semble résulter d'une diminution de la production de NO et à une augmentation de sa dégradation par des radicaux libres. <sup>[111]</sup>

**En conclusion**, la dysfonction endothéliale est un phénomène bien connu lorsqu'elle est associée à des pathologies de la circulation systémique. Bien que sa présence ait été observée dans quelques études, elle n'a été que très peu investiguée lors d'HTP et d'hypertrophie cardiaque droite. De plus, chez l'adulte, elle pourrait être secondaire à d'autres pathologies et facteurs de risque cardio-vasculaires concomitants. Aucune étude clinique n'a d'ailleurs été publiée au sujet de ses répercussions sur la circulation coronaire dans l'HTP. Au vu de son impact lors d'HTA, il est nécessaire de mieux comprendre son rôle dans la défaillance cardiaque droite.

## **PET/CT AU <sup>82</sup>Rb**

**Captation et dysfonction endothéliale.** L'utilité du PET/CT a été mise en évidence dans l'évaluation de la dysfonction endothéliale, bien que cela n'ait été étudié que lors de pathologies systémiques. Lors d'un CPT, par rapport à la situation au repos, la captation du traceur est caractérisée par une augmentation du signal chez les individus sains, grâce à la vasodilatation des vaisseaux, et par une diminution chez les patients atteints d'HTA, à cause de la vasoconstriction qui en résulte. Ces résultats apparaissent fortement corrélés aux mesures effectuées par angiographie artérielle. <sup>[96]</sup> La dysfonction endothéliale étant un stade précoce de nombreuses pathologies vasculaires, les techniques de médecine nucléaire peuvent également identifier celles-ci à un stade très précoce, avant la survenue d'altérations macroscopiques identifiables à l'angiographie. <sup>[112]</sup> Au niveau du cœur gauche, la présence d'une diminution du flux sanguin, particulièrement sous stress, est

d'ailleurs un facteur hautement prédictif d'une évolution défavorable, c'est-à-dire de remodelage du ventricule, de détérioration de la fonction cardiaque et de décès. <sup>[113,114]</sup>

**Traceurs.** Différents traceurs peuvent être utilisés pour mettre en évidence une dysfonction endothéliale. Le PET/CT à  $^{15}\text{O}$  est depuis longtemps utilisé, et sa reproductibilité et son efficacité à mesurer une modification du calibre des vaisseaux ont été démontrées.  $^{15}\text{O}$  diffuse passivement à travers la membrane cellulaire. Il a une demi-vie de 2 minutes environ, ce qui permet de faire des mesures répétées dans un court intervalle de temps. Cependant, son utilisation présente certains inconvénients : il est nécessaire de posséder un cyclotron sur le site de l'injection pour produire ce traceur, ce qui rend son utilisation moins disponible dans un certain nombre de centres. De plus, la qualité des images, à cause de la diffusion libre du traceur, reste mauvaise. <sup>[95,115,116]</sup> Le PET/CT au  $^{13}\text{N}$  est également utilisé pour la quantification du flux myocardique. Ce traceur a une courte demi-vie de 10 minutes environ et est rapidement capté par le myocarde et éliminé du compartiment sanguin, ce qui permet de produire des images de bonne qualité. Cependant, comme  $^{15}\text{O}$ , il doit être produit dans un cyclotron. <sup>[95,96,100,105,106]</sup> C'est seulement depuis peu que le PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  est utilisé dans la quantification du flux sanguin myocardique. Le  $^{82}\text{Rb}$  est produit par un générateur à partir du  $^{82}\text{Sr}$ . Il a été démontré que c'est un examen reproductible, qui permet d'obtenir des résultats similaires au PET/CT à  $^{15}\text{O}$  et au  $^{13}\text{N}$ , mais son utilisation plus facile permet son utilisation chez un plus grand nombre de patients et de centres, où un cyclotron n'est pas disponible. Le  $^{82}\text{Rb}$  a une très courte demi-vie de 75 secondes et doit donc être administré au patient par une pompe, directement depuis le générateur. Cette courte demi-vie permet des injections et acquisitions d'images répétées de manière rapide dans un intervalle de 10 minutes, comme par exemple l'acquisition d'images au repos et sous stress. Il est également possible d'injecter de plus grandes doses de traceur sans augmenter l'irradiation du patient. Par contre, cela implique une vasodilatation pharmacologique pour l'acquisition d'images sous stress. <sup>[95,106,117,118,119]</sup> Le  $^{82}\text{Rb}$  est très similaire au potassium, en ce qui concerne son transport et sa distribution. Il est rapidement extrait du compartiment sanguin pour entrer dans le myocarde et est physiologiquement retenu dans les cellules. Il s'agit donc d'un flux unidirectionnel, permettant l'acquisition d'images de bonne qualité. <sup>[95,116,119]</sup>

**Flux sanguin myocardique.** La captation du  $^{82}\text{Rb}$  peut être quantifiée sous forme de flux sanguin myocardique (MBF). On obtient des valeurs de MBF en ml/min, grâce à des courbes temps-activité, et par le calcul du flux en fonction des caractéristiques cinétiques connues du traceur (constante K1). Grâce à l'acquisition d'images sous stress, il est possible de calculer la réserve de flux myocardique ( $\text{MFR} = \text{MBF}_{\text{max}} / \text{MBF}_{\text{repos}}$ ) ou la différence de flux myocardique ( $\Delta = \text{MBF}_{\text{max}} - \text{MBF}_{\text{repos}}$ ). Les vaisseaux atteints de dysfonction endothéliale sont déjà dilatés au repos et ont donc une réserve de flux myocardique diminuée. <sup>[95,119]</sup> La dysfonction endothéliale étant une pathologie diffuse qui touche également des régions où aucune altération macroscopique n'est présente, la mesure quantitative du MBF a l'avantage de pouvoir détecter une diminution du flux sanguin dans toutes les zones atteintes. En effet, les segments où l'atteinte est moins sévère apparaîtront avec une intensité plus haute. On pourrait donc croire que ces derniers sont sains, alors

qu'ils sont aussi atteints de dysfonction endothéliale. Le CPT, associé au PET, est un très bon examen pour mettre en évidence le stade précoce d'une dysfonction endothéliale, lorsque le flux sanguin dans les coronaires est encore conservé au repos, mais qu'il est diminué après activation du système sympathique.<sup>[93,103,116]</sup> Le MBF devrait augmenter de 30 à 60% au cours du CPT, Schindler et al. ont donc utilisé une augmentation du MBF inférieure à 40% comme limite pathologique. Une réponse altérée au CPT est un facteur prédictif de la survenue d'évènements cardiovasculaires, tels qu'une mort subite, un syndrome coronarien, ou un infarctus.<sup>[96,116]</sup>

Quelques études se sont intéressées à l'utilité du PET dans l'évaluation de la réponse au traitement, notamment des traitements hypolipémiants. Celles-ci ont démontré que les traitements hypolipémiants permettent de diminuer la dysfonction endothéliale présente au niveau des coronaires et que le PET a la capacité de détecter précocement ces changements.<sup>[120,121]</sup> Des résultats similaires ont été obtenus dans le cadre d'un traitement de l'HTA et de l'hypertrophie cardiaque gauche par perindopril et indapamide, ou par olmesartan.<sup>[103,122]</sup>

**Double produit.** Le double produit (RPP), défini comme la fréquence cardiaque multipliée par la pression systolique, est utilisé pour exprimer le travail cardiaque. Il semble que le RPP et son augmentation lors du CPT soient similaires chez les individus sains et chez les patients atteints de dysfonction endothéliale.<sup>[99]</sup> On peut comparer le MBF par rapport au RPP pour évaluer l'adéquation du débit sanguin aux besoins du myocarde, exprimé par le rapport entre le MBF et le RPP. Le RPP est également utilisé pour vérifier l'activation sympathique après stimulation par un CPT.<sup>[96,100]</sup> Le MBF au repos peut être normalisé en fonction du RPP, ce qui permet de corriger la variabilité interindividuelle du MBF en fonction du travail cardiaque.<sup>[105,115]</sup>

**Test d'effort.** Pour le test pharmacologique d'effort, plusieurs substances vasodilatatrices telles que l'adénosine ou le dipyridamole sont utilisées. Ce dernier a pour effet d'augmenter la concentration extracellulaire d'adénosine. L'interaction de l'adénosine avec les récepteurs A<sub>2</sub>, situés sur les cellules musculaires lisses, entraîne une vasodilatation, ce qui permet de mesurer le flux sanguin maximal dans les coronaires sans augmenter les besoins en oxygène du myocarde. Contrairement au CPT qui induit une réponse médiée par l'endothélium, l'adénosine agit directement sur les muscles lisses, sans intervention de ce dernier. La vasodilatation qui en résulte peut donc être conservée lors de dysfonction endothéliale et correspond à la vasodilatation maximale des vaisseaux. Un MBF diminué lors d'un stress par adénosine illustre donc une maladie plus avancée et est fortement prédictif de remodelage ventriculaire, de détérioration de la fonction cardiaque et de décès.<sup>[95,116]</sup> L'adénosine doit être administrée en perfusion continue de 140 µg/kg/min pendant 4-6 minutes. Il existe cependant certaines contraindications, comme la présence d'un syndrome coronarien aigu, d'un bronchospasme ou asthme décompensé, d'un bloc atrio-ventriculaire, d'une sténose aortique symptomatique, d'une cardiomyopathie hypertrophique symptomatique, d'une hypotension, d'une angine instable, ou encore d'une ischémie cérébrale. Chez les patients à risque, on peut commencer par une dose plus faible et, si elle est bien tolérée, augmenter la dose progressivement.<sup>[123]</sup>

**Adéquation.** Le PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  a une sensibilité de 87%, une spécificité de 95% et une très bonne reproductibilité. De manière générale, grâce à la haute sensibilité des détecteurs, la meilleure qualité des images et la possibilité de corriger l'atténuation, il a une meilleure efficacité diagnostique que le SPECT. Le PET est particulièrement utile chez les populations où le diagnostic par imagerie est difficile, comme chez les patients obèses par exemple. <sup>[119]</sup>

**Conclusion.** Le PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$  est potentiellement un marqueur de la dysfonction endothéliale utilisable en clinique lors d'hypertrophie cardiaque gauche. Le PET apparaît même comme un meilleur examen, moins invasif que l'angiographie, qui n'identifie que les segments sténosés et donc, qui ne peut diagnostiquer qu'une maladie plus avancée. Cependant, très peu d'études se sont intéressées à la dysfonction endothéliale lors d'hypertrophie cardiaque droite et d'HTP, et aucune n'a encore utilisé le PET/CT pour évaluer la perfusion du myocarde dans le cadre de cette pathologie.

## FRACTION D'EJECTION DES VG ET VD PAR PET/CT

$^{82}\text{Rb}$ . Il est possible, depuis peu, de calculer la FE du VD par un PET au  $^{82}\text{Rb}$ , mais aucune étude n'a encore été publiée sur ce sujet. Quelques études se sont intéressées à la valeur pronostique de la FE du VG (FEVG). Dorbala et al. ont montré que la FEVG, et plus particulièrement la réserve de la FEVG sous stress, est un marqueur indépendant d'évènements cardiaques et de décès. <sup>[124]</sup> Letsburapa et al. ont montré le gain apporté par la FEVG, au repos et sous stress, dans la stratification du risque et dans le pronostic des patients atteints de maladie coronarienne. <sup>[125]</sup>

$^{18}\text{F-FDG}$ . Récemment, quelques études ont été publiées sur la mesure de la FEVG par PET/CT au  $^{18}\text{F-FDG}$  chez le rat. Stegger et al. ont montré que, malgré la surestimation du volume télé-diastolique et télé-systolique du VG, la FEVG mesurée était comparable à celle obtenue par IRM, considéré comme le « gold standard » dans l'évaluation de la FE. <sup>[126]</sup> Chez l'humain, Wang et al. ont pu mesurer les volumes télé-diastolique et télé-systolique du VD, ainsi que la FEVD, chez des patients atteints d'HTP, grâce au PET synchronisé à l'ECG. En comparaison avec l'IRM, il semble que les volumes soient sous-estimés, contrairement à la FEVD qui est surestimée. Malgré ces limites, il semble que la mesure de la FEVD par PET/CT reste valable chez les patients atteints d'HTP. <sup>[127]</sup>

**En conclusion,** très peu d'études ont pour le moment été effectuées sur cette méthode de mesure de la FE par PET/CT au niveau du VD et sa validité reste à être déterminée lors d'hypertrophie du VD, de même que son utilité en pratique clinique.

## CONCLUSION

L'HTP reste une maladie rare, avec une mortalité importante malgré un traitement bien conduit. Récemment, de nombreuses études se sont intéressées à cette pathologie et des découvertes importantes ont été faites en ce qui concerne les mécanismes qui sous-tendent le développement de la maladie. Aujourd'hui encore, les traitements disponibles agissent au niveau de la régulation du calibre des vaisseaux pulmonaires, sans pouvoir reverser les altérations de la paroi vasculaire, et ne sont donc que peu spécifiques et efficaces. D'autres traitements ciblés sur la pathogenèse de la maladie sont en train d'être étudiés, et il sera donc nécessaire, dans les prochaines années, de développer leur utilisation clinique afin d'améliorer le pronostic des patients atteints d'HTP.

La défaillance du VD étant la principale cause de mortalité, de plus en plus de marqueurs de la fonction cardiaque droite ont été évalués, mais les pratiques cliniques divergent en ce qui concerne les paramètres utilisés. Il est actuellement recommandé de combiner des paramètres biologiques, hémodynamiques et radiologiques. Il sera donc nécessaire de standardiser la prise en charge des patients atteints d'HTP et de déterminer la valeur pronostique de ces différents paramètres, afin d'optimiser le suivi et de permettre un meilleur monitoring de la fonction cardiaque droite.

Finalement, l'imagerie nucléaire commence à être utilisée dans l'évaluation des répercussions cardiaques de l'HTP. D'une part, de nombreuses évidences ont démontré la présence d'anomalies métaboliques au niveau du myocarde droit, que l'on peut mettre en évidence par le PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG, ainsi que leur rôle dans la défaillance cardiaque droite. D'autre part, en présence d'HTA ou de cardiopathie gauche, la dysfonction endothéliale peut être mise en évidence précocement par le PET/CT au  $^{82}\text{Rb}$ . Bien que la dysfonction endothéliale soit un élément central du développement de l'HTP au niveau des vaisseaux pulmonaires, sa présence au niveau des vaisseaux coronaires n'a jamais été démontrée. Il sera donc intéressant d'étudier la présence d'une dysfonction endothéliale au niveau coronaire lors d'HTP par le biais de l'imagerie nucléaire. L'utilité en pratique clinique pour le suivi des patients et la valeur pronostique de tous ces examens restent encore à être déterminées.