

# Dépistage et diagnostic de l'HTAP associée à la sclérodermie systémique

## Screening and diagnosis for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis

N. Slimani, D. Hakem, A. Tebaibia

Médecine interne, EPH El Biar, Algérie

### RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication rare et redoutable la sclérodermie systémique qui survient dans ~10% des cas. Elle se définit par une élévation de la pression pulmonaire moyenne à partir de 20 mm Hg documentée par un cathétérisme cardiaque droit.

Au moment du diagnostic, la plupart des patients présentent une symptomatologie sévère, une altération fonctionnelle significative avec un pronostic le plus souvent médiocre. Par conséquent, le diagnostic précoce qui s'effectue par un dépistage systématique des patients asymptomatiques permet d'identifier de l'HTAP à un stade précoce. Le dépistage annuel peut inclure une échographie cardiaque qui peut montrer une élévation de la vitesse de la fuite tricuspide et/ou une dilatation des cavités droites. D'autres moyens de dépistage sont proposés comme l'algorithme DETECT ou l'utilisation d'une combinaison des épreuves fonctionnelles respiratoires (ratio de capacité vitale forcée/capacité du transfert du monoxyde de carbone) et une élévation du NT-pro-BNP.

Les patients symptomatiques qui présentent une élévation de la vitesse de la fuite tricuspide et/ou une dilatation des cavités droites et ceux dont le screening est positif au DETECT ou à d'autres algorithmes du dépistage doivent bénéficier d'un cathétérisme cardiaque droit. L'échocardiographie d'effort, la capillaroscopie périunguëale et les biomarqueurs moléculaires sont des options potentielles prometteuses mais pas encore prouvées. D'autres études de dépistage devraient proposer un cathétérisme droit systématique pour définir les véritables valeurs prédictives de l'hypertension pulmonaire.

Mots clés : Sclérodermie systémique, Hypertension artérielle pulmonaire, Hypertension artérielle pulmonaire, Dépistage

### ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and dreaded complication of systemic sclerosis (SSc) that occurs in ~10% of patients. It is defined by an elevation of mean pulmonary arterial pressure above 20 mmHg documented during a right-heart catheterization. Most individuals present with severe symptoms, significant functional impairment and severe haemodynamics at diagnosis, and survival after PAH diagnosis is poor. Therefore, early diagnosis through systematic screening of asymptomatic patients has the potential to identify PAH at an early stage. Annual screening may include echocardiography, but this can miss some patients due to suboptimal visualisation or insufficient tricuspid regurgitation. Other options for screening include the DETECT algorithm or the use of a combination of pulmonary function testing (forced vital capacity/diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ratio) and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide levels.

Symptomatic patients, those with an elevated tricuspid regurgitation velocity on echocardiogram with or without secondary echocardiographic features of PAH, and those who screen positive on the DETECT or other pulmonary function test algorithms should undergo right heart catheterisation. Exercise echocardiography or cardiopulmonary exercise testing, nailfold capillaroscopy and molecular biomarkers are promising but, as yet, unproven potential options. Future screening studies should employ systematic catheterisation to define the true predictive values for PAH.

Keywords: Systemic sclerosis, Pulmonary hypertension, Pulmonary arterial hypertension, Screening

### I. INTRODUCTION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie multisystémique auto-immune rare, hétérogène, d'étiologie inconnue. Sa physiopathologie associe des phénomènes de remodelage vasculaire, un processus fibrosant et des phénomènes auto-immuns biologiques [1]. L'hypertension artérielle pulmonaire

(HTAP) est l'une des complications les plus fréquentes et les plus sévères de cette affection [2].

Elle se caractérise par une prolifération anormale, une vasoconstriction et une thrombose du système vasculaire pulmonaire, conduisant à une résistance vasculaire pulmonaire élevée, entraînant une insuffisance cardiaque droite et la mort.

La définition en est hémodynamique, basée sur les résultats du cathétérisme cardiaque droit [2]. La maladie peut également se compliquer d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez 10-15% des patients [4] ou d'une crise rénale sclérodermique (CRS) dans 3-15% des cas [3,4].

### II. EPIDÉMOLOGIE

Selon les études et les populations, la prévalence de l'HTAP – ScS est estimée entre 10 et 15 % [5].

Son incidence dans la cohorte française multicentrique ItinAIR, sur une période de 3ans, est estimée 0,61 cas pour 100 patient-années [6]. Dans le registre français des HTAP, plus de 15 % des hypertension pulmonaires sont associées aux connectivites et principalement à la ScS [7]. Alors que dans un travail Algérien de N.Méthia effectué en 2016, la prévalence de l'HTAP est évaluée à 6% dans une cohorte de 202 patients sclérodermiques [8].

Malgré des progrès thérapeutiques importants, la médiane de survie de l'HTAP-ScS se situe toujours à 3 ans et c'est l'une des causes les plus fréquentes de mortalité et de morbidité au cours de la ScS. Cette fréquence et cette sévérité font que le dépistage et la prise en charge thérapeutique de l'HTAP sont devenus un des enjeux majeurs de la stratégie thérapeutique dans cette pathologie complexe.

### III. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes physiopathologiques dans l'HTAP de la ScS sont comparables à ceux de l'HTAP idiopathique (HTAPi). Au plan histopathologique, elle est caractérisée par une atteinte des petites artères pulmonaires avec un remodelage vasculaire rarement des lésions plexiformes (Figure 1) observées parfois une atteinte veineuse pulmonaire réalisant un tableau de MVO [9]. En plus d'un déséquilibre entre l'augmentation de médiateurs vasoconstricteurs (l'endothéline 1) et la diminution d'agents vasodilatateurs (oxide nitrique [NO], les prostacyclines) des désordres auto-immuns pourraient participer à l'atteinte de la circulation pulmonaire [10,11].

### IV. PRÉSENTATION CLINIQUE DES HTP ASSOCIÉES À LA SCS : MÉCANISMES INTRIKUÉS

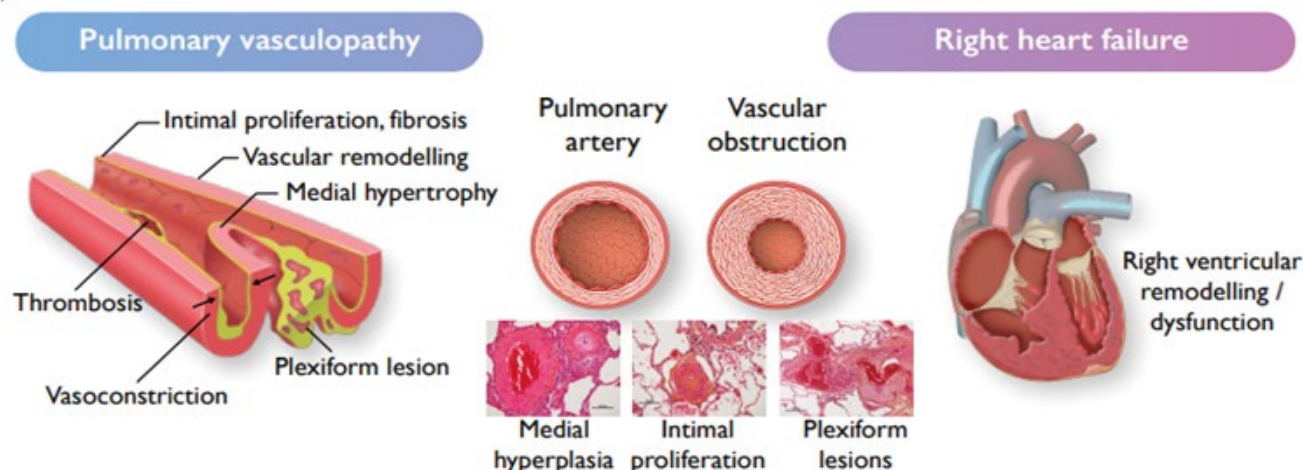
Les mécanismes de l'HTP peuvent être multiples et parfois intriqués (figure 2) à l'origine d'une présentation clinique complexe nécessitant des implications diagnostiques et thérapeutiques multidisciplinaire [10].

Les mécanismes peuvent concourir à l'émergence d'une HTP chez un même patient sclérodermique sont :

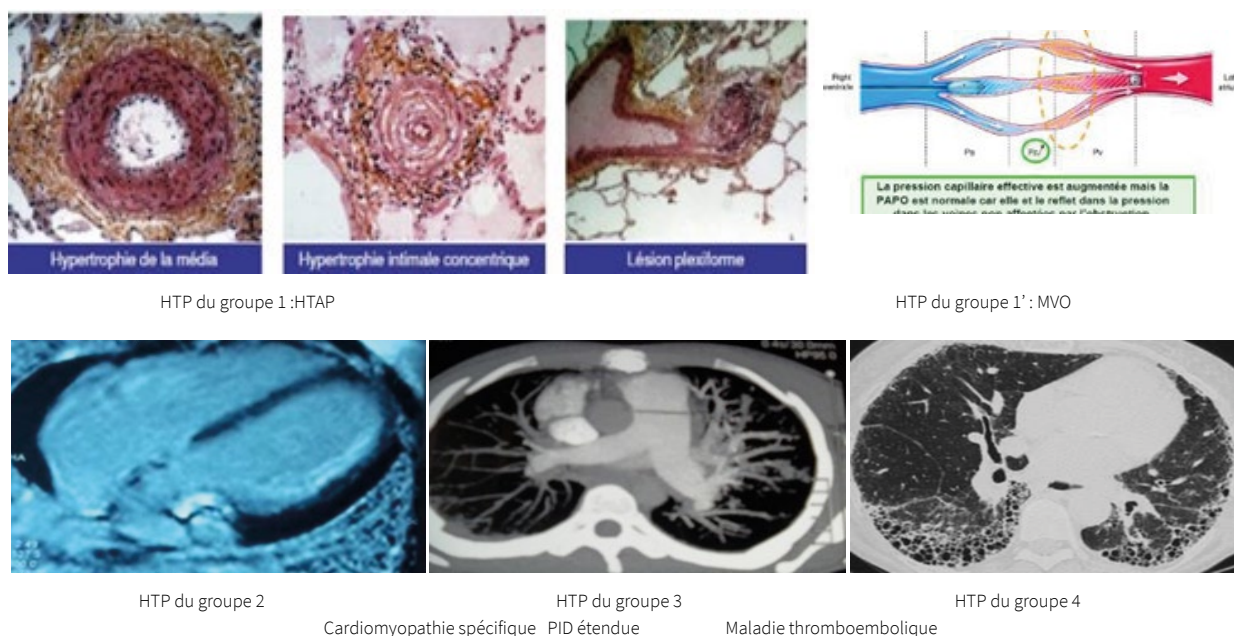
- du groupe 1 (HTAP liée à l'atteinte artérielle pulmonaire comme l'atteinte porto pulmonaire, une composante veino occlusive)
- du groupe 2 (par dysfonction diastolique du ventricule gauche cardiomyopathie spécifique),
- du groupe 3 (en cas de fibrose pulmonaire)
- et/ou du groupe 4 (maladie thromboembolique chronique plus fréquente en présence d'anticorps anti-phospholipides).

Confirmer l'existence de mécanismes intriqués peut parfois s'avérer difficile, notamment dans certaines situations

**FIGURE 1** | Physiopathologie de l'HTAP (ESC/ERS Guidelines 2022 | M. Humbert et al.



**FIGURE 2** | Mécanismes intriqués de l'HTP au cours de la ScS



## V. CATHÉTÉRISME CARDIAQUE DROIT : LE GOLD STANDARD POUR LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif d'HTP nécessite la réalisation d'une mesure invasive des pressions pulmonaires au cours du cathétérisme cardiaque droit qui reste le gold standard pour le diagnostic de l'hypertension pulmonaire, [12,13]. Selon les dernières guidelines des deux sociétés européennes de cardiologie et des maladies respiratoires ESC/ERS 2022, on désigne sous le terme d'HTP toute situation marquée par une élévation de la PAPm  $\geq 20$  mm Hg au repos. Lorsque des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 2 unités Wood et la pression capillaire pulmonaire (PAPO) est inférieure à 15 mm Hg on parle d'HTP précapillaire.

## VI. MODALITÉS DU SCREENING :

### 1- Pourquoi le dépistage systématique de l'HTAP au cours de la ScS est nécessaire ?

- Au plan clinique, la dyspnée d'effort représente le maître symptôme mais reste non spécifique attribuée souvent à de nombreuses causes de la ScS comme les états anémiques, le reflux gastro-œsophagien, les dysfonctions systolo-diastoliques du cœur gauche ou une pathologie pulmonaire évolutive qui doivent être exclues avant de retenir l'origine vasculaire pulmonaire.
- Le dépistage précoce permet d'établir un diagnostic précoce et d'améliorer

le pronostic puisque la cellule endothéliale est au cœur du risque de l'HTAP de la ScS, comme il a été prouvé que le dysfonctionnement de l'endothélium s'aggrave à mesure que l'hypertension pulmonaire progresse.

- En plus de l'HTAP, le sexe masculin, la survenue plus tardive de la maladie, le sous-type diffus et la crise rénale constituent des facteurs prédictifs de mortalité précoce [14].

- Parmi les causes de décès qui ont été étudiées dans la cohorte EUSTAR 35 % étaient la conséquence de la fibrose pulmonaire, 26 % étaient attribuables à l'HTAP (Figure 3).

### 2- Qui doit être dépister

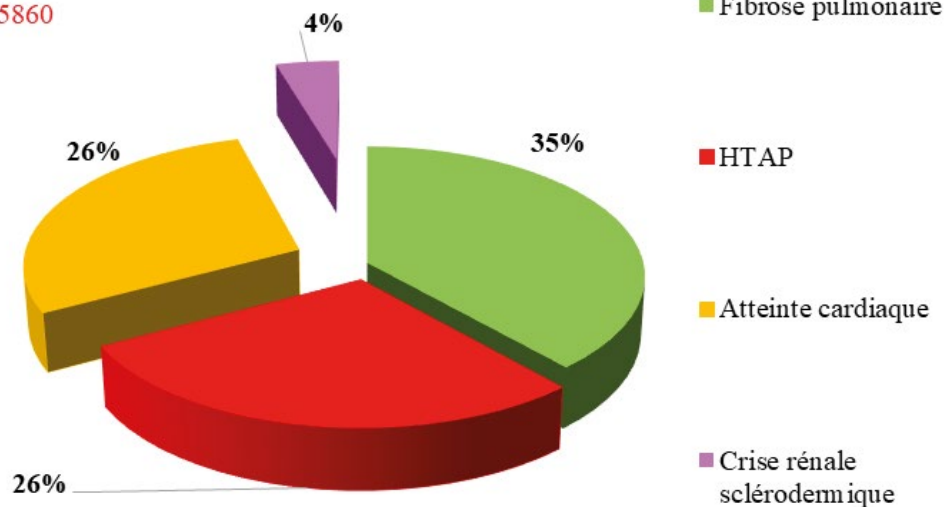
La survenue d'une HTAP est classiquement décrite comme une complication tardive des formes cutanées limitées de ScS, les données les plus récentes semblent remettre en cause ce dogme en montrant que l'HTAP peut survenir précocement chez des patients complètement asymptomatiques ou compliquer l'évolution de la maladie autant dans les formes cutanées limitées que les formes diffuses [15].

### 3- Quels sont les moyens pour le dépistage ?

Les méthodes recommandées pour le dépistage des patients sclérodermiques publiées lors du 6 -ème congrès international de l'hypertension pulmonaire [16]

**FIGURE 3** Causes de mortalité au cours de la ScS( cohorte EUSTAR ) : Tyndall AJ et al. 2010.

Causes de décès : Cohorte EUSTAR  
N=5860

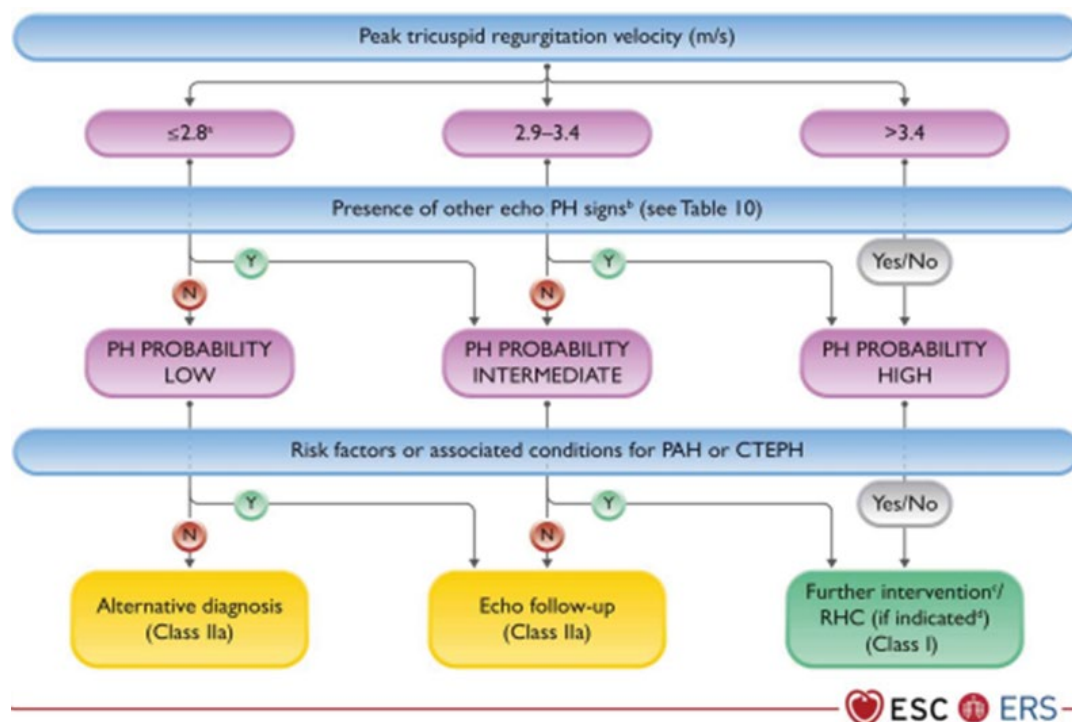


#### a- Echocardiographie doppler : le meilleur test dépistage

L'échocardiographie doppler reste le meilleur test de dépistage de l'HTP basée sur la mesure de la fuite tricuspide.  
La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) est calculée à partir du pic

de vitesse du flux de régurgitation tricuspide et la pression auriculaire droite estimée en utilisant l'équation modifiée de Bernoulli =  $4 \times V_{\text{max}}^2 + \text{POD}$ . La pression auriculaire droite est calculée à partir du diamètre et la compliance de la veine cave inférieure (VCI).

**ENCADRÉ 1** Tableau d'orientation vers la réalisation ou non d'un cathétérisme cardiaque droit Humbert M et al. 2022 ESC/ERS. EurHeart J 2022



Si on applique cet algorithme d'orientation à la décision de la réalisation d'un cathétérisme droit en fonction de la fuite tricuspide on se base sur un seuil retenu donc à partir d'une vitesse de 2.8 m/s et en présence d'autres signes échocardiographiques (Encadré 2) le patient sclérodermique est suspect d'hypertension pulmonaire et doit bénéficier d'un cathétérisme droit. Les principaux signes écho cardiographiques à rechercher faisant craindre une HTP sont :

- Surface de l'OD > 18 cm<sup>2</sup>
- Temps d'accélération pulmonaire < 105 m/s.
- Rapport TAPSE / PAPs < 0.55 mm / mmHg.

#### b- Épreuves fonctionnelles respiratoires /DLCo

Des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) complètes doivent être effec-

tuées. La diminution progressive de la DLCo au cours du suivi EFR, en dehors d'une pathologie pulmonaire serait prédictive de l'apparition d'une HTP. [17,18] Une diminution de la DLCo plus importante que celle de la CVF (rapport CVF [%]/DLCo [%] > 1,6) plaide en faveur d'une HTP associée. En d'autres termes ; il est recommandé de suivre annuellement par la DLCo chez les patients sclérodermiques. Dans le contexte d'une HTAP, une baisse de la capacité de diffusion pulmonaire du CO (DLCO), sans modification des volumes pulmonaires est constatée [17,18]

La mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif doit faire considérer la possibilité d'une maladie respiratoire associée. Dans cette circonstance, il peut être difficile de déterminer si la baisse de la DLCo est expliquée par la seule pathologie pulmonaire ou s'il faut suspecter l'association à une HTP.

### c- Biomarqueurs (BNP et NT-pro-BNP)

L'élévation des peptides natriurétiques (BNP et Nt-pro-BNP) est fréquente en cas d'HTP et reflète une dysfonction cardiaque sous-jacente.

Le peptide natriurétique de type B (BNP) et son fragment amino-terminal le NT-proBNP, sont dérivés d'un seul polypeptide synthétisé dans le myocarde ventriculaire en réponse à une augmentation des pressions de remplissage et de la tension murale (wall stress).

Ces des biomarqueurs qui ont été les plus largement évalués dans la ScS. Ils ne sont pas spécifiques de l'HTAP, pouvant augmenter en cas de cardiopathie gauche ou d'insuffisance rénale associée [19]

### 4- Quels algorithmes de dépistage ?

Plusieurs approches de dépistage ont été proposées :

a- Algorithme DETECT

L'algorithme DETECT a été élaboré en 2013 en vue d'un dépistage plus précoce de l'HTAP associée à la ScS, tout en limitant le nombre d'échographies réalisées [20].

L'application du nouvel algorithme DETECT se fait selon un nomogramme, en deux étapes [21] qui prend en compte d'une façon simultanée et combinée signes cliniques, des anomalies biologiques, électrocardiographiques et échographiques (Figure 5). Mais il semble avoir une sensibilité satisfaisante avec une spécificité imparfaite par la préconisation de réalisation d'un trop grand nombre de cathétérismes cardiaques droits.

### b- Algorithme de l'Australian Scleroderma Interest Groupe (ASIG)

Les australiens ont publié en 2012 des recommandations de dépistage [22,23] S'appuyant essentiellement sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (rapport CVF/DLCo) et le Nt-pro BNP.

L'objectif de cet algorithme est de simplifier le dépistage, tout en s'affranchissant de l'utilisation de l'échocardiographie doppler qui peut parfois donner des faux négatifs (absence d'IT malgré une HTAP). Ainsi dans cet algorithme, si un patient a un NT-pro-BNP supérieur à 209,8 pg/mL et/ou une DLCo < 70,3 % associée à un rapport CVF/DLCo > 1,82, alors il faut réaliser chez ce patient une ETT et envisager un cathétérisme cardiaque droit.

### c- Algorithme de dépistage selon les recommandations 2018

Les recommandations spécifiques pour le dépistage dans le 6e Symposium

Mondial de l'hypertension pulmonaire [16] sont incluent DETECT, l'ESC/ERS 2015 [13]

En cas de suspicion d'HTP, ces examens permettront de motiver la réalisation du cathétérisme droit. Si l'évaluation hémodynamique confirme l'élévation des pressions pulmonaires, ils pourront également orienter le diagnostic étiologique et servir au bilan pronostique.

Les algorithmes DETECT et ASIG intègrent l'échocardiographie doppler après l'étape de dépistage initial, mais les critères écho cardiographiques ne sont pas essentiels chez les patients à haut risque afin de procéder directement au cathétérisme cardiaque droit.

### d- Dépistage HTAP : Recommandations 2022 ESC/ ERS

- Un suivi annuel pour l'évaluation du risque d'HTP est recommandé chez tout patient sclérodermique

- L'algorithme DETECT est recommandé en cas de ScS plus de 3ans DLCo < 60% ,

CVF ≥ 40%

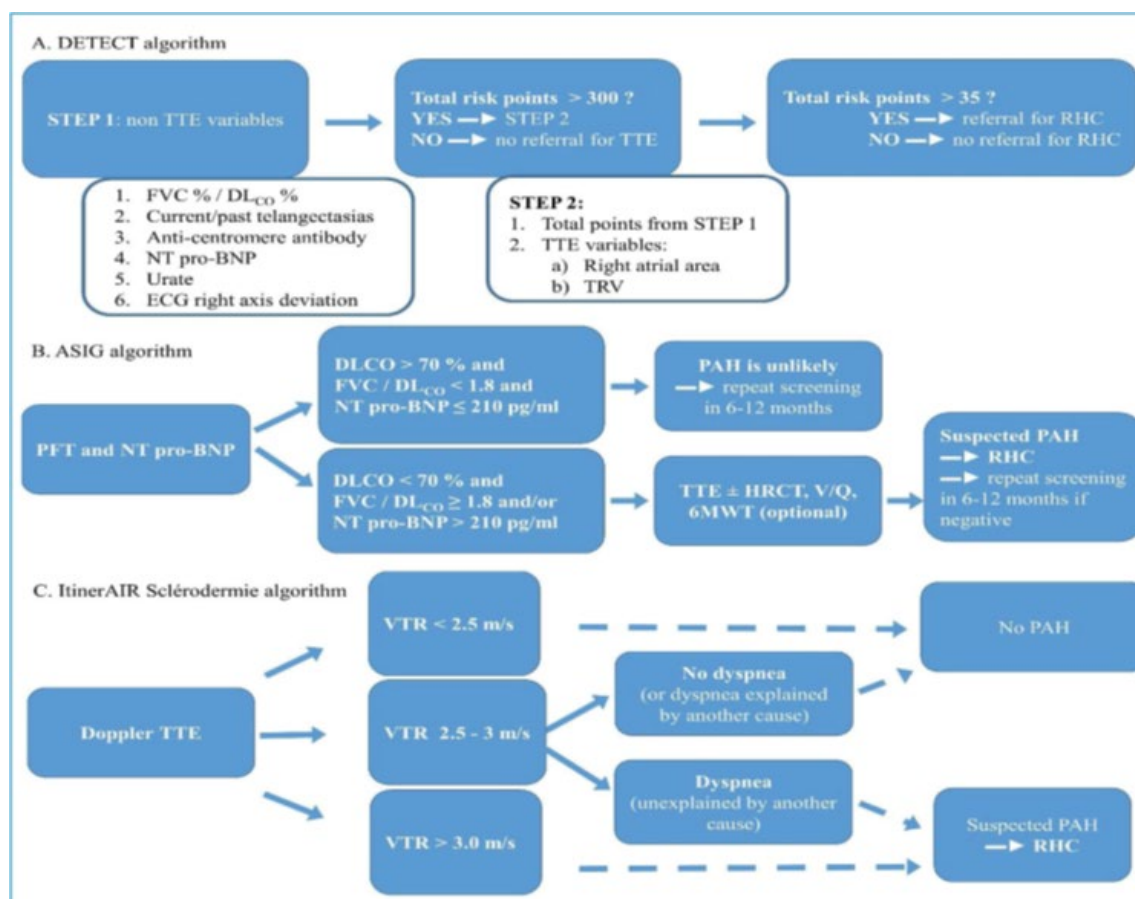
- Une évaluation du Nt ProBNP et des épreuves fonctionnelles respiratoires sont des tests complémentaires utiles en complément de l'échocardiographie doppler pour le Dépistage HTAP-ScS

- L'écho cardiographie d'effort, les EFR d'effort et l'IRM cardiaque aident à la décision d'effectuer le cathétérisme droit chez les patients sclérodermiques symptomatiques (Ces examens ne sont pas disponibles dans tous les centres)

## VII. CONCLUSION

La survenue d'une HTP chez un patient suivi pour une ScS est une complication redoutable. Le dépistage de l'HTAP n'a pas trouvé son algorithme combinant une bonne sensibilité avec une bonne spécificité et un nombre raisonnable de patients à adresser en cathétérisme cardiaque droit. Cependant l'approche proposée reste probablement la bonne : il faut avoir une discussion multidisciplinaire, se basant sur l'impression clinique, sur les EFR, sur le NT pro-BNP, sur les données de l'échographie cardiaque pour limiter le nombre de patients devant bénéficier d'un cathétérisme cardiaque droit et de ce fait augmenter la spécificité. Les nouveaux protocoles diagnostiques et thérapeutiques devraient permettre d'améliorer le pronostic de l'HTP, qui reste encore trop sévère.

**FIGURE 5** Résumé des trois approches de dépistage HTAP-ScS



## RÉFÉRENCES

- [1] Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, et al. Vascular evaluation of the hand by Power Doppler Ultrasonography provides new pre-dictive markers of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis. *ArthritisCareRes* 2017 ; 69 : 543–51
- [2] Le Pavéc J, Launay D, Mathai SC, et al. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40:104–16.
- [3] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moynadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis: Pulmonary Complications and Survival in SSC. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625–35.
- [4] Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(11):678–91.
- [5] Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. Une comparaison de la précision prédictive de trois modèles de dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la sclérose systémique. *ArthritisResTher*. 2015 ; 17 : 7–18. doi: 10.1186/s13075-015-0517-5.
- [6] Hachulla E, De Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1831–9.
- [7] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023–30.
- [8] N.Methia, S.Latreche, J.J Monsuez, S.Benkhedda et al. *Am J Med, Sci* 2016 :352(4), 343–347.
- [9] Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38:893–902, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2006.11.022>
- [10] Sobanski V, Launay D, Hachulla E, et al. Current approaches to the treatment of systemic-sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). *CurrRheumatol Rep* 2016; 18:10–4.
- [11] Sanges S, Guerrier T, Launay D, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne* 2017; 38:113–24
- [12] Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D42–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
- [13] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *EurRespir J* 2015 ;46 :903–75.
- [14] Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *ArthritisRheumatol*. 2017;69 (5):1067–77.
- [15] Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res* 2014 ;66 : 489–495.
- [16] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *EurRespir J* 2019 ;53 : 1801913.
- [17] Steen VD, Graham G, Conte C, et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765–770.
- [18] Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516–522.
- [19] Chighizola C, Meroni PL, Schreiber BE, et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting clinically significant cardiac involvement in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: Suppl. 71, S81–S85.
- [20] DETECT–DETECTion of PAH in SSC. <http://www.detect-pah.com>
- [21] Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT Study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1340–9.
- [22] Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis ResTher* 2012;14: R143.
- [23] Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *ArthritisResTher* 2013; 15: R193