

La pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque

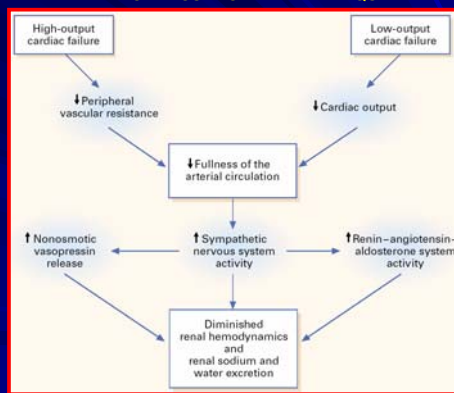
Normand Racine
 Professeur agrégé de clinique
 Institut de Cardiologie de Montréal
 Université de Montréal

Pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque

Définition:

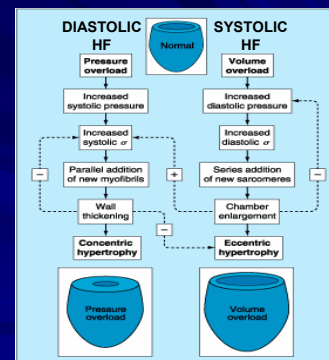
➤ état dans lequel le cœur est incapable de fournir un débit cardiaque adéquat pour les tissus ou qui l'effectue seulement via des pressions de remplissage élevées.

TYPES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE



Schröter RW et al. NEJM 1999;341:577

INSUFFISANCE CARDIAQUE A BAS DÉBIT



Grossman et al in NR Alpert (ed): Perspectives in Cardiovascular Research, Myocardial Hypertrophy and Failure, vol 7. New York, Raven Press, 1993

Mécanismes pathophysiologiques de l'insuffisance cardiaque

1. Anomalies cardiaques

a) Structures

- i. Myocarde ou myocyte
 - Couplage excitation-contraction anormal
 - Désensibilisation B-adrénergique
 - Hypertrophie
 - Nécrose
 - Fibrose
 - Apoptose
- ii. Ventricule gauche
 - Remodelage (dilatation, sphéricité, anévrisme)
- iii. Coronaires
 - Obstruction
 - Inflammation

Mécanismes pathophysiologiques de l'insuffisance cardiaque

1. Anomalies cardiaques

b) Fonctionnelles

- i. Régurgitation mitrale
- ii. Ischémie interm or myocarde en hibernation
- iii. Arythmies auriculaires ou ventriculaires
- iv. Trouble de conduction ventriculaire

Mécanismes adaptations: court & long terme en I.C.

Mécanismes d'adaptations	Effets à court terme	Effets à long terme
Rétention hydro-sodée	↑ PRÉCHARGE	Congestion pulm; anasarque
Vasoconstriction	Maintien T.A. ⇒ Maintien du D.C. au cerveau & cœur	Mismatch de la POSTCHARGE (↑ dysfct de la pompe) ↑ MVO2
Stimulation Σ	↑ F.C. & Volume d'éjection	↑ MVO2
Désensibilisation Σ		↓ MVO2
Hypertrophie	↓ La tension des fibres myocardiques	Détérioration et décès des cellules ↑ MVO2
Densité mitochondriale	↑ Densité ⇒ améliore l'apport énergétique	↓ Densité ⇒ ↓ apport ATP
↑ Nbre de myosine « lentes »		↑ Force de contractilité; ↓ vitesse de raccourcissement et contractilité; ↑ Préservation de ATP
Prolongation du Potentiel d'action		↑ Contractilité & ↑ MVO2
↓ Densité des sites de pompe Ca ²⁺ ds le réticulum sarcoplasmique		Ralentit la relaxation; possiblement ↓ MVO2
↑ du collagène	Peut réduire la dilatation	Altère la relaxation

Katz: NEJM 1996;322:100

Pathophysiologie de insuffisance cardiaque

Mécanismes d'adaptation:

- Moléculaires / Biochimiques
- Cellulaires
- Physiologiques
- Neurohormonaux

Mécanismes d'adaptation en I.C.

Les mécanismes les plus **IMPORTANTS** sont:

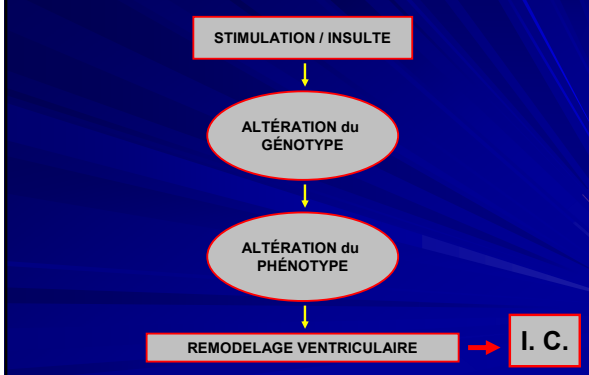
- Activation sympathique
- Activation système R.A.A.
- Activation autres systèmes hormonaux
- Altération de l'expression de gènes et activation de voies de signalisation cellulaire
- Loi de Frank-Starling
- Remodelage myocardique
 - Loi de La Place

Mécanismes d'adaptation en I.C.

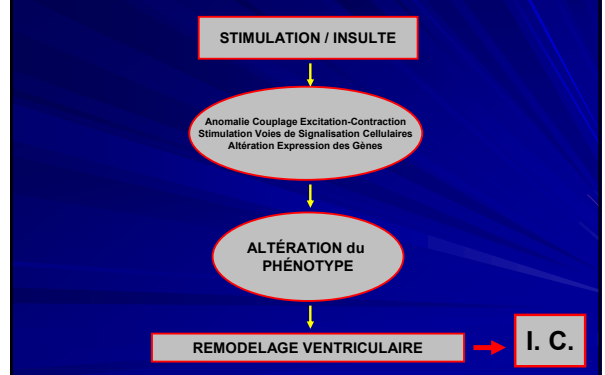
Les mécanismes d'adaptation les plus **RAPIDES** sont:

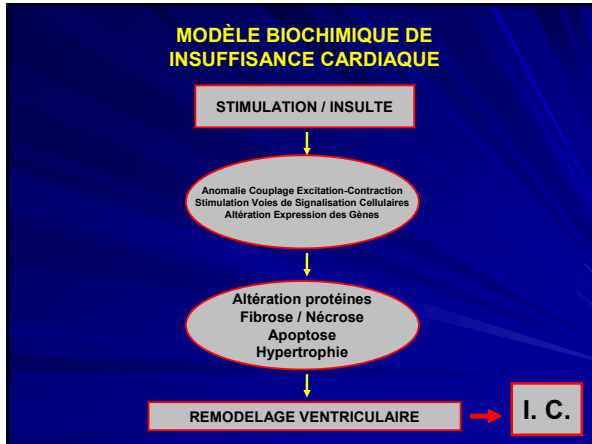
- Activation sympathique & S.R.A.A.
- Loi Frank-Starling
- Apparition de ces mécanismes qq min - h après le début de l'insulte myocardique.
- Ces mécanismes peuvent être adéquats pour maintenir la performance cardiaque à un niveau relativement normal.

MODÈLE BIOCHIMIQUE DE INSUFFISANCE CARDIAQUE



MODÈLE BIOCHIMIQUE DE INSUFFISANCE CARDIAQUE





Cœur normal: Structure

Types de cellules:

1. Cardiomyocytes
2. Fibroblastes
3. C. Endothéliales

Matrice Extra-cellulaire:

1. Collagène
2. Laminines
3. Fibronectines
4. Protéoglycans
5. Glycoprotéines
6. Facteurs de croissance
7. Cytokines
8. Protéases

Altérations cellulaires & expression de gènes

Modèle biochimique de I.C.

Mécanismes de Couplage Excitation-Contraction

Dépolarisation membranaire des CMycytes
↓
Contraction mécanique des filaments Actine-Myosine

Marks AR. Circulation 2003;107:1456.

Mécanismes de Couplage Excitation-Contraction

Couplage EC normal requiert 3 éléments clés:

1. Entrée de Ca^{2+} via canaux Ca (VGCC = voltage-gated Ca channel) au niveau de membrane plasmatique.
2. Relache de Ca^{2+} du RS via récepteur ryanodine (RyR2).
3. Recaptation du Ca^{2+} en diastole par le RS.

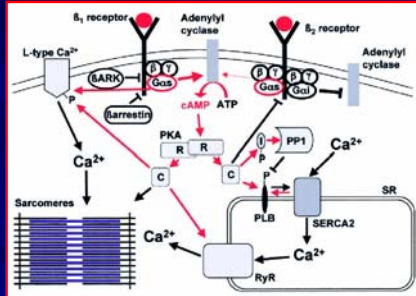
Marks AR. Circulation 2003;107:1456.

Stimulation B-adrénergique: signaux intra-cellulaires impliqués ds l'effet inotropique positif et lusitropique

With **B-adrenergic stimulation**, a series of **G protein-mediated changes** leads to activation of **adenylate cyclase** and formation of **cyclic AMP (cAMP)**. The latter acts via **protein kinase A** to stimulate metabolism & phosphorylate the Ca^{2+} channel protein. The result is an enhanced opening of the Ca^{2+} channel, **increasing the inward flow of Ca^{2+} ions**. These Ca^{2+} ions release more calcium from the sarcoplasmic reticulum (SR) to increase cytosolic Ca^{2+} and to activate troponin C. Ca^{2+} ions also increase the rate of breakdown of ATP to ADP. **Enhanced myosin ATPase activity** explains the \uparrow rate of **contraction**, with activation of troponin C explaining \uparrow peak force development. An \uparrow rate of relaxation is explained by cAMP that activates the protein **phospholamban (PL)**, located on the SR, that controls the rate of uptake of Ca into the SR. The latter effect explains enhanced relaxation (lusitropic effect).

Marks AR. Circulation 2003;107:1456.

Regulation of β -adrenergic Receptors Signaling Pathways



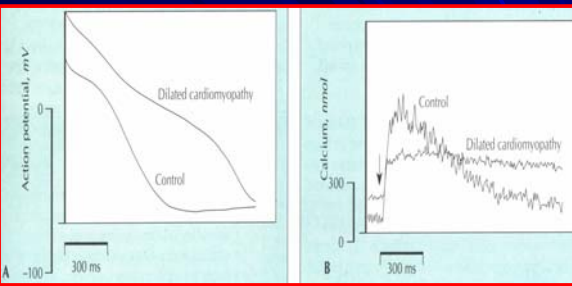
In heart failure:
 DOWNREGULATION OF β -RECEPTOR SIGNALING PATHWAYS
 1- \downarrow receptor density
 2- \uparrow G ai
 3- uncoupling of β -Receptor from Gas by phosphorylation via protein kinase A (PKA) and BARK

Dorn GW, Molkentin JD. Circulation 2004;109:150.

HETEROTRIMERIC G-proteins AGONISTS and RECEPTORS implicated in cardiac hypertrophy

Agonist	Receptors	G Protein
AngII	AT ₁ R	Gaq
ET-1, ET-3	ET _A ;ET _B	Gaq / Gai
NE, PE	α_{1A} -adrenergic R α_{1B} -adrenergic R	Gaq
PGF ₂ α	PGF receptor	Gaq / Gai
Thrombin	PAR-1	Gaq
NE, ISO	β_1 -adrenergic R β_2 -adrenergic R	Gas Gas / Gai

Modulation du Ca²⁺ intracellulaire



Le régulation du Ca²⁺ est altéré dans l'insuffisance cardiaque. (A) Le potentiel d'action dans les myocytes est prolongé dans la CMP dilatée. (B) De plus, le Ca²⁺ intracell. n'augmente pas autant que dans la cellule normale après stimulation et demeure anormalement élevé pour une période de temps allongée. Ces perturbations du flux Ca²⁺ contribuent à la dystct. syst. et diast.

Beuckelmann et al. Circ 1992;85:1046

MODÈLE BIOCHIMIQUE DE INSUFFISANCE CARDIAQUE

STIMULATION / INSULTE

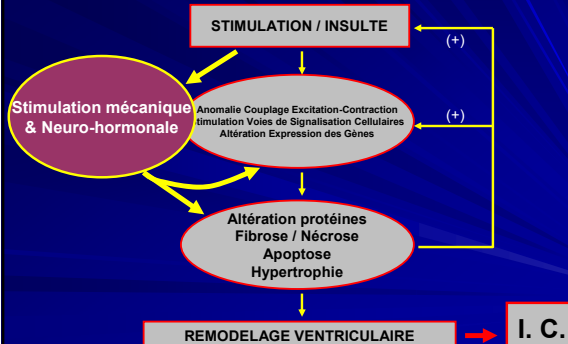
ALTÉRATION du GÉNOTYPE

ALTÉRATION du PHÉNOTYPE

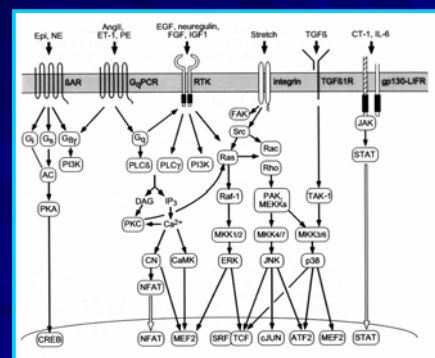
REMODELAGE VENTRICULAIRE

I. C.

MODÈLE BIOCHIMIQUE DE INSUFFISANCE CARDIAQUE



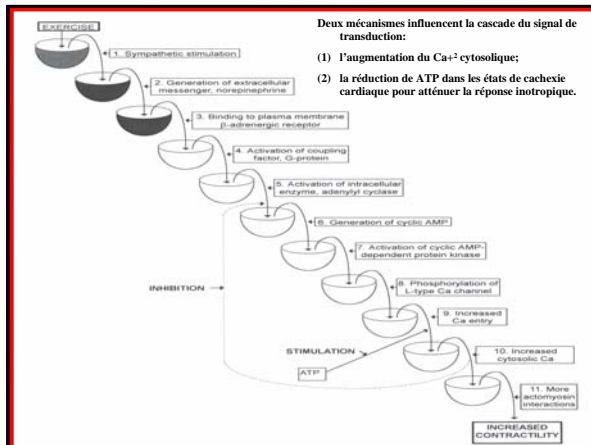
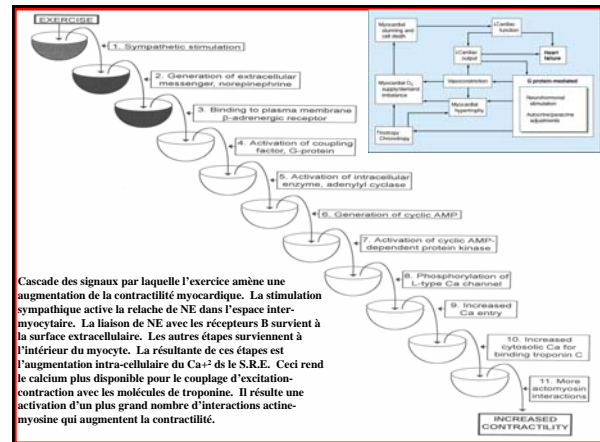
SIGNALING PATHWAYS



Mann D. Heart Failure. Companion to Braunwald. Chap2 Molecular basis, 2004.

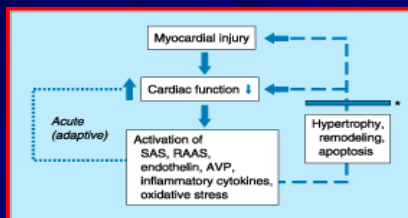
Pourquoi autant d'étapes pour le signal de transduction ?

- Améliore le contrôle du signal cellulaire.
- Multiples sites de contrôle pour « grader » la réponse (fine tuning), amplifier le signal et avoir plusieurs boucles de feedback pour éviter un déséquilibre de la réponse (runaway signaling).
- Permet l'amplification et l'atténuation subtile de la contractilité myocardique afin d'éviter des fluctuations excessives à tout moment.



Activation des systèmes neuro-hormonaux

Activation des systèmes neuro-humoraux



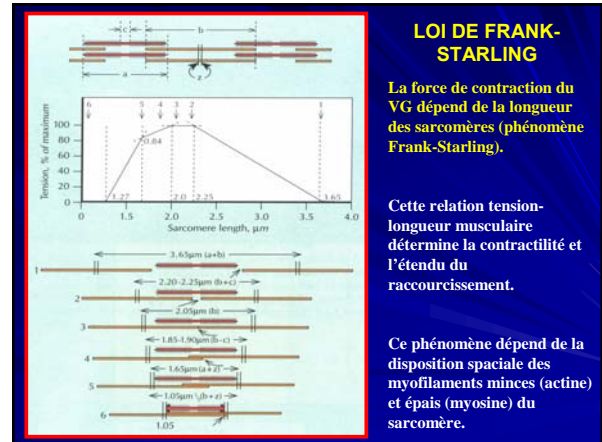
Interaction entre la fct cardiaque et le système neurohumoral. L'insulte myo réduit la fct cardiaque qui induit une activation du système sympatho-surrénalien, du SRAA, de la production d'endothéline, vasopressine (AVP) et de cytokines (ex. TNF). Dans l'I.C. chronique, l'activation de ces systèmes produit un remodelage maladapté et l'apoptose. La ligne horizontale (*) indique que ces maladaptations chroniques peuvent être inhibées par les I-ECA, B-bloqueurs, bloqueurs du récepteur de A-II, les antagonistes de l'aldostérone et les bloqueurs du récepteur de type A de l'endothéline.

Changements hémodynamiques

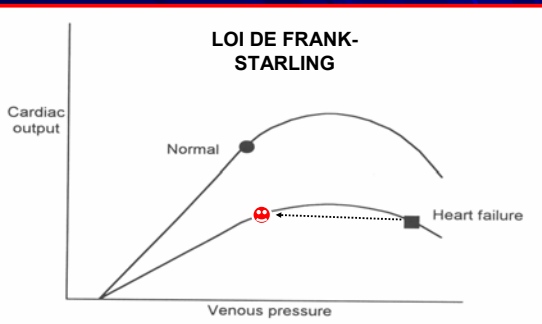
Étirement mécanique des myocytes

■ Au niveau cellulaire, les myocytes réagissent à l'étirement mécanique par 2 mécanismes possibles:

- Déformation du sarcolemme: engendre des modifications des protéines transmembranaire.
- Modulation de l'interaction entre la Matrice Extra-Cellulaire et les intégrines (récepteurs à la surface cellulaire qui lient la MEC au cytosquelette et aux molécules de signalisation intracellulaires).

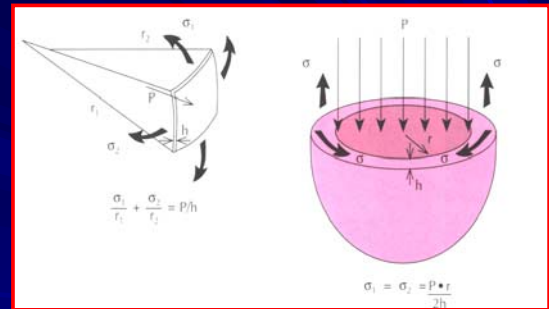


Changements hémodynamiques



La courbe « hypothétique » de Frank-Starling chez le cœur normal et le défaillant. Le cœur normal travaille dans la pente ascendante de la courbe et le cœur décompensé est sur la pente descendante de la courbe. (Katz AM. Circulation 2002;106:2986)

LOI DE LAPLACE



Une augmentation de la Pression TDVG et de la PISVG ainsi que l'augmentation du Volume TDVG et du VTSVG (représenté par "r") ramènent une augmentation importante de la TENSION de la PAROI du VG (wall stress). L'hypertrophie compensatrice (représenté par "h") a pour but de réduire ce déséquilibre et réduire la Tension de la paroi.

Hypertrophie cardiaque

Résulte de la réponse combinée de:

- 1- Croissance hypertrophique des myocytes.
- 2- Prolifération & altérations du phénotype des autres types cellulaires.
- 3- Modification de la matrice extracellulaire.

Hypertrophie cardiaque

	Physiologique	Pathologique
Stimulus	Exercice	Surcharge de pression ou volume
Masse cardiaque	↑	↑
Fibrose	Non	Oui
FEVG	Normale	↓
Evénements cardiaques	Non	Oui

Remodelage ventriculaire

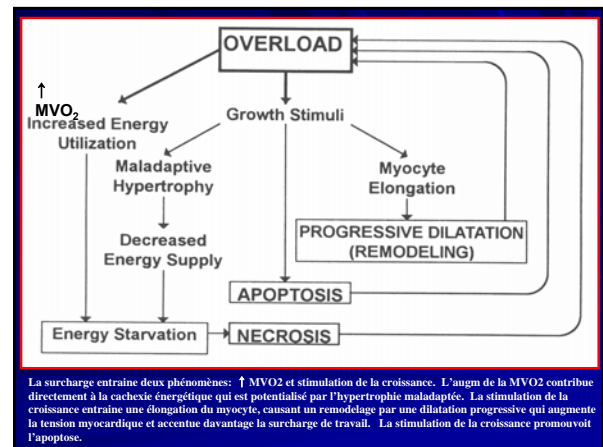
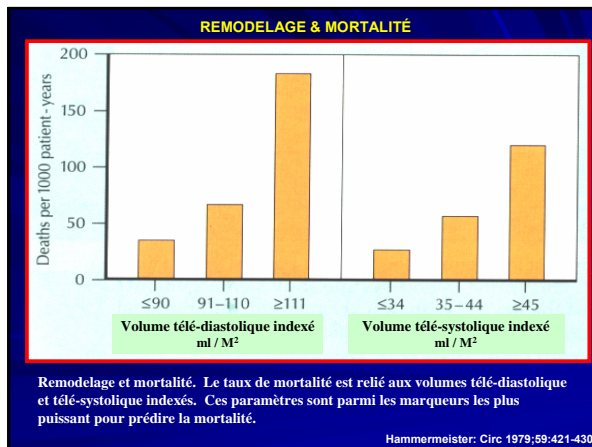
- **Définition:** altération du contour et / ou du volume de la cavité ventriculaire non attribué à des changements aigus de distension.
- La dysfonction systolique altère la vidange du VG et amène initialement une condition principalement de surcharge de volume.
- Les différentes formes de remodelage incluent:
 - Remodelage avec préservation du ratio masse / volume
 - Remodelage avec altération du ratio masse / volume
 - Hypertrophie concentrique
 - Hypertrophie eccentric
- **Dans tous les cas, il y a une augmentation de la masse ventriculaire.**

Mécanismes d'adaptations en I.C.

Hypertrophie myocardique (loi de Laplace) & Remodelage sont (+) lents:

semaines \Rightarrow mois

- Rôle crucial ds adaptation à long terme.



Apoptose

- L'apoptose est décrit comme une mitose de forme abortive car les même signaux qui stimulent la division cellulaire amènent une mort cellulaire programmée.
- Un avantage majeur de l'apoptose est qu'elle permet d'éliminer les cellules **SANS** induire de réaction fibrotique contrairement à la « nécrose ».

Apoptose

- **Développement embryonnaire:** permet d'éliminer les cellules devenues non utiles ou malformées.
- **Tissus prolifératifs:** système hématopoiétique, intestin, tissus glandulaires — élimine les cellules endommagées ou potentiellement malignes.
- **Myocytes:** problématique car c'est un tissu qui ne se régénère pas.

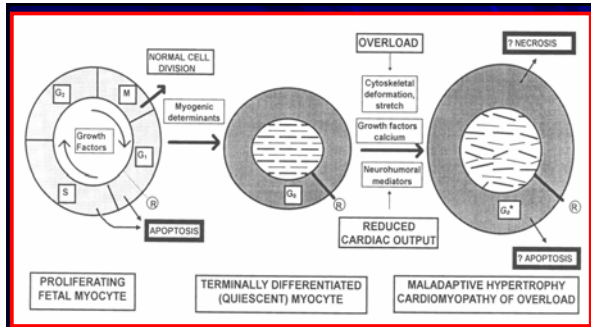
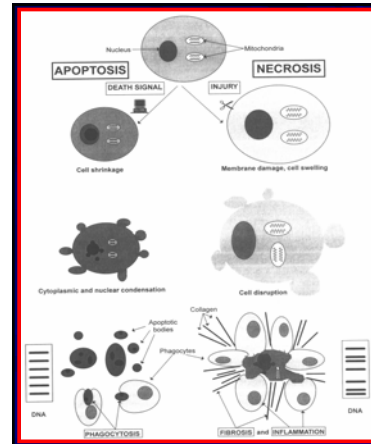


Figure. La différenciation cellulaire des myocytes fœtaux et l'hypertrophie maladaptée des myocytes adultes sont des étapes contrôlées par différents facteurs de transcription. La transition des cellules fœtales vers la maturation amène les myocytes à se retirer du cycle cellulaire de prolifération vers une phase quiescente (phase G₀). Ceci réduit considérablement la susceptibilité à l'apoptose. Les stimuli mitogéniques, qui surviennent lorsque le cœur est « surchargé », ne réussissent pas à rétablir, chez le myocyte, le cycle cellulaire normal. Ces stimuli qui promouvoient la croissance entraînent une hypertrophie myocytaire. Cette hypertrophie produit une architecture cellulaire désorganisée et une déprivation énergétique qui produit une surcharge de calcium et de la nécrose. Les efforts et stimuli pour ré-entrer dans un cycle cellulaire augmentent la susceptibilité à évoluer vers une mort cellulaire programmée (apoptose).



L'apoptose et la nécrose sont des mécanismes d'induction de mort cellulaire différents.

L'apoptose est un processus hautement contrôlé qui amène une réduction du volume de la cellule et une condensation du cytosol et du noyau. Ceci engendre des « corps apoptotiques » qui sont éliminés par des phagocytes. La dégradation de l'ADN est ordonnée en morceaux égaux.

La nécrose est causée par une insulte à la membrane cellulaire qui perd sa capacité de maintenir une barrière semi-perméable. Ceci entraîne un œdème cellulaire et un éclatement cellulaire. La relâche des composantes cellulaires initie une réaction inflammatoire qui amène une fibrose et une cicatrice.

Mécanismes d'adaptations en I.C.

La **capacité** de tous ces **mécanismes d'adaptation** à maintenir la performance cardiaque est **limitée** et à long terme deviennent **mal-adaptés**.

Mécanismes adaptations: court & long terme en I.C.

Mécanismes d'adaptations	Effets à court terme	Effets à long terme
Rétention hydro-sodée	↑ PRÉCHARGE	Congestion pulm; anasarque
Vasoconstriction	Maintien T.A. ⇒ Maintien du D.C. au cerveau & cœur	Mismatch de la POSTCHARGE (↑ dysfonct de la pompe) ↑ MVO2
Stimulation Σ	↑ F.C. & Volume d'éjection	↑ MVO2
Désensibilisation Σ		↓ MVO2
Hypertrophie	↓ La tension des fibres myocardiques	Détérioration et décès des cellules ↑ MVO2
Densité mitochondriale	↑ Densité ⇒ améliore l'apport énergétique	↓ Densité ⇒ ↓ apport ATP
↑ Nbre de myosine « lentes »		↑ Force de contractilité; ↓ vélocité de raccourcissement et contractilité; ↑ Préservation de ATP
Prolongation du Potentiel d'action		↑ Contractilité & ↑ MVO2
↓ Densité des sites de pompe Ca ²⁺ ds le réticulum sarcoplasmique		Ralentit la relaxation; possiblement ↓ MVO2
↑ du collagène	Peut réduire la dilatation	Altère la relaxation

Katz: NEJM 1990;322:100

