



ROYAUME DU MAROC  
*Université Mohammed V - Rabat*  
Faculté de Médecine  
*et de Pharmacie* RABAT



Année 2021

N°: MS1202021

**Mémoire de fin d'études**  
Pour L'obtention du Diplôme National  
de Spécialité en : « **cardiologie** »

Intitulé

**LES DEUX FACES DU MEDAILLON :  
ADAPTATION / MALADAPTATION DU  
VENTRICULE DROIT FACE A  
L'HYPERTENSION ARTERIELLE  
PULMONAIRE**

Présenté par :  
**Docteur Hatim EL JID**

Sous la direction du  
**Professeur Nadia FELLAT**

2021

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> section frontale du cœur.....	11
<b>Figure 2:</b> Anatomie segmentaire du ventricule droit.....	12
<b>Figure 3 :</b> .....	14
<b>Figure 4:</b> Méthodes pour calculer $E_a$ et $E_{es}$ du VD.....	19
<b>Figure 5:</b> Démonstration schématique des changements dans les propriétés biomécaniques du VD au niveau des tissus, des fibres et des myocytes à différents stades de l'HTP. Les étapes d'adaptation/maladaptation sur cette figure sont définies en fonction de l'évolution dans le temps des changements de l'hémodynamique au niveau des organes (débit cardiaque maintenu/réduit, fraction d'éjection, couplage VD-AP).....	28
<b>Figure 6:</b> Principaux schémas histologiques du remodelage ventriculaire droit dans le cadre d'une surcharge de pression chronique. Une inflammation impliquant des cellules mononuclées et une hypertrophie des cardiomyocytes sont observées à un stade précoce. Une densité capillaire réduite et une fibrose myocardique sont associées à un phénotype maladaptif du ventricule droit .....	29
<b>Figure 7:</b> Les mécanismes moléculaires, cellulaires et tissulaires favorisent la transition du remodelage du VD adaptatif à maladaptif à long terme. ....	31
<b>Figure 8:</b> Réponse fonctionnelle du VD à une HTP .....	32
<b>Figure 9:</b> Mécanismes de la maladie cardiaque droite dans l'hypertension pulmonaire.....	36
<b>Figure 10:</b> Développement d'une défaillance du ventricule droit en réponse à une surcharge de pression accrue. ....	37

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>VD</b>	: Ventricule droit
<b>VES</b>	: Volume d'éjection systolique
<b>Ea</b>	: Elastance artérielle
<b>Ees</b>	: Elastance télésystolique
<b>ETT</b>	: Echocardiographie transthoracique
<b>PCA</b>	: Persistance du canal artériel ou canal artériel persistant
<b>SP</b>	: Sténose pulmonaire
<b>FE</b>	: Fraction d'éjection
<b>RVP</b>	: résistance vasculaire pulmonaire
<b>POD</b>	: pression de l'oreillette droite

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>GENERALITES</b> :.....	<b>8</b>
<b>PHYSIOLOGIE DU VD</b> .....	<b>8</b>
1. Anatomie :.....	9
2. Myoarchitecture [16-18]:.....	13
3. Métabolisme [19,20]:.....	14
4. Perfusion [16,21,22]: .....	15
5. Fonction normale :.....	15
6. Couplage ventriculo artériel : .....	18
<b>DEUXIEME PARTIE :LES OBSERVATIONS</b> .....	<b>20</b>
1. 1er cas clinique : .....	21
2. 2ème cas clinique :.....	22
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>25</b>
1. L'ischémie du ventricule droit :.....	27
2. Métabolisme du VD : Bioénergétique mitochondriale.....	30
3. Fonction des récepteurs b-adrénergiques du ventricule droit.....	30
4. Couplage VD-AP :.....	31
5. Synthèse :.....	33
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>38</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>40</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>44</b>

# INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire est une vasculopathie pulmonaire obstructive caractérisée par une prolifération excessive, une résistance à l'apoptose, une inflammation, une fibrose et une vasoconstriction [1].

Un paradigme important dans l'hypertension artérielle pulmonaire est que le ventricule droit et la circulation pulmonaire constituent une unité cardiopulmonaire, et le ventricule droit est considéré comme un déterminant majeur de la capacité fonctionnelle et de la survie chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire précapillaire [1-4].

Comme il est connu, le VD s'hypertrophie initialement mais peut finalement se décompenser, devenant dilaté, hypokinétique et fibrotique.

La compréhension des mécanismes d'adaptation ou de maladaptation du ventricule droit face aux conditions pathologiques fait encore l'objet de nombreux débats.

Nous rapportons deux cas cliniques d'HTAP dans le contexte d'un canal artériel persistant négligé à l'âge adulte avec des conséquences sur le VD qui permettront de mettre la lumière sur les mécanismes d'adaptation ou de maladaptation du VD aux conditions de vasculopathie pulmonaire.

**GENERALITES :**  
**PHYSIOLOGIE DU VD**

Anatomiquement et fonctionnellement différent du ventricule gauche, le ventricule droit joue un rôle de plus en plus reconnu dans la détermination des symptômes et des résultats dans de multiples conditions.

Le VD normal est couplé à la circulation pulmonaire à basse pression et à haute compliance pour assurer le transfert du sang vers les artères pulmonaires de manière écoénergétique.

Des progrès dans l'évaluation de l'anatomie, de la structure, du métabolisme, de la perfusion et de la fonction du VD, et de son degré de couplage à la circulation pulmonaire, promettent d'améliorer notre compréhension des mécanismes d'adaptation ou de maladaptation du VD aux conditions pathologiques.

### **1. Anatomie :**

Le VD est de 10 à 15 % plus volumineux que le ventricule gauche (VG) avec une paroi libre plus fine (3 à 5 mm) et une masse inférieure d'un tiers à un sixième. Il a une structure en forme de croissant à paroi mince couplée au retour veineux systémique d'un côté et à la circulation pulmonaire de l'autre [5,6].

Il peut être divisé en parois antérieure, latérale et inférieure, ainsi qu'en segments basal, moyen et apical [7].

D'un point de vue anatomique, le VD est plus souvent décrit en termes de 3 composants (figure 1) [8,9] :

1) l'entrée, qui se compose de la valve tricuspide, des cordages tendineux et de 3 muscles papillaires ou plus

2) l'apex trabéculé, souvent très fin, ce qui peut rendre cette partie plus sensible à une augmentation des contraintes pariétales

3) la sortie ou infundibulum (cône), une structure musculaire tubulaire qui soutient les feuillets de la valve pulmonaire.

La taille de l'infundibulum est indépendante de la taille générale du VD et représente environ 20 % du volume télédiastolique dans le VD normal [10].

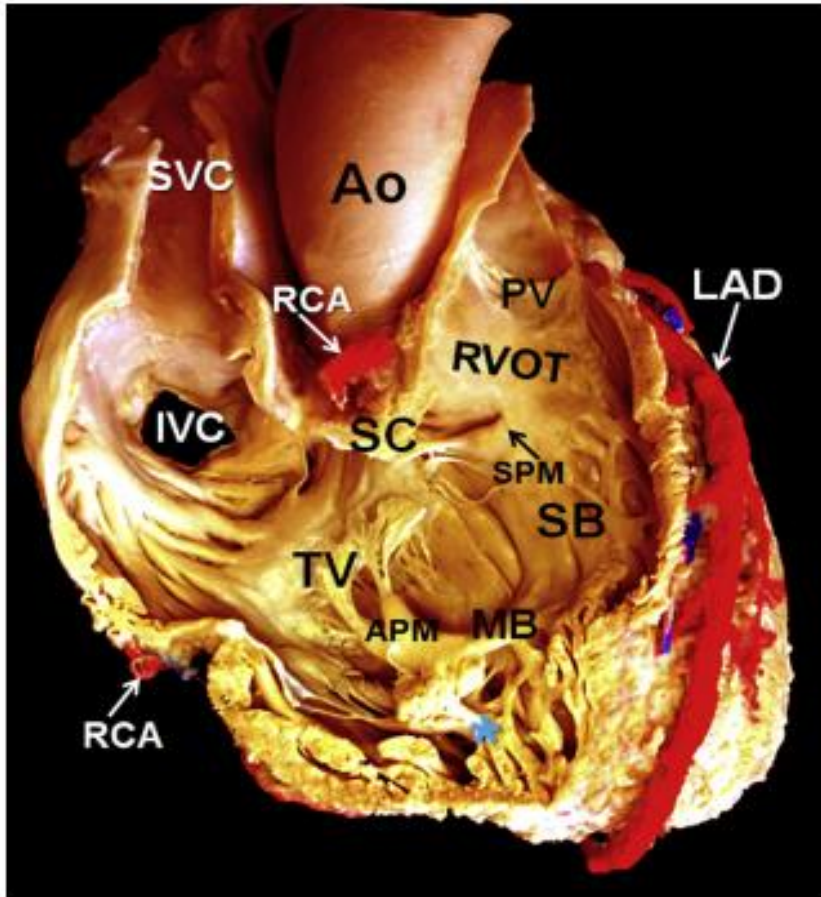
La crête supraventriculaire ou le pli ventriculo-infundibulaire sépare les composants d'entrée du VD (valve tricuspide) et de sortie (valve pulmonaire) (figure 1). Elle continue comme une bande pariétale dans la paroi libre du VD et comme une bande septo-marginale ou septale dans le septum, et lorsqu'elle se raccourcit, elle contracte l'anneau tricuspide et tire la paroi libre vers le septum [11-13].

La bande septo-marginale est une sangle musculaire proéminente en forme de Y qui, lorsqu'elle est hypertrophiée ou anormalement formée, peut diviser le VD en 2 chambres (VD à double chambre) [14].

La partie inférieure de la bande septale devient continu avec la bande modératrice, à laquelle s'attache le muscle papillaire antérieur. La bande modératrice incorpore la branche droite du faisceau de His et fréquemment des collatéraux de la première septale, et peut être identifié dans 90% des cœurs [15].

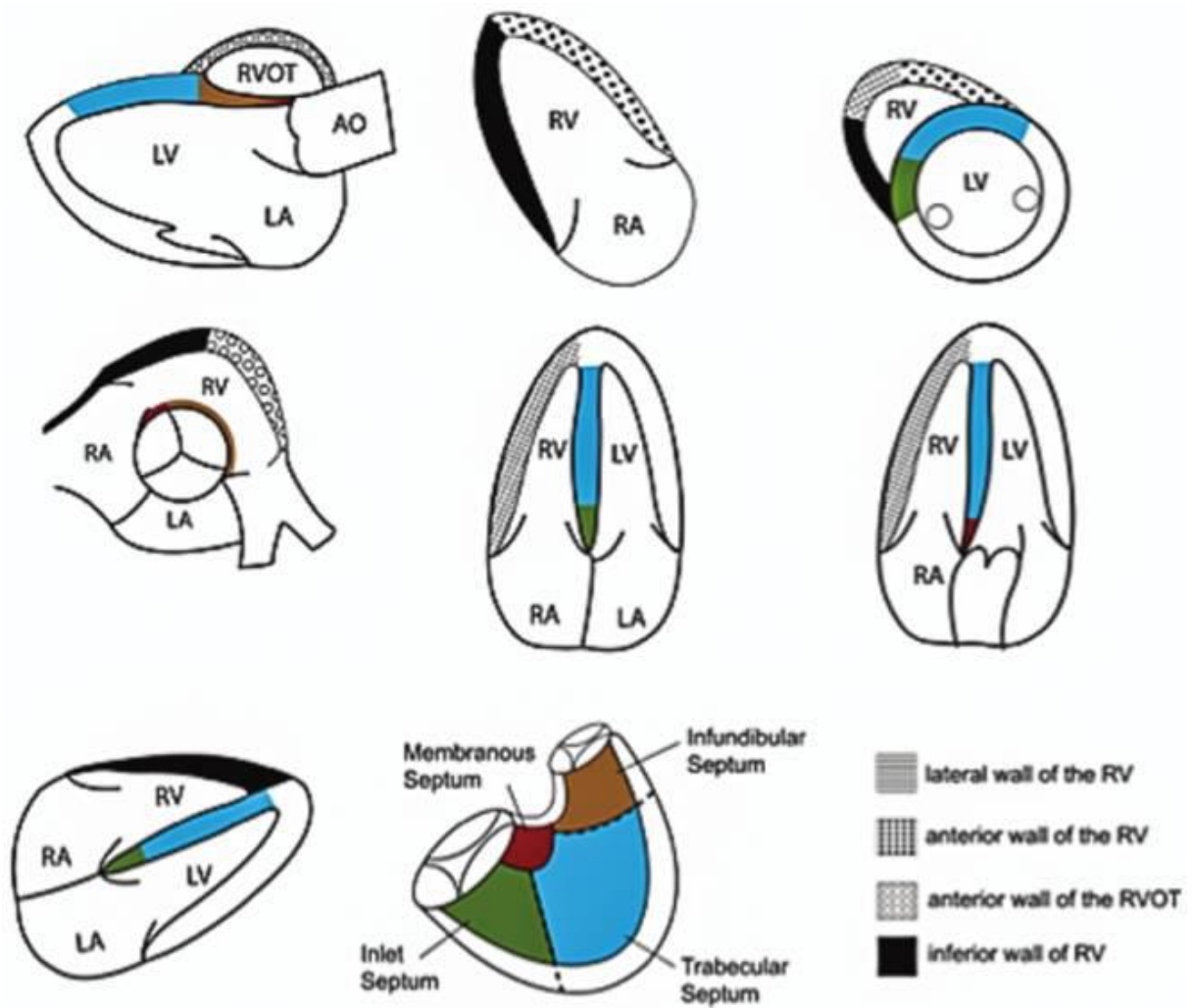
Les caractéristiques distinctives du VD morphologique comprennent des trabéculations uniformément grossières (la caractéristique anatomique la plus constante), des muscles papillaires multiples, la bande modératrice, une valve auriculoventriculaire à trois feuillets avec un feuillet septal qui est déplacé apicalement par rapport au feuillet mitral, et une voie d'éjection entièrement musculaire (par opposition à la continuité aortomitrale du VG) [16].

**FIGURE 1** Window Dissection of a Heart



Window dissection of a heart prepared by removing the anterior superior wall of the RV, revealing the inlet (TV), trabecular apex (\*), and RVOT or infundibulum. Ao = aorta; APM = anterior papillary muscle; IVC = inferior vena cava; LAD = left anterior descending artery; MB = moderator band; PA = pulmonary artery; PV = pulmonary valve; RCA = right coronary artery; RV = right ventricle; RVOT = right ventricular outflow tract; SB = septomarginal or septal band; SC = supraventricular crest; SPM = septal papillary muscle; SVC = superior vena cava; TV = tricuspid valve.

*Figure 1: section frontale du cœur*



*Figure 2: Anatomie segmentaire du ventricule droit*

## 2. Myoarchitecture [16-18]:

Il existe des variations individuelles d'un cœur à un autre, mais en général, la myoarchitecture se conforme à certains schémas musculaires constants.

Dans le VG, il y a 3 « couches » myocardiques distinctes de cardiomyocytes; cependant, aucune « couche » intermédiaire appropriée ne peut être définie dans le VD.

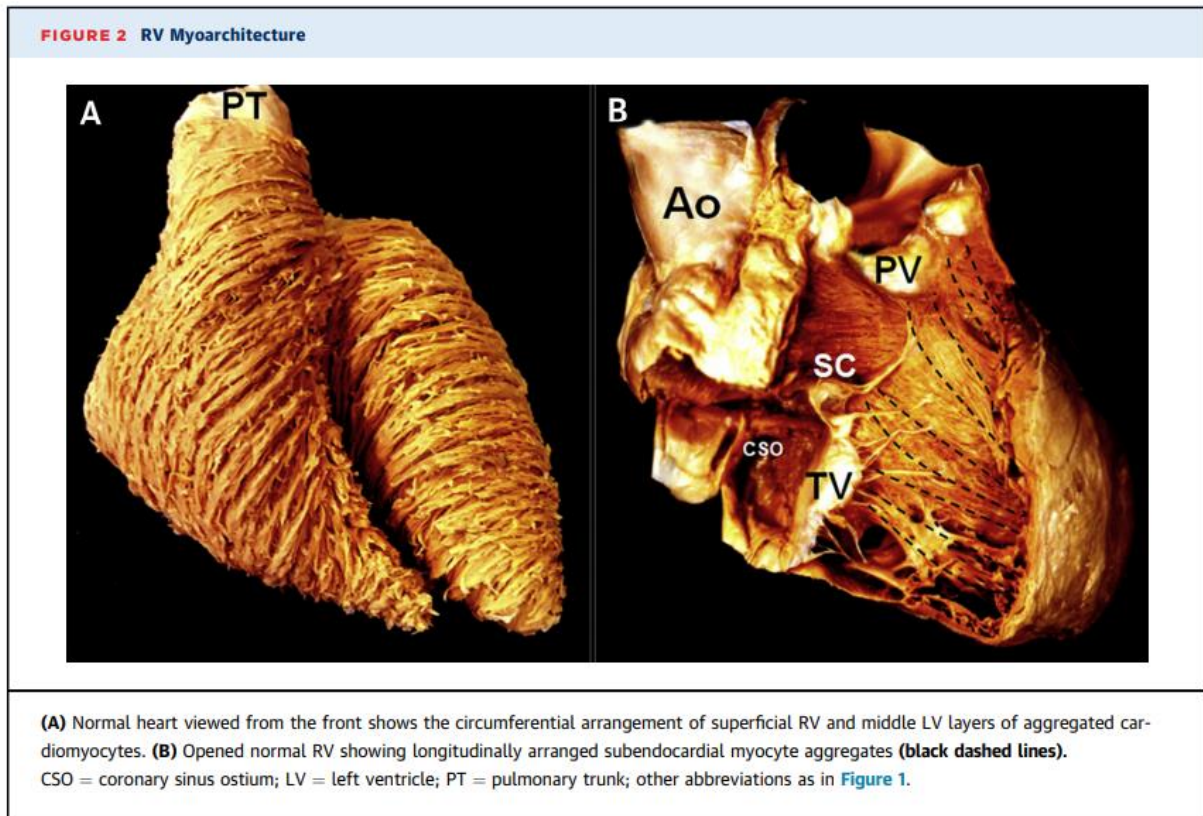
La couche superficielle (environ 25 % de l'épaisseur de la paroi) est formée d'agrégats majoritairement circonférentiels dans une direction parallèle au sillon auriculo-ventriculaire qui s'étendent d'un ventricule à l'autre. Les myocytes de cette couche sont disposés plus circonférentiellement que dans le VG.

La couche sous-endocardique du VD est composée de myocytes disposées préférentiellement de façon longitudinale qui traversent l'apex vers les muscles papillaires, l'anneau tricuspide et la voie d'éjection du VD, et elles sont en continuité avec ceux du septum.

Le VD et le VG sont étroitement liés non seulement par le septum, mais aussi par les myocytes circonférentiels épicaux partagés et l'espace péricardique, qui constituent toute la base anatomique de l'interdépendance fonctionnelle systolique et diastolique biventriculaire.

Il est bien établi que les cardiomyocytes du VD sont environ 15 % plus petits que celles du VG .

Fait intéressant, malgré une compliance plus élevée et probablement en raison de la plus petite taille des myocytes, le VD contient 30 % de plus de collagène.



*Figure 3 :*

### 3. Métabolisme [19,20]:

Il n'y a pas non plus de données convaincantes pour suggérer que la source d'énergie pour la contraction du VD est différente de celle du VG.

Chez l'adulte, l'oxydation des acides gras est la principale source de production d'adénosine triphosphate (60 % à 90 %), le métabolisme du glucose générant le reste. Le métabolisme oxydatif consomme de l'oxygène mais produit beaucoup plus d'adénosine-triphosphate que la glycolyse cytoplasmique (anaérobie).

#### **4. Perfusion [16,21,22]:**

L'approvisionnement en sang du VD a des caractéristiques distinctives par rapport au VG. Le flux sanguin coronaire au repos et la conductance sont plus faibles dans le VD, et le flux coronaire se produit à la fois en systole et en diastole.

En raison d'une paroi plus mince et d'une plus grande dépendance à la pression de perfusion coronarienne, la perfusion du VD est plus vulnérable aux augmentations de la pression cavitaire (et donc intra-murale) et à l'hypotension systémique.

La consommation et l'extraction d'oxygène au repos sont également plus faibles que celles du VG. Au repos, le ventricule gauche extrait 75% de l'O<sub>2</sub> délivré par le flux sanguin coronaire, alors que l'extraction d'O<sub>2</sub> ventriculaire droit n'est que de 50%. Ceci entraîne une réserve d'extraction d'oxygène plus élevée dans le ventricule droit.

Il existe des preuves suggérant que l'autorégulation pression-débit est quelque peu altérée, de sorte que le VD augmente la consommation d'oxygène pendant l'exercice en augmentant l'extraction d'oxygène plutôt que le débit coronaire.

#### **5. Fonction normale :**

Le VD se contracte de manière hautement synchronisée qui se produit 20 à 50 ms plus tôt dans le sinus et l'apex que dans l'infundibulum, entraînant un mouvement de type péristaltisme. L'infundibulum peut servir de tampon contre les pressions systoliques élevées transmises à l'artère pulmonaire en raison de sa contraction tardive et de sa courbure plus élevée [5,7,16,23].

L'écoulement hélicoïdal développé peut également contribuer à une meilleure stabilité dans l'AP. Ceci est considéré comme une conséquence directe de la forme particulière du VD et en ligne avec ses faibles niveaux de pression, de sorte que peu d'aide est requise pour la redirection du flux par opposition à la circulation systémique [16,23-26].

En raison de la prédominance des myocytes sous-endocardiques longitudinaux, le raccourcissement longitudinal représente environ 75 % de la contraction du VD [27].

Le VG est un contributeur important à l'éjection du VD ; la contraction du VG génère 20 à 40 % du volume systolique (VS) du VD et du débit pulmonaire. Ceci est largement médié par la contraction septale [11,19,28].

La paroi plus mince et le rapport volume/surface de la paroi plus faible rendent le VD plus conforme et capable de s'adapter à augmentation de la précharge, mais incapable de faire face aux augmentations rapides de la postcharge. Une augmentation aiguë de la précharge ou de la postcharge est immédiatement associée à une dilatation du VD pour préserver le VS [16].

Bien que la précharge VD soit facilement définie comme le VTD (volume télédiastolique), il existe plusieurs définitions valides mais conceptuellement différentes de la postcharge VD [16,19,29-31] :

La première est la tension de paroi maximale, qui est directement proportionnelle au volume et à la pression, et inversement à l'épaisseur de paroi telle que déterminée par la loi de Laplace pour les structures sphériques. Cela peut être considéré comme la définition de référence de la postcharge, mais il est difficile à appliquer au VD en raison de sa forme irrégulière et de sa contraction inhomogène.

Un autre est le travail ou la puissance externe du VD, l'énergie perdue par

le VD lorsque le sang circule dans la circulation pulmonaire, calculée en tant que volume systolique multipliée par la pression de l'AP.

L'impédance ou la charge hydraulique comprend toutes les forces qui s'opposent à la sortie du débit du VD. Celui-ci est calculé à partir de l'intégration des ondes de pression et de débit de l'AP instantanées, mais il est instable, sujet aux erreurs et de disponibilité limitée.

Enfin, la postcharge peut être mesurée en élastance artérielle ( $E_a$ ). L'élastance, le changement de pression pour un changement de volume donné, est une propriété qui décrit une chambre élastique.  $E_a$  peut être obtenu à partir des boucles pression-volume du VD en tant que pression téléstolique du VD divisée par le volume d'éjection systolique (VES). La pression AP moyenne est une approximation raisonnable de la pression téléstolique dans le VD normal, de sorte que  $E_a$  peut être calculée comme la pression AP moyenne divisée par le VES, ou comme la résistance vasculaire pulmonaire multipliée par la fréquence cardiaque. L'élastance maximale est l'estimation de référence de la contractilité et a lieu un peu avant la fin de la systole dans le VD normal.

Ainsi, l'élastance téléstolique ( $E_{es}$ ) du VD est généralement une approximation acceptable pour l'élastance maximale et est calculée à partir des boucles pression-volume invasives en tant que pression téléstolique (ou pression AP moyenne) divisée par le volume téléstolique.

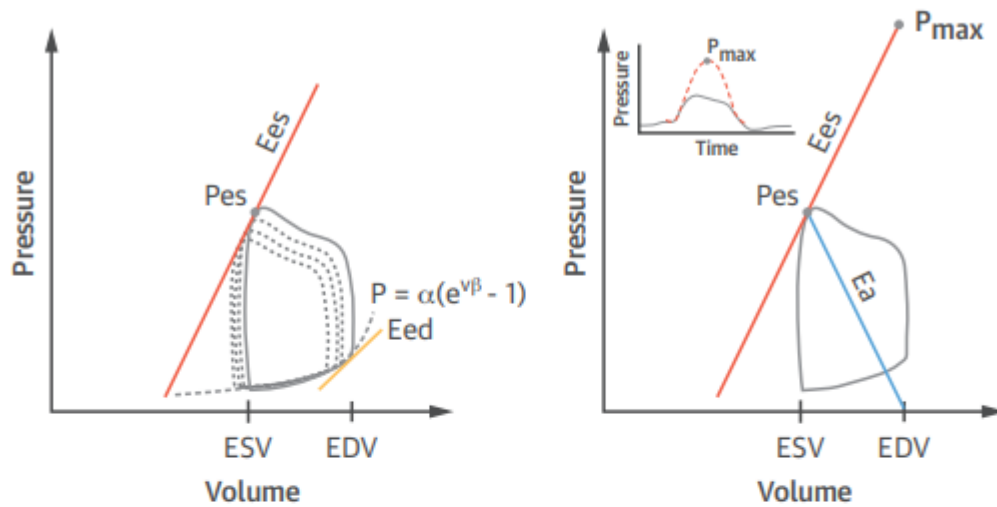
La fonction diastolique peut également être décrite à partir des courbes pression-volume invasives comme la constante de rigidité diastolique  $b$  ou l'élastance télédiastolique.

## **6. Couplage ventriculo artériel :**

La comparaison de  $E_a$  et  $E_{es}$  permet de déterminer l'adéquation de l'adaptation de la contractilité du VD à la postcharge ou « couplage » entre le VD et la circulation pulmonaire, également appelée unité de circulation cœur-pulmonaire droite [16,32].

Le couplage ventriculo-artériel optimal a lieu lorsqu'il y a un transfert maximal d'énergie potentielle d'une chambre élastique (le ventricule) à une autre (le système artériel), et cela se produit si les deux élastances sont égales ( $E_{es}/E_a=1$ ). Cependant, le rapport  $E_{es}/E_a$  optimal pour l'éjection à un coût énergétique minimal, comme on le voit dans le VD normal, est de 1,5 à 2,0 [16,19].

**FIGURE 4 Multiple-Beat and Single-Beat Methods for Calculating Ea and RV Ees**



**(Left)** Multiple beat method; **(right)** single-beat method. In both methods, arterial elastance ( $E_a$ ) is calculated from the ratio of end-systolic pressure (ESP) to stroke volume (**slope of the line** connecting end-systolic [ESV] and end-diastolic volumes [EDV]). End-systolic elastance ( $E_{es}$ ) is estimated by the ratio of ESP to ESV. In the multiple-beat method, different pressure-volume curves are generated by changing preload, and  $E_{es}$  is calculated from the **slope of the line** connecting end-systolic pressure-volume relationships. In the single-beat method, maximal RV pressure ( $P_{max}$ ) or maximal pressure generated during an isovolumic contraction, is estimated from the nonlinear extrapolation of the early systolic and diastolic portions of the RV pressure curve.  $E_{es}$  is calculated from the **slope of a straight line** from  $P_{max}$  tangent to the RV end-systolic pressure-volume relationship (or  $P_{max}$ -ESP/stroke volume). Diastolic stiffness constant  $\beta$  is calculated by fitting the nonlinear exponential curve through the origin as well as early and late end-diastolic pressure-volume relationships, where  $P$  is pressure,  $\alpha$  is a curve-fitting constant, and  $V$  is volume. End-diastolic elastance ( $E_{ed}$ ) is calculated as the slope of the pressure-volume relationship at end-diastole.

*Figure 4: Méthodes pour calculer  $E_a$  et  $E_{es}$  du VD*

# **DEUXIEME PARTIE :**

# **LES OBSERVATIONS**

## 1. 1er cas clinique :

Une patiente veuve de 48 ans, sans antécédent pathologique notable, a été adressée au chirurgien cardio-vasculaire de notre service pour une résection médio-ventriculaire droite diagnostiquée après 2 épisodes de syncope.

Elle n'avait jamais consulté malgré une longue période de dyspnée d'effort progressive.

A l'admission, l'examen physique a identifié une tension artérielle d'environ 90/50 mmhg, un souffle systolique sur le bord parasternal gauche et une faible saturation périphérique en oxygène de 90 %. Elle n'avait pas d'hépatomégalie, ni ascite ni œdème périphérique.

A l'ECG, le rythme était régulier avec une transition précoce des ondes R (rapport R/S > 1 en dérivation V1), et une inversion des ondes T.

Les tests de laboratoire ont suggéré une polyglobulie.

L'échocardiographie transthoracique a révélé une hypertrophie sévère du VD avec aspect de sténose sous-pulmonaire, la valve pulmonaire était normale avec un faible débit pulmonaire. Il n'y avait pas de régurgitation tricuspide ou pulmonaire mesurable pour évaluer la pression systolique VD ou pulmonaire. Les dimensions du cœur gauche et le débit systolique aortique étaient réduits.

En l'absence d'anomalies associées pouvant expliquer les signes cliniques et échographiques, un bilan hémodynamique invasif a été réalisé qui a conclu à une hypertension artérielle pulmonaire sévère, l'index cardiaque était bas à 2 et les résistances pulmonaires totales étaient supérieures à 8 UW, la pression post-capillaire était inférieure à la normale. Le test de vasoréactivité au monoxyde était négatif.

Au cours de l'exploration cardiaque droite invasive, le cathéter pénètre facilement dans un grand canal artériel persistant méconnu.

Le patient est décédé dans le cadre d'une syncope au repos une semaine plus tard avant l'administration des médicaments appropriés

Ce cas a soulevé de nombreuses questions, tout d'abord la patient était asymptomatique ou peu symptomatique pendant un certain temps, l'examen physique a manqué pour vérifier la saturation en oxygène dans les bras et les jambes. L'ETT a conclu à une myocardiopathie hypertrophique atypique du VD majoritairement localisée dans la partie médio-ventriculaire, mais l'examen échographique n'a pas permis de voir le défaut aorto-pulmonaire en raison du niveau élevé de pression pulmonaire qui n'a même pas été suspecté car il n'y avait pas d'insuffisance tricuspide ni pulmonaire pour mesurer les pressions pulmonaires.

La surcharge de pression du VD, le plus souvent secondaire à l'HTP, entraîne une hypertrophie du VD, une dilatation et un dysfonctionnement progressifs du VD. L'hypertrophie et le désordre des myocytes impliquent non seulement la paroi du VD compactée mais aussi les trabéculations et les bandes musculaires.

Une bande septo-pariétale proéminente contenant des cardiomyocytes alignés circonférentiellement ou agrégés entrecroisés peut contribuer à la sténose musculaire sous-pulmonaire. Et Ceci peut expliquer l'hypertrophie spécifique du VD que nous avons dans ce premier cas car la patiente avait une sténose sous-pulmonaire sévère.

## **2. 2ème cas clinique :**

Une femme de 50 ans a été admise au service clinique pour évaluation et stabilisation d'une insuffisance cardiaque droite sévère dans un contexte d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique.

La patiente a été hospitalisée aux soins intensifs, elle était au stade 4 de la NYHA.

À l'examen physique, il y avait un foie douloureux et augmenté de taille, une ascite importante et un œdème prenant le godet touchant non seulement les chevilles et les membres inférieurs, mais aussi les cuisses, l'abdomen et la poitrine.

L'examen cardiaque a montré une pression artérielle basse à 90/50 mmHg dans le membre supérieur, le pouls était de 90 bpm avec une intensité accrue du deuxième bruit cardiaque et un souffle holosystolique de grade 3/6 accentué par une inspiration profonde.

L'ECG montrait un rythme sinusal, un bloc de branche droit incomplet et une inversion de l'onde T dans plusieurs dérivations.

La radiographie pulmonaire a montré une cardiomégalie phénoménale

L'échocardiographie a évalué le ventricule droit qui était dilaté et hypokinétique avec une pression systolique de 87 mmHg mesurée sur le débit d'une régurgitation tricuspide sévère, un léger épanchement péricardique était évident. L'oreillette droite était dilatée et l'arbre de l'artère pulmonaire était élargi. Cet ETT d'admission suspectait la présence d'un canal artériel perméable sur la présence de quelques calcifications au niveau de la zone isthmique mais les dopplers étaient négatifs sans doppler couleur ni flux continu.

Depuis que la patiente a été admise dans une unité de soins intensifs et est traitée avec un support inotrope, les paramètres systémiques se sont améliorés puis le contrôle échocardiographique a montré un flux de couleur d'un PCA qui est devenu visible.

Au cathétérisme cardiaque, l'évaluation hémodynamique a conclu à une hypertension pulmonaire pré et post-capillaire, la résistance vasculaire

pulmonaire totale était jusqu'à 10 UW avec un index cardiaque bas et un test de réactivité négatif. La présence d'un canal artériel persistant a été confirmée par un shunt inversé.

Les médicaments injectables n'étant pas disponibles, l'association d'une bithérapie orale associée au traitement adjuvant s'est avérée inefficace et la patiente est décédée un mois plus tard.

Dans ce cas, la présentation clinique était dominée par des signes d'insuffisance cardiaque droite avec dilatation critique du ventricule droit, hypokinésie et dysfonction systolique sévère dans le cadre d'un shunt aorto-pulmonaire sous-diagnostiqué, alors que les études sur les cardiopathies congénitales suggèrent que la surcharge de pression est mieux tolérée dans le cadre de cardiopathie congénitale (Eisenmenger, SP),

# DISCUSSION

L'hypertension artérielle pulmonaire est une vasculopathie obstructive définie par une pression pulmonaire moyenne au repos PAPm  $\geq 25$ mmhg et une pression capillaire pulmonaire  $<15$ mmhg. Par consensus (et non par recommandation), la nouvelle définition a modifié le seuil, et l'HTP précapillaire dû à une maladie vasculaire pulmonaire sera diagnostiquée lorsque PAPm  $>20$  mmHg associé à une RVP anormale  $\geq 3$  unités Wood. Le VD et le VG ont des rôles fondamentalement différents dans la circulation [33].

L'état de surcharge de pression chronique du VD est dû au remodelage myocardique, principalement caractérisé par une hypertrophie compensatrice [34,35].

Au stade précoce, le ventricule droit adaptatif présente déjà une bioénergétique affaiblie, une réponse immunologique altérée et une réponse adrénergique accrue. Ce phénotype ressemble au phénotype du VD foetal; impliquant non seulement la paroi compactée du VD mais aussi les trabéculations et les bandes musculaires qui contribuent à la sténose sous-pulmonaire musculaire [34,35]. Et cela peut expliquer l'hypertrophie du VD spécifique que nous avons dans le premier cas car la patient avait une sténose sous-pulmonaire sévère qui n'avait pas évolué vers une dilatation des cavités et une insuffisance cardiaque droite.

En fait, ces mécanismes adaptatifs peuvent conduire à un dysfonctionnement systolique et à une dilatation des cavités, représentant le ventricule droit maladaptif.

Les auteurs ont divisé cette évolution en ces deux phénotypes, mais il existe une preuve croissante d'un continuum entre eux : le ventricule droit adaptatif accumule des anomalies moléculaires et métaboliques jusqu'à un point où il ne peut pas surmonter la surcharge de pression persistante et devient donc

maladaptif.

La transition du phénotype adaptatif au phénotype maladaptif reste mal comprise et cliniquement imprévisible.

### **1. L'ischémie du ventricule droit :**

Bien que, les déterminants conduisant à l'hypertrophie adaptative ou maldaptative restent inconnus. L'ischémie dans un ventricule droit hypertrophique pourrait contribuer directement à l'insuffisance cardiaque droite. Plusieurs mécanismes ont été suggérés dans la littérature, y compris une angiogénèse altérée pour répondre aux demandes croissantes d'un myocarde hypertrophique, un dysfonctionnement endothélial ou une baisse de la pression de perfusion coronaire [36-39].

L'insuffisance cardiaque droite est la principale cause de décès chez les patients atteints d'HTP.

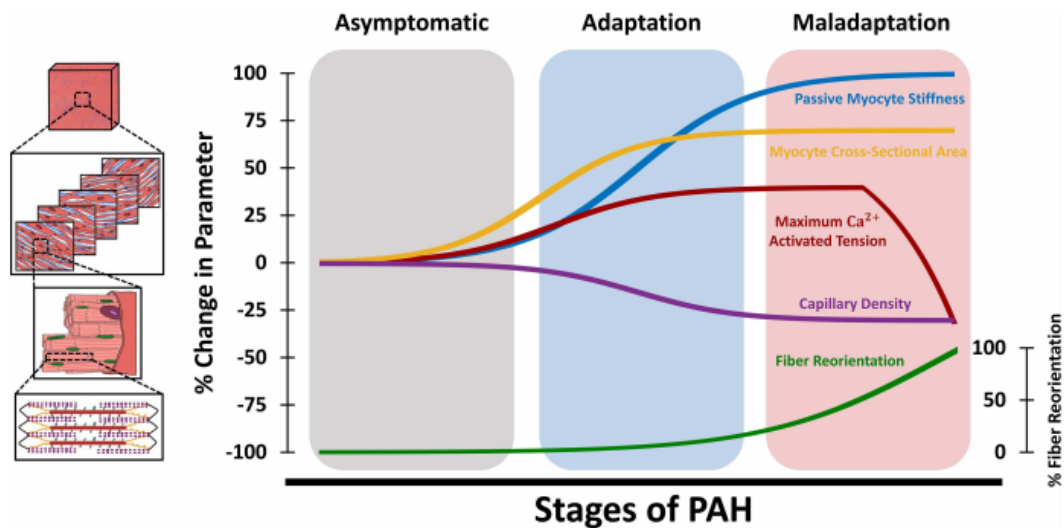
Il existe un consensus selon lequel l'augmentation de la postcharge causée par le remodelage vasculaire pulmonaire initie l'hypertrophie du ventricule droit. Les déterminants conduisant au remodelage adaptatif versus insuffisance ventriculaire droite (hypertrophie maladaptée) restent inconnus.

Plusieurs éléments de preuve soutiennent que l'apport sanguin au ventricule droit au cours de l'HTP est altéré, les études histologiques montrent également une densité de microvaisseaux réduite dans le ventricule droit chez les patients atteints d'HTAP associée à une sclérodémie [40].

Les causes précises de l'ischémie ventriculaire droite restent inconnues, mais l'hypertrophie ventriculaire droite adaptative était associée à une densité capillaire préservée [41].

La perte de densité capillaire peut marquer la transition d'une hypertrophie adaptative à maladaptative du ventricule droit [36].

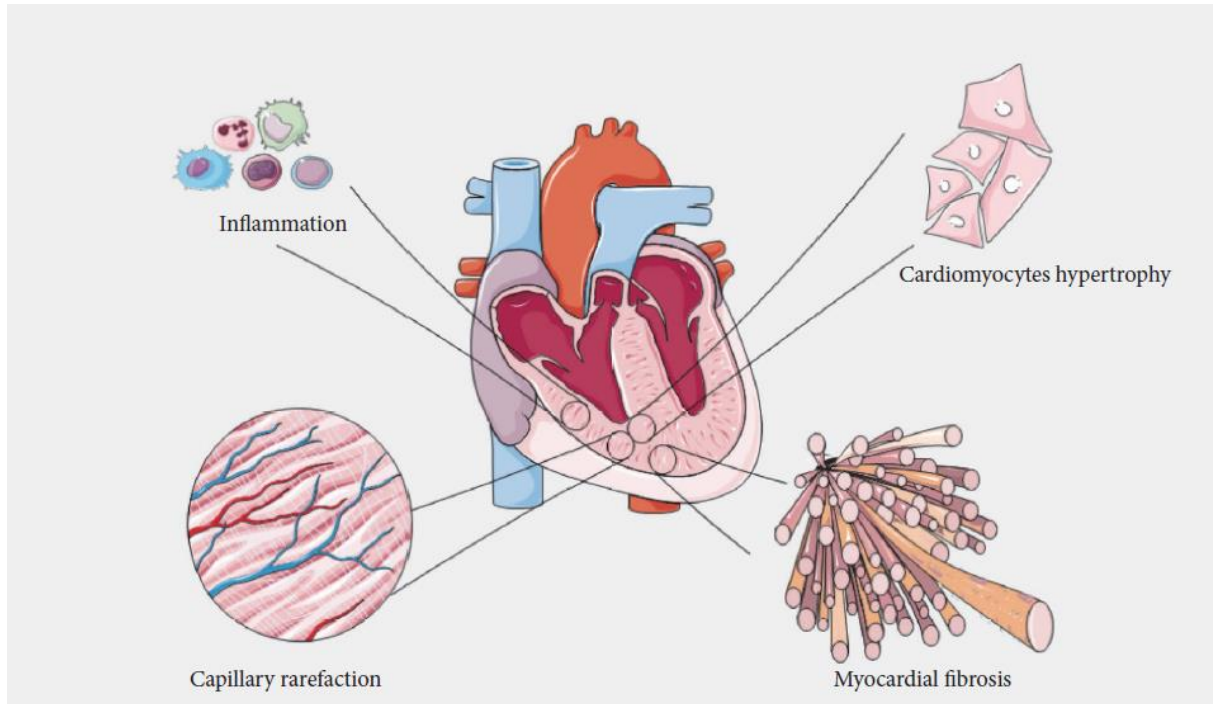
La coagulopathie peut être un autre mécanisme provoquant une ischémie cardiaque droite [42].



**Figure 5: Démonstration schématique des changements dans les propriétés biomécaniques du VD au niveau des tissus, des fibres et des myocytes à différents stades de l'HTP. Les étapes d'adaptation/maladaptation sur cette figure sont définies en fonction de l'évolution dans le temps des changements de l'hémodynamique au niveau des organes (débit cardiaque maintenu/réduit, fraction d'éjection, couplage VD-AP).**

Le VD répond initialement à une postcharge élevée au cours de l'HTP via une hypertrophie (augmentation de la surface transversale des myocytes) et une augmentation des forces contractiles des myocytes (tension maximale activée par le Ca<sup>2+</sup>), ce qui entraîne une augmentation de la contractilité au niveau des organes (Ees). Ceci s'accompagne d'un raidissement des myofibres (augmentation de la raideur passive) et d'une raréfaction capillaire, conduisant à une fibrose du VD. Les propriétés mécaniques passives des myocytes, la section transversale et la densité capillaire de la paroi restent relativement constantes au

stade précoce de l'HTP. Le VD subit une réorientation des fibres avec une progression supplémentaire de l'HTP, qui s'accompagne d'une contractilité altérée au niveau des myocytes et d'une réduction de la fraction d'éjection et de l'efficacité du couplage VD-AP (figure 5 et 6) [34,43].



***Figure 6: Principaux schémas histologiques du remodelage ventriculaire droit dans le cadre d'une surcharge de pression chronique. Une inflammation impliquant des cellules mononucléées et une hypertrophie des cardiomyocytes sont observées à un stade précoce. Une densité capillaire réduite et une fibrose myocardique sont associées à un phénotype maladaptif du ventricule droit***

## **2. Métabolisme du VD : Bioénergétique mitochondriale**

Plusieurs éléments de preuve indiquent que le métabolisme mitochondrial est supprimé au cours de l'hypertrophie ventriculaire droite. Le métabolisme des cardiomyocytes passent de l'aérobie à l'anaérobie [16,36,44].

Des études expérimentales suggèrent que la transition de l'hypertrophie adaptative à maladaptative du VD est caractérisée par une baisse ultime de l'absorption du glucose et de la glycolyse, favorisant le développement d'une ischémie du VD. Cela n'a pas été confirmé chez l'être humain et est actuellement débattu [19,37].

Ainsi, les thérapies ciblées pour restaurer la bioénergétique mitochondriale normale peuvent être bénéfiques pour les patients atteints d'HTP.

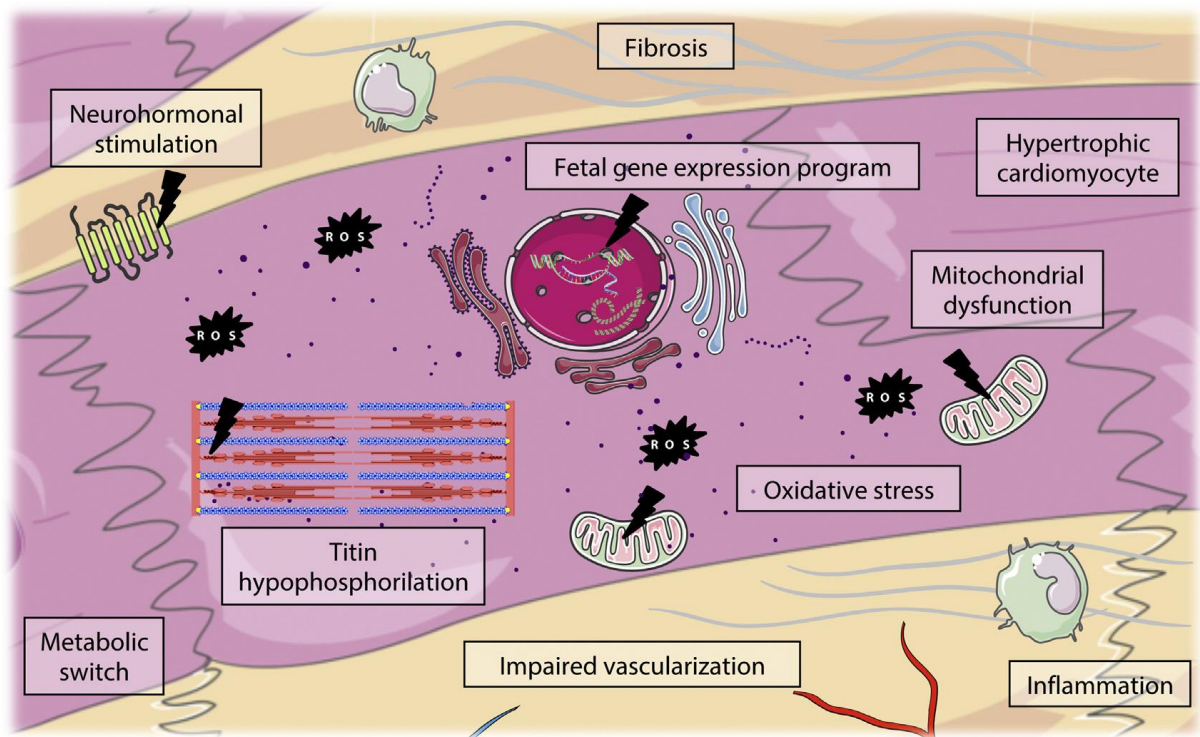
## **3. Fonction des récepteurs b-adrénergiques du ventricule droit**

Le tissu cardiaque exprime à la fois les récepteurs adrénérgiques b1 et b2, qui interviennent dans la contractilité myocardique et la fréquence cardiaque.

Les ventricules droit et gauche réagissent à une augmentation de la postcharge par une suractivation du système sympathique et un découplage et une régulation négative des récepteurs b-adrénergiques (figure 7).

Les récepteurs b1-adrénergiques étaient régulés à la baisse dans un ventricule droit hypertrophié défaillant, mais pas dans un ventricule droit hypertrophié qui maintenait une fonction normale [36,45,46].

Plusieurs études animales ont démontré que le blocage des récepteurs b-adrénergiques peut sauver la fonction des récepteurs et améliorer les résultats [47].



*Figure 7: Les mécanismes moléculaires, cellulaires et tissulaires favorisent la transition du remodelage du VD adaptatif à maladaptif à long terme.*

#### 4. Couplage VD-AP :

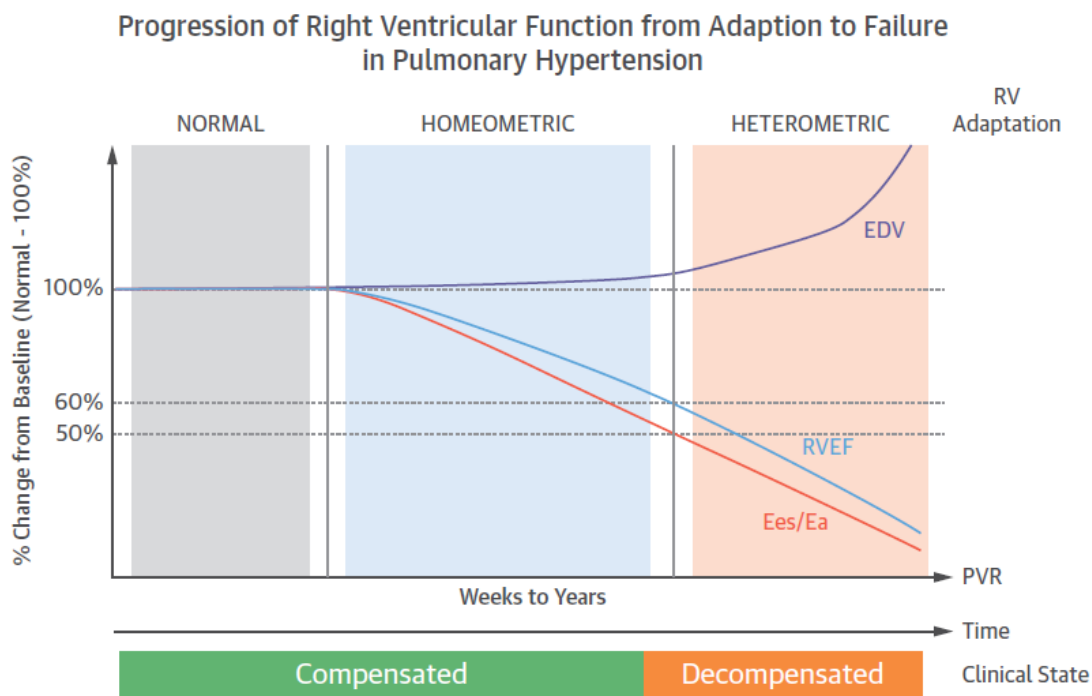
Un accent récent a été observé sur le concept de couplage ventricule droit-artère pulmonaire (VD-AP) en tant que marqueur pertinent de la performance cardiaque et de l'énergétique du ventricule droit. Il représente l'efficacité maximale entre la cadence du travail et la consommation d'oxygène du myocarde. Le couplage VD-PA peut être évalué à l'aide de boucles pression-volume comme le rapport entre l'élastance télésystolique VD ( $E_{es}$ ) et l'élastance artérielle pulmonaire ( $E_a$ ) [34,48,49].

Le découplage ventriculaire-artériel est défini comme un rapport  $E_{es}/E_a$  inférieur à 1.

Au stade précoce de l'HTP, le couplage VD-AP peut être diminué, malgré une fonction VD préservée et une contractilité accrue.

Lorsque la postcharge est trop élevée, le volume systolique du VD et la fraction d'éjection VD diminuent. Le découplage se produit donc, suivi d'une dilatation et d'une défaillance du VD (figure 8) [19,50,51].

L'évaluation des boucles pression-volume étant invasive, prend du temps et pouvant être dangereuse pour les patients atteints d'HTP en raison de la nécessité d'occlusions transitoires mais répétées de la veine cave inférieure, elle reste réservée aux études expérimentales [34].



**Figure 8: Réponse fonctionnelle du VD à une HTP**

Lors de la phase « homéométrique » adaptif, la contractilité augmente pour maintenir le rapport Ees sur Ea (Ees/Ea) mais de façon insuffisante, de sorte que le Ees/Ea diminue progressivement avec une diminution presque parallèle de la fraction d'éjection (FE). Ees/Ea et FE doivent diminuer, respectivement, de >50% et 40% (correspondant à Ees/Ea <0,7 à 0,8 et EF <35%) avant l'adaptation hétérométrique.

## 5. Synthèse :

Fondamentalement, une surcharge chronique de pression du VD dans l'HTAP peut induire une hypertrophie du VD (HVD). L'augmentation de la masse du VD peut compenser en partie l'augmentation de la RVP (résistance vasculaire pulmonaire) et aide à maintenir le débit cardiaque dans l'HTAP. Cependant, il existe une hétérogénéité dans le type de RVP observée dans l'HTAP et la sévérité de la réponse hypertrophique pouvant être considérée comme adaptative ou inadaptative.

Certains patients atteints d'HTAP restent bien compensés tandis que d'autres avec un stress hémodynamique identique développent rapidement une insuffisance ventriculaire droite [1].

La fonction ventriculaire droite est un déterminant majeur du pronostic dans l'HTAP et le taux de mortalité des patients hospitalisés augmente de plus de 40 % lorsque l'insuffisance ventriculaire droite nécessite une admission dans une unité de soins intensifs [52].

Certes, la défaillance du VD reflète l'incapacité du VD à perfuser la circulation pulmonaire de manière adéquate pour assurer le remplissage du VG tout en maintenant des pressions diastoliques normales.

L'insuffisance ventriculaire droite est caractérisée par une diminution de l'index cardiaque ( $< 2,5 \text{ L/min/m}^2$ ) et une augmentation du côté droit, des pressions de remplissage cardiaque, y compris la pression auriculaire droite (POD)  $\geq 8 \text{ mmHg}$ .

L'insuffisance du ventricule droit dans l'HTAP provoque un œdème des pieds, une distension des veines du cou, une plénitude abdominale et une dyspnée d'effort (ce qui laisse présager une mauvaise survie) [53].

Les palpitations dues à la tachycardie supraventriculaire reflètent la distorsion anatomique progressive et l'élargissement du ventricule droit et de l'oreillette droite [54,55].

La présyncope et la syncope indiquent un mauvais pronostic [56].

La syncope à l'effort est particulièrement fréquente dans l'HTAP et reflète l'incapacité du VD à surmonter l'obstruction vasculaire pulmonaire fixe et à augmenter le débit cardiaque face à une vasodilatation systémique.

Dans notre premier cas avec une hypertrophie sévère du VD et HTAP, la syncope était le symptôme critique sans aucun œdème ; sinon dans le second cas avec dilatation du VD et dysfonction systolique, le symptôme fondamental était une distension systémique veineuse et un œdème, la patiente n'avait jamais de vertige ou de syncope associée.

Dans l'HTAP, le VD peut être confronté à une postcharge cinq fois plus élevée, ce qui est bien supérieur à l'augmentation d'environ 50 % de l'hypertension systémique ou de la sténose aortique [19].

Le dogme actuel est que l'hypertrophie pathologique du ventricule droit est une conséquence directe du remodelage vasculaire pulmonaire. Cependant, la progression du dysfonctionnement du ventricule droit n'est pas toujours pulmonaire-dépendante (figure 9 et 10).

L'augmentation de la postcharge causée par le remodelage vasculaire pulmonaire initie l'hypertrophie du ventricule droit, mais les déterminants conduisant à l'hypertrophie adaptative ou maldaptative restent débattus.

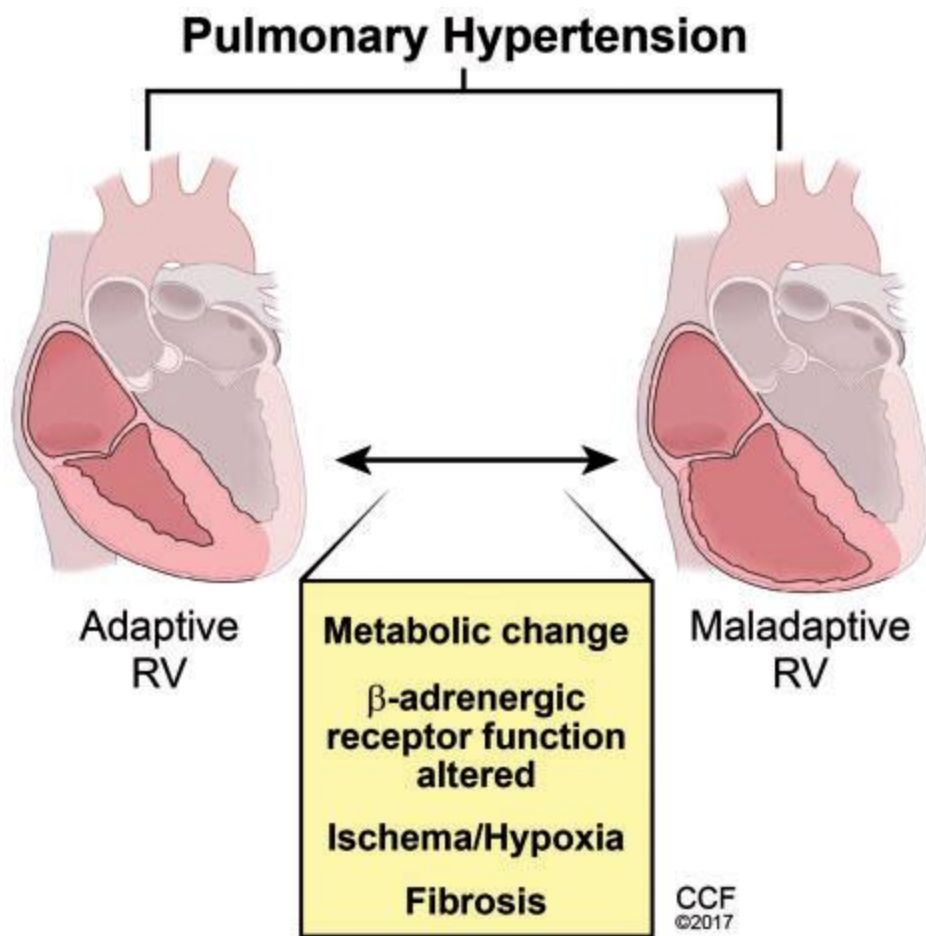
L'ischémie dans un ventricule droit hypertrophique pourrait contribuer directement à l'insuffisance cardiaque droite. Les cardiomyocytes passent de la production d'énergie par voie aérobie à l'anaérobie, ce qui entraîne une croissance cellulaire dans des conditions relativement hypoxiques.

Le muscle cardiaque réagit à une postcharge accrue par une suractivation du système sympathique et un découplage et une régulation négative des récepteurs b-adrénergiques.

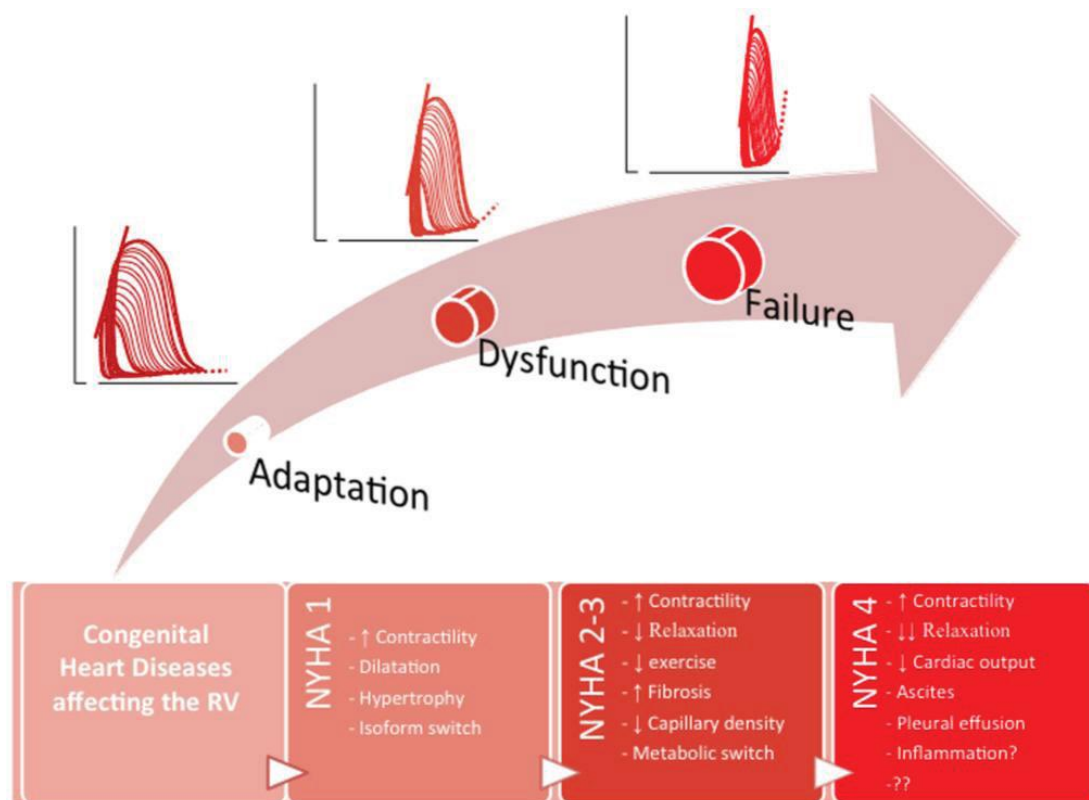
Des études récentes suggèrent que le traitement par bêtabloquant dans l'HTAP est sûr, bien toléré et préserve la fonction ventriculaire droite et le débit cardiaque en réduisant la glycolyse ventriculaire droite [36,57].

La fibrose, un processus évolutif conservé dans la défense de l'hôte et la cicatrisation des plaies, est dérégulée dans le tissu cardiaque maldaptif contribuant directement à l'insuffisance ventriculaire droite [36,58].

Bien que plusieurs mécanismes aient été suggérés dans la cardiopathie droite, les causes précises du remodelage cardiaque maldaptif restent inconnues et nécessitent des recherches plus approfondies.



*Figure 9: Mécanismes de la maladie cardiaque droite dans l'hypertension pulmonaire*



**Figure 10: Développement d'une défaillance du ventricule droit en réponse à une surcharge de pression accrue.**

# CONCLUSION

La séquence d'événements proposée en réponse à une charge de pression accrue : Le VD s'adapte à une surcharge de pression élevée avec une contractilité et une dilatation accrues. Cela conduit à une augmentation du stress de la paroi, qui sera compensée par l'hypertrophie du VD.

Avec l'augmentation de la durée de charge, la relaxation devient altérée et les performances physiques seront réduites. Ceci est associé (mais peut ne pas être lié de manière causale) à une fibrose, une densité capillaire réduite et un passage de l'utilisation d'acides gras au glucose.

L'insuffisance ventriculaire droite est marquée par un dysfonctionnement diastolique progressif, une ascite et des épanchements pleuraux et une capacité d'exercice sévèrement altérée et peuvent être liés à des phénomènes inflammatoires ou hypoxiques. Ces derniers sont des enjeux de la recherche actuelle.

# RESUMES

## RESUME

**Titre :** Les deux faces du médaillon : adaptation / maladaptation du ventricule droit face à l'hypertension artérielle pulmonaire

**Auteur :** Hatim EL JID

**Rapporteur :** Professeur Nadia FELLAT

**Mots clés :** HTP, adaptation/maladaptation du VD

L'hypertension artérielle pulmonaire est une vasculopathie pulmonaire obstructive caractérisée par une prolifération excessive, une inflammation, une fibrose et une vasoconstriction. Le ventricule droit est considéré comme un déterminant majeur de la survie chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire précapillaire.

Nous rapportons deux cas cliniques d'HTAP dans le contexte d'un canal artériel persistant négligé à l'âge adulte avec des conséquences sur le VD qui permettront de mettre la lumière sur les mécanismes d'adaptation ou de maladaptation du VD aux conditions de vasculopathie pulmonaire.

Dans notre premier cas avec une hypertrophie sévère du VD, la syncope était le symptôme critique sans aucun œdème ; sinon dans le second cas avec dilatation du VD et dysfonction systolique, le symptôme fondamental était une distension systémique veineuse et un œdème, la patiente n'avait jamais de syncope associée.

Fondamentalement, une surcharge chronique de pression du VD dans l'HTAP peut induire une hypertrophie du VD, qui peut compenser en partie l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et aide à maintenir le débit cardiaque. Cependant, les déterminants conduisant à l'hypertrophie adaptative ou maldaptative restent débattus.

L'ischémie dans un ventricule droit hypertrophique pourrait contribuer directement à l'insuffisance cardiaque droite. Les cardiomyocytes passent de la production d'énergie par voie aérobie à l'anaérobie, ce qui entraîne une croissance cellulaire dans des conditions relativement hypoxiques.

Le muscle cardiaque réagit à une postcharge accrue par une suractivation du système sympathique et un découplage et une régulation négative des récepteurs b-adrénergiques.

La fibrose est dérégulée dans le tissu cardiaque maladaptif contribuant directement à l'insuffisance ventriculaire droite.

Bien que plusieurs mécanismes aient été suggérés dans la cardiopathie droite, les causes précises du remodelage cardiaque maladaptif restent inconnues et nécessitent des recherches plus approfondies.

## ABSTRACT

**Title :** The Two faces of the medallion: Adaptation / Maladaptation of the right ventricle to pulmonary arterial hypertension

**Author :** Hatim EL JID

**Rapporteur:** Professor Nadia FELLAT

**Keywords :** Keywords: HTP, RV adaptation / maladaptation.

Pulmonary arterial hypertension is an obstructive pulmonary vasculopathy characterized by excessive proliferation, inflammation, fibrosis, and vasoconstriction. The right ventricle is considered as a major determinant of survival in patients with precapillary pulmonary hypertension.

We report two clinical cases of PAH in the context of an overlooked patent ductus arteriosus in adulthood with RV consequences that will enhance the understanding of the mechanisms of RV adaptation or maladaptation to Pulmonary vasculopathy conditions.

In our first case with severe hypertrophic RV, syncope was the critical symptom without any oedema; otherwise in the second case with RV dilatation and systolic dysfunction, the fundamental symptom were venous systemic distension and oedema, the patient had never related syncope.

Basically, chronic RV pressure overload in PAH can induce RV hypertrophy, that can compensate in part for increased pulmonary vascular resistance and helps maintain cardiac output. But, determinants leading to adaptive or maladaptive hypertrophy remain debated.

Ischemia in a hypertrophic right ventricle might directly contribute to right heart failure. cardiomyocytes switch from aerobic to anaerobic energy generation, resulting in cell growth under relatively hypoxic conditions.

Cardiac muscle reacts to an increased afterload by over-activation of the sympathetic system and uncoupling and downregulation of b-adrenergic receptors.

Fibrosis is dysregulated in maladaptive cardiac tissue contributing directly to right ventricular failure.

Although several mechanisms have been suggested in right heart disease, the precise causes of maladaptive cardiac remodeling remain unknown and require further research.

## ملخص

**العنوان :** جانبي الميدالية : تكيف / سوء تكيف البطين الأيمن مع ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي

**الكاتب :** حاتم الجيد

**المقرر:** الأستاذة نادية فلات

**الكلمات الأساسية:** ارتفاع ضغط الدم الرئوي، تكيف / سوء تكيف البطين الأيمن ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي هو اعتلال انسدادى للأوعية الدموية الرئوية يتميز بتكاثر مفرط والتهاب وتليف وتضييق للأوعية. يعتبر البطين الأيمن محددًا رئيسيًا للبقاء على قيد الحياة للمرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الرئوي قبل الشعيرات الدموية.

نصف حالتين سريريتين من ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي في سياق القناة الشريانية السالكة التي تم إهمالها في مرحلة البلوغ مع عواقب على البطين الأيمن والتي ستسلط الضوء على آليات التكيف أو سوء التكيف للبطين الأيمن مع ظروف اعتلال الأوعية الدموية الرئوية.

في حالتنا الأولى مع التضخم الشديد للبطين الأيمن، كان الإغماء هو العرض الحرج دون أي وذمة ؛ خلاف ذلك في الحالة الثانية مع تمدد البطين الأيمن و الخلل الوظيفي الانقباضي ، كان العرض الأساسي هو الانتفاخ الوريدي الجهازى والوذمة ، ولم يكن لدى المريض إغماء.

بشكل أساسي ، يمكن أن يؤدي الضغط الزائد المزمن للبطين الأيمن، في حالة ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي، إلى تضخم البطين الأيمن، والذي قد يعوض جزئيًا عن زيادة مقاومة الأوعية الدموية الرئوية ويساعد في الحفاظ على النتاج القلبي. ومع ذلك ، فإن المحددات التي تؤدي إلى التضخم المتكيف أو غير المتكيف لا تزال موضوع نقاش.

يمكن أن يساهم الإقفار في البطين الأيمن المتضخم بشكل مباشر في فشل القلب الأيمن. تتحول خلايا عضلة القلب من إنتاج الطاقة الهوائية إلى اللاهوائية ، مما يؤدي إلى نمو الخلايا في ظل ظروف نقص الأكسجين نسبيًا.

تتفاعل عضلة القلب مع ارتفاع الضغط المفرط عن طريق فرط نشاط الجهاز العصبي الودي وفقدان العزم و التنظيم السلبي للمستقبلات ب الأدرينالية. يتم تحرير التليف في أنسجة القلب المريضة مما يساهم بشكل مباشر في فشل البطين الأيمن.

على الرغم من اقتراح العديد من الآليات في مرض القلب الأيمن ، إلا أن الأسباب الدقيقة لإعادة بنية القلب غير المتكيف لا تزال مجهولة وتتطلب مزيدًا من البحث.

# REFERENCES

1. Ryan, JJ, Huston, J, Kutty, S, et al. Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol*. 2015;31:391-406. [PubMed: 24355641].
2. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circulation* research. 2014; 115(1):176–188. [PubMed: 24951766].
3. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119(16):2250–2294. [PubMed: 19332472].
4. D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of internal medicine*. 1991; 115(5):343–349. [PubMed: 1863023].
5. Dell’Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl. Cardiol* 1991;16:653–720.
6. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:29.
7. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117:1436–48.

9. Goor DA, Lillehei CW. Congenital malformations of the heart. In: Goor DA, Lillehei CW. *Congenital Malformations of the Heart: Embryology, Anatomy, and Operative Considerations*. 1st ed. New York, NY: Grune & Stratton; 1975:1–37.
10. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92(suppl 1):i2–i13.
11. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998;98: 339–45.
12. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e578–622.
13. Buckberg G, Hoffman JI. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:3166–3171.e4.
14. James TN. Anatomy of the crista supraventricularis: its importance for understanding right ventricular function, right ventricular infarction and related conditions. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1083–1095.
15. Iva C, Ho SY, Lincoln CR, Rigby ML, Wright A, Anderson RH. The nature of the obstructive muscular bundles in double-chambered right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1180–9.
16. Ioukias M, Klaassen Z, Tubbs RS, et al. Anatomical observations of the moderator band. *Clin Anat* 2010;23:443–50.

17. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle. *J Am Coll Cardiol* . 2019 Apr 2;73(12):1463-1482.
18. S Y Ho, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular Dimensions. *Heart*. 2006 Apr; 92(Suppl 1): i2–i13.
19. Ashley LM. A determination of the diameters of ventricular myocardial fibers in man and other mammals. *Am J Anat* 1945;77:325–63.
20. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e15–43.
21. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res* 2014;115:176–88.
22. Zong P, Tune JD, Downey HF. Mechanisms of oxygen demand/supply balance in the right ventricle. *Exp Biol Med* 2005;230:507–19.
23. Marcus ML. Differences in the regulation of coronary perfusion to the right and left ventricles. In: Brehm 11,Schwarz M, Eds. *The Coronary Circulation in Health and Disease*. New York: McGraw Hill, pp337- 347, 1983.
24. Calcuttea A, Chung R, Lindqvist P, Hodson M, Henein MY. Differential right ventricular regional function and the effect of pulmonary hypertension: three-dimensional echo study. *Heart* 2011; 97:1004–11.
25. Sengupta PP, Narula J. RV form and function: a piston pump, vortex impeller, or hydraulic ram? *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:636–9.

26. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Guzman G, et al. Apical right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension demonstrated with magnetic resonance. *Heart* 2011;97:1250–6.
27. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D- 3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001584.
28. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 140:27–33.
29. Naeije R, Badagliacca R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovascular Research* (2017) 113, 1474–1485.
30. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Describing right ventricular function. *Eur Respir J* 2013;41:1419–1423.
31. Kussmaul WG, Noordergraaf A, Laskey WK. Right ventricularpulmonary arterial interactions. *Ann Biomed Eng* 1992;20:63–80.
32. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236–43.
33. Naeije R, Vanderpool R, Peacock A, Badagliacca R. The right heart-pulmonary circulation unit: physiopathology. *Heart Fail Clin* 2018; 14:237–45.

34. Gérald Simonneau , Marius M Hoeper. The revised definition of pulmonary hypertension : exploring the impact on patient management. *Eur Heart J Suppl* 2019 Dec;21(Suppl K):K4-K8.
35. Guimaron S, Guihaire J, Amsallem M, Haddad F, Fadel E, Mercier O. Current knowledge and recent advances of right ventricular molecular biology and metabolism from congenital heart disease to chronic pulmonary hypertension. *BioMed Research International*. 2018;Vol 2018:1981568
36. M. Amsallem, T. Kuznetsova, K. Hanneman, A. Denault, and F. Haddad, “Right heart imaging in patients with heart failure: a tale of two ventricles,” *Current Opinion in Cardiology*, vol. 31, no. 5, pp. 469–482, 2016.
37. Kewal Asosingh, Serpil Erzurum. Mechanisms of right heart disease in pulmonary hypertension (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*, no. 1 (2018): 204589321775312.
38. Sutendra G, Dromparis P, Paulin R, Zervopoulos S, Haromy A, Nagendran J, Michelakis ED. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *Journal of molecular medicine*. 2013;91:1315-1327.
39. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A, Yuan X, Pu WT, Roberts AB, Neilson EG, Sayegh MH, Izumo S, Kalluri R. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nature medicine*. 2007;13:952-961.
40. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circulation research*. 2014;115:176-188.

41. Piao L, Fang YH, Parikh K, Ryan JJ, Toth PT, Archer SL. Cardiac glutaminolysis : A maladaptive cancer metabolism pathway in the right ventricle in pulmonary hypertension. *Journal of molecular medicine*. 2013;91:1185-1197.
42. Sutendra G, Dromparis P, Paulin R, Zervopoulos S, Haromy A, Nagendran J, Michelakis ED. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *Journal of molecular medicine*. 2013;91:1315-1327.
43. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70:580-587.
44. Danial Sharifi Kia, Kang Kim, Marc A. Simon. Current Understanding of the Right Ventricle Structure and Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Front. Physiol.*, 28 May 2021.
45. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annual review of physiology*. 1974;36:413-459.
46. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, Anderson FL, Murray J, Mestroni L, Karwande SV, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *The Journal of clinical investigation*. 1992;89:803-815.
47. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation*. 2004;110:1308-1312.

48. Perros F, Ranchoux B, Izikki M, Bentebbal S, Happe C, Antigny F, Jourdon P, Dorfmuller P, Lecerf F, Fadel E, Simonneau G, Humbert M, Bogaard HJ, Eddahibi S. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:668-680.
49. J. Guihaire, P. E. Noly, S. Schrepfer, and O. Mercier, “Advancing knowledge of right ventricular pathophysiology in chronic pressure overload: Insights from experimental studies,” *Archives of Cardiovascular Diseases*, vol. 108, no. 10, pp. 519–529, 2015.
50. K. Sagawa, “The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use,” *Circulation*, vol. 63, no. 6 I, pp. 1223–1227, 1981.
51. B. A. Maron, R. T. Zamanian, and A. B. Waxman, “Pulmonary hypertension,” *Basic Science to Clinical Medicine*, pp. 1–371, 2015.
52. D. Boulate, O. Mercier, J. Guihaire et al., “Pulmonary circulatory— right ventricular uncoupling: new insights into pulmonary hypertension pathophysiology,” *Pulmonary Hypertension: Basic Science to Clinical Medicine*, 2016
53. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2011; 38(2):359–367. [PubMed: 21310884].
54. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease

- Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122(2):164–172. [PubMed: 20585012]
55. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *American heart journal*. 2007; 153(1):127–132. [PubMed: 17174650]
  56. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. *Current cardiology reviews*. 2008; 4(1):49–59. [PubMed: 19924277]
  57. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Annals of internal medicine*. 2005; 143(4):282–292. [PubMed: 16103472].
  58. Farha S, Saygin D, Park MM, Cheong HI, Asosingh K, Comhair SA, Stephens OR, Roach EC, Sharp J, Highland KB, DiFilippo FP, Neumann DR, Tang WHW, Erzurum SC. Pulmonary arterial hypertension treatment with carvedilol for heart failure: A randomized controlled trial. *JCI Insight*. 2017;2.
  59. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: The fibrillar collagen network. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13:1637-1652