



**Société Algérienne
de Médecine Interne (SAMI)**



**Group Francophone
de recherche sur la sclérodermie**

2^{ème} Atelier sur la sclérodermie , Alger, le 18 janvier 2014

Pr Luc Mouthon et Pr Rachid Mallek

HTAP dans la sclérodermie systémique

D Hakem, S Lassouaoui, A Berrah

Introduction

- Connectivites : 15,3 % des HTAP (HTAP) du groupe 1 dans le registre français
 - *Humbert M. Am J Respir Crit Care Med 2006 ;173 :1023*
- Sclérodermie systémique (SSc) est connectivite dont le risque de voir se développer une HTAP est le plus élevé (76% des connectivites)
 - *Humbert M. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173 :1023*
- ScS représente environ 11% de l'ensemble des causes d'HTAP dans l'observatoire français des HTAP
 - *Humbert M. Am J Respir Crit Care Med 2006.*
- ScS sont à haut risque d'HTAP : 10% des ScS ont une HTAP associée.

Classification des Hypertensions Pulmonaires

(4th PH World Symposium – Dana Point, CA – Février 2008)

1. Hypertension Artérielle Pulmonaire

- 1.1. Idiopathique
- 1.2. Transmissible **ou Héritable**
 - 1.2.1. Mutations BMPR2
 - 1.2.2. Mutations ALK1, endogline
(avec ou sans maladie de Rendu-Osler)
 - 1.2.3. Mutations inconnues
- 1.3. Induite par médicaments ou toxiques
- 1.4. Associée à :
 - 1.4.1. Connectivites
 - 1.4.2. Infection par le VIH
 - 1.4.3. Hypertension portale
 - 1.4.4. Cardiopathies congénitales
 - 1.4.5. Schistosomias
 - 1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques
- 1.5. HTP persistante du nouveau-né

1'. MVOP et HCP

2. HTP des cardiopathies gauches

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. Valvulopathies

3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques

- 3.1. BPCO
- 3.2. Pneumopathies interstitielles
- 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- 3.4. Syndromes d'apnée du sommeil
- 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée
- 3.7. Anomalies du développement

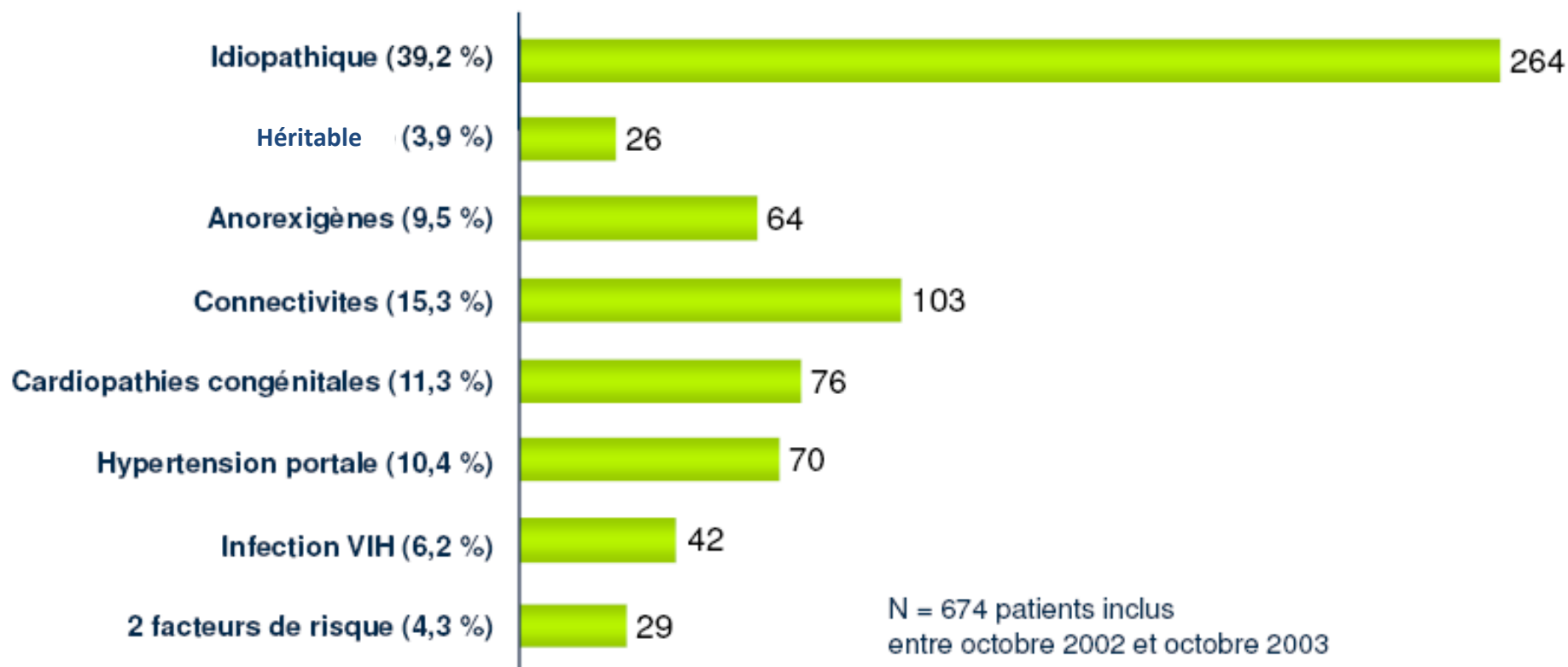
4. HTP post-embolique chronique

5. HTP de mécanisme multifactoriel ou incertain

- 5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, HX, LAM, neurofibromatose, vascularites
- 5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- 5.4. Autres : obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, IRC en dialyse

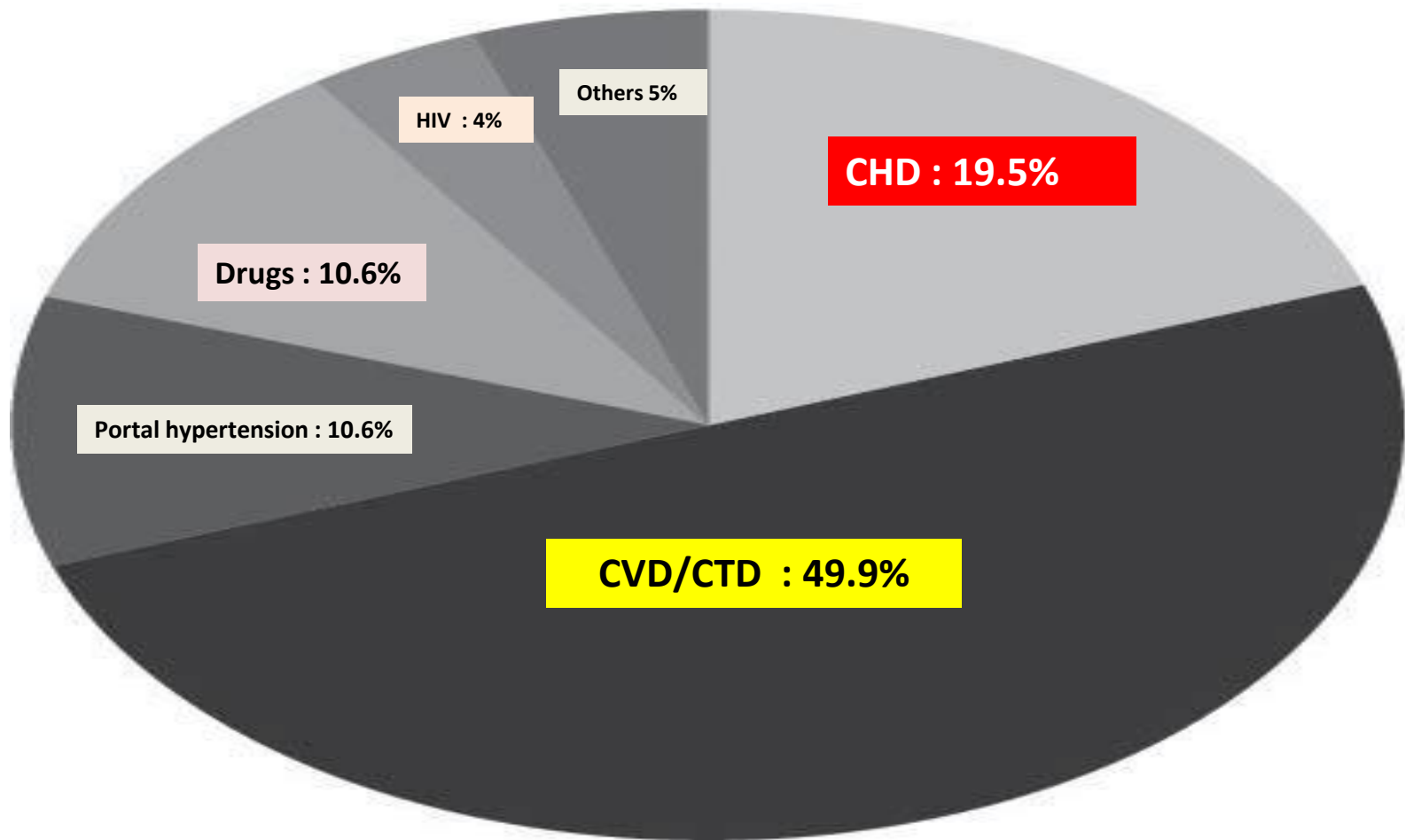
Type d'HTAP au diagnostic

Registre National Français – Groupe 1



Prévalence : 15 cas / million habitants adultes

Pulmonary Arterial Hypertension : Aetiologies, REVEAL



Epidémiologie

- **Prévalence** : estimée sur le cathétérisme cardiaque droit 8 à 12 %
 - *Hachulla. Arthritis Rheum 2005 ; Mukerjee D. Ann Rheum Dis 2003.*
- **Incidence** : échantillon de la population française atteinte de ScS : **0,61 pour 100 patient-années**
 - *Hachulla. Arthritis Rheum 2009.*
- On estime qu'environ 10 à 15 % des patients atteints d'une ScS développeront une HTAP cliniquement significative au cours de leur évolution
 - *Mukerjee D et al. Ann Rheum Dis 2003, 62 :1088-1093*
 - *MacGregor AJ et al. Rheumatology 2001, 40 :453- 459)*

HTAP et forme clinique de la ScS

- HTAP surviendrait aussi bien au cours d'une forme limitée que diffuse
- Formes diffuses de ScS : 25% des patients sclérodermiques atteints d'HTAP
 - *Hachulla E. Arthritis Rheum 2005 ; Hachulla E. Chest 2009.*
- Au sein des différents sous-groupes de ScS (limités et diffus), la prévalence et l'incidence de l'HTAP ne sont pas significativement différentes
 - *Hachulla E. Arthritis Rheum 2005 ; Hachulla E. Arthritis Rheum 2009.*

Date de survenue de l'HTAP dans la ScS

- HTAP **tardivement** que **précocement** au cours de l'histoire naturelle de la ScS.
- 55% HTAP diagnostiquées dans les 5 années des 1^{er} symptômes (en dehors phénomène de Raynaud)
 - Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, Hatron PY, Simonneau G, Clerson P, Humbert M, et al. *Chest*. 2009 Nov; 136(5):1211-9.
 - Langleben D, Orfanos SE. *Chest*. 2010 Jul;138(1):238-9. doi: 10.1378/chest.10-0501 •

Facteurs déclenchant

- Facteurs déclenchant :
 - Silice, solvants organiques....



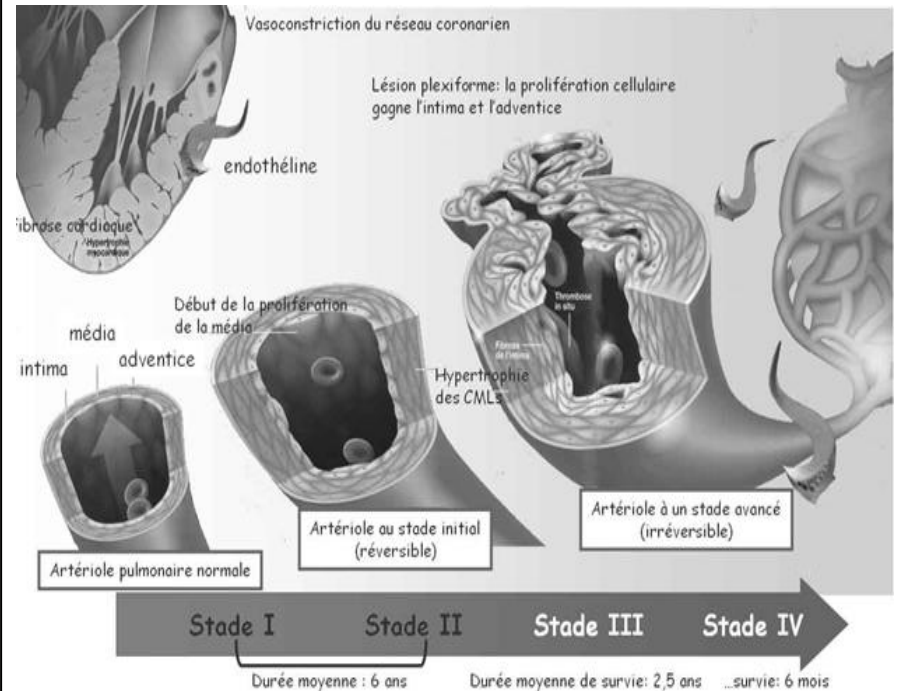
Mécanismes de l'HTAP

Mécanismes s'associent pour ↑ résistances vasculaires pulmonaires au cours de l'HTAP associée à la ScS :

- Vasoconstriction
- Remodelage vasculaire pulmonaire
- Phénomènes de thrombose in situ.
- Production excessive de matrice extracellulaire/ dépendance de facteurs de croissance (Servettaz A, Presse Med 2006).
 - Transforming Growth Factor b (TGFb) : facteur de croissance clé de la phase précoce de la ScS,
 - CTGF (connective tissue growth factor): rôle principal en phase plus tardive de la ScS .
- Composante inflammatoire
 - Cytokines libérées : IL17 et TNFa agissent sur la cellule endothéliale, favorisant le recrutement de cellules inflammatoires dans les territoires périvasculaires, aboutissant au développement de la microangiopathie volontiers thrombotique, parfois aberrante (mégacapillaires) et fibrosante.
- Auto-immunité

Remodelage vasculaire

- Remodelage vasculaire pulmonaire entraîne **l'obstruction progressive de la lumière des artères pulmonaires**.
- Angiogenèse aberrante entraîne le développement de lésions **plexiformes**, sous la dépendance directe de différents facteurs de croissance (VEGF, PDGF, TGFb).
- **Histologiquement** artériopathie pulmonaire très similaire à celle observée dans l'IHTAP
- Atteinte micro-vasculaire pulmonaire s'étend volontiers vers le capillaire et la veinule aboutissant parfois à de véritables maladies veino-occlusives '**MVO**'
 - (Dorfmueller P. Hum Pathol, 2007).



Evolution des lésions des artérioles pulmonaires au cours de l'IHTAP

Lésions Histologiques de l'HTAP

L'artériopathie plexi forme est une lésion caractéristique de HTAP associant:

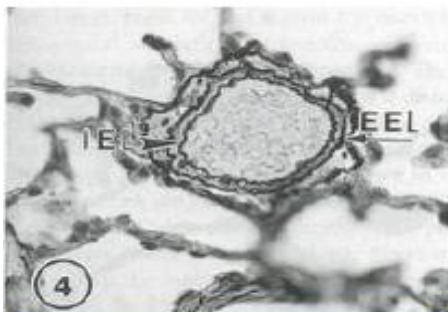
1-Hypertrophie de la média:

secondaire à l' hypertrophie et à l'hyperplasie des fibres musculaires lisses et des fibres élastiques

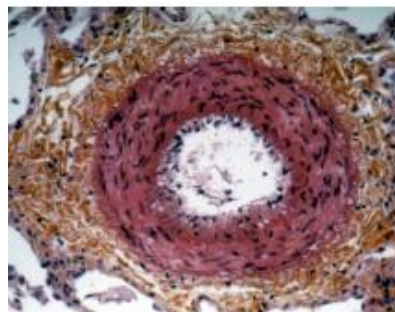
2-Fibrose de l'intima:

présence de fibroblastes, de myofibroblastes et de cellules musculaires lisses

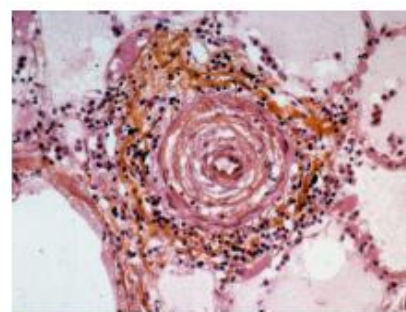
3-Lésions plexi formes et des thromboses: prolifération focale de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses.



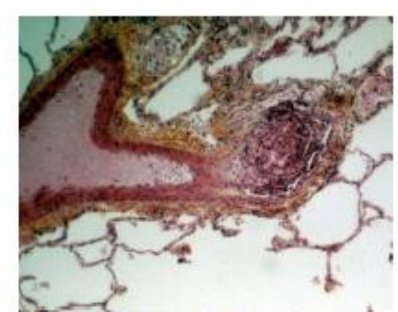
Artère pulmonaire normale



Hypertrophie de la média



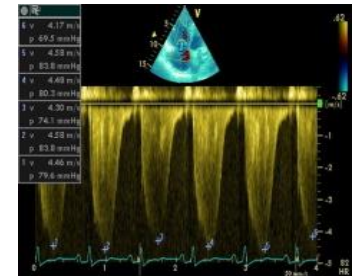
Hypertrophie intimale concentrique



Lésion plexiforme

Dépistage de l'HTAP

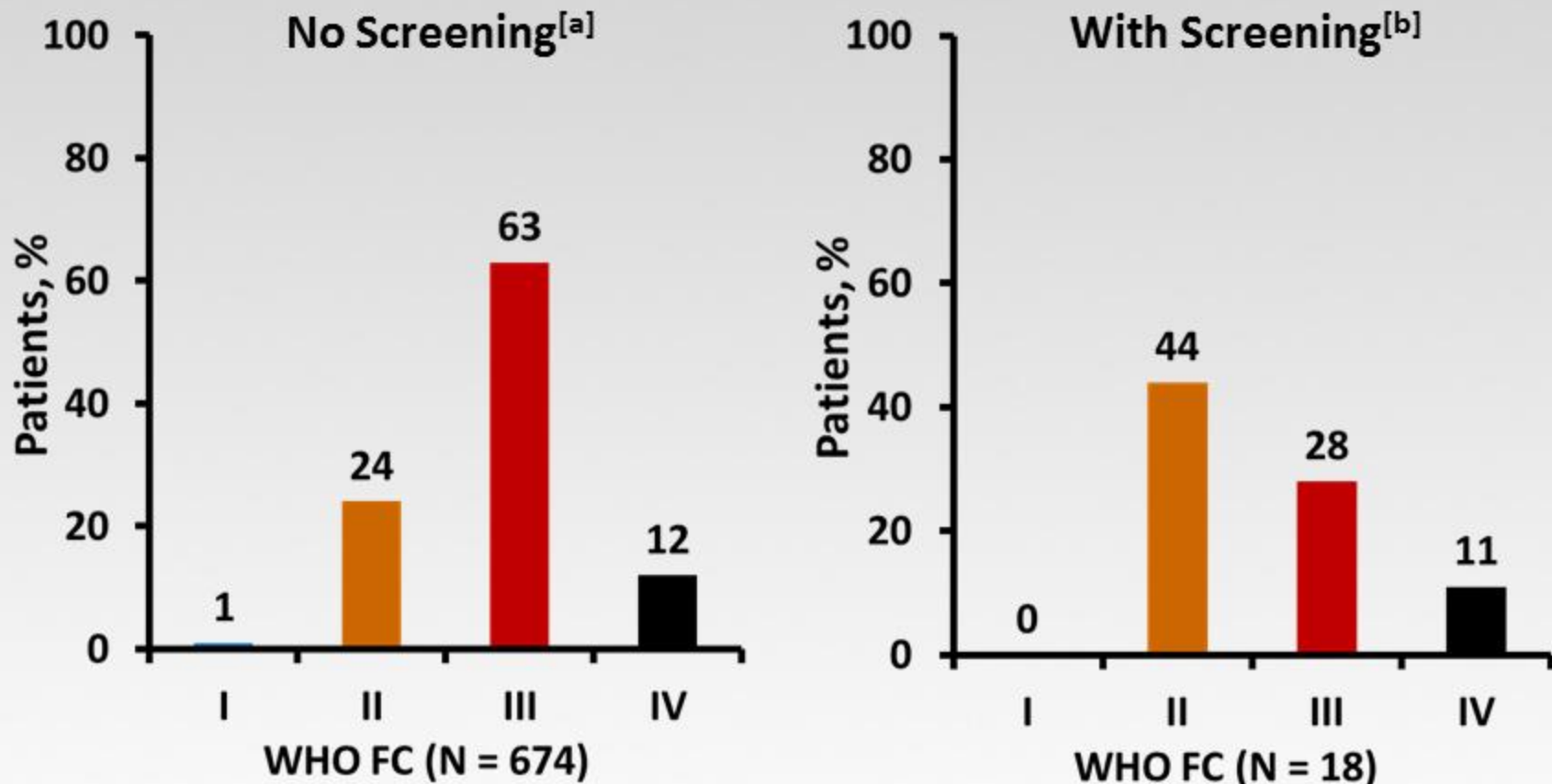
- Clinique
- Echo-Doppler cardiographie



Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis : a French nationwide prospective multicenter study . Eric Hachulla, Virginie Gresssin, Loic Guillevin, Patrick Carpentier, Elisabeth Diot, Jean Sibilia, André Kahan, Jean Cabane, Camille Frances, David Launay, Luc Mouthon, Yannick Allanone, Kiet Phong Tiev, Pierre Cierson, Pascal de Groche, Marc Humbert

Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis : the DETECT study. J Gerry Coghlan,¹ Christopher P Denton,² Ekkehard Grünig,³ Diana Bonderman,⁴ Oliver Distler,⁵ Dinesh Khanna,⁶ Ulf Müller-Ladner,⁷ Janet E Pope,⁸ Madelon C Vonk,⁹ Martin Doelberg,¹⁰ Harbajan Chadha-Boreham,¹¹ Harald Heinzl,¹² Daniel M Rosenberg,¹¹ Vallerie V McLaughlin,⁶ James R Seibold,¹³ on behalf of the DETECT study group. Clinical and epidemiological research

Screening Can Help in Diagnosing the Disease in an Early Stage



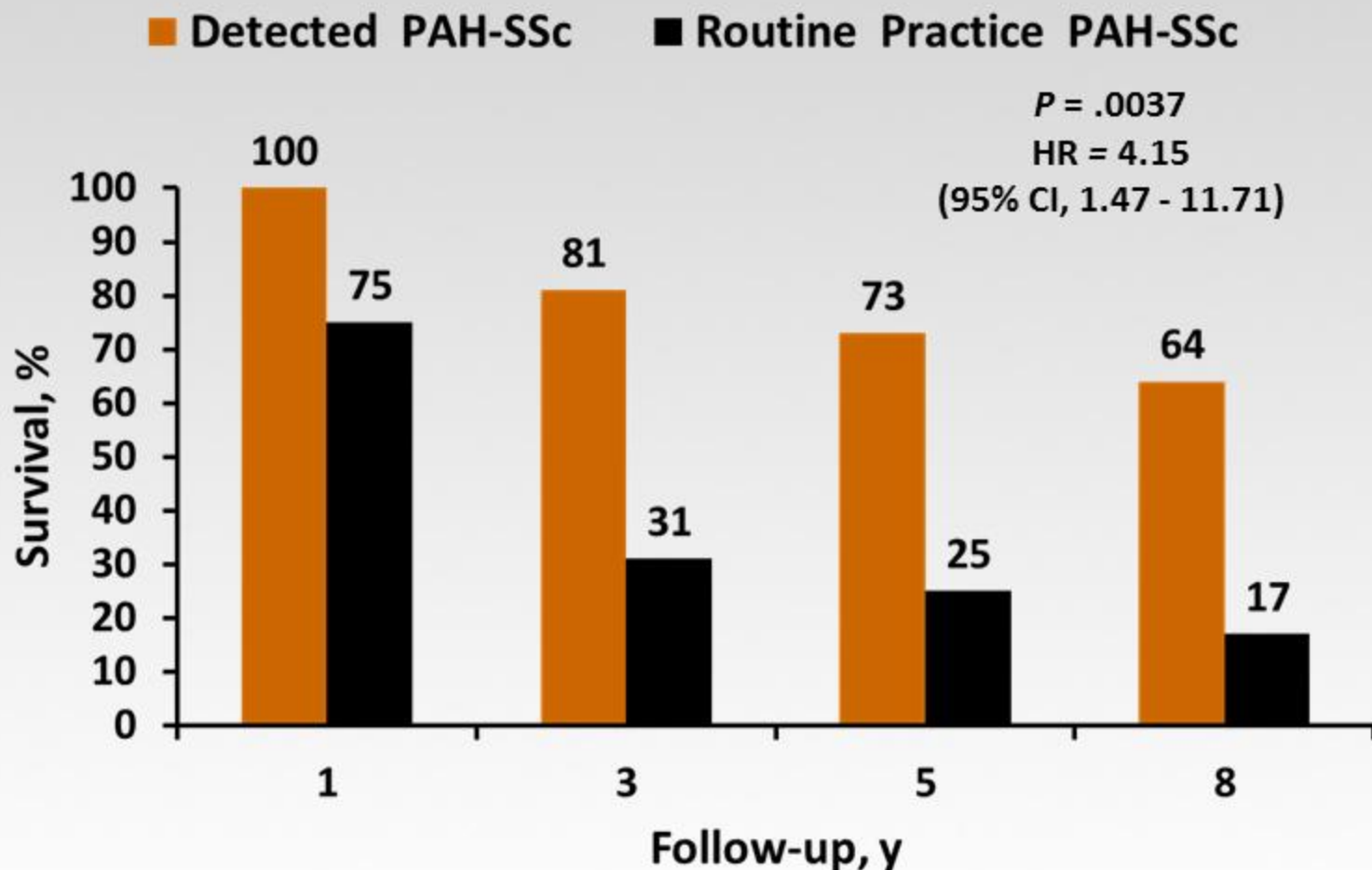
Without screening, the majority of patients were diagnosed in WHO FC III or FC IV, and only 24% of patients were in WHO FC II at diagnosis

a. Humbert M, et al.^[7]

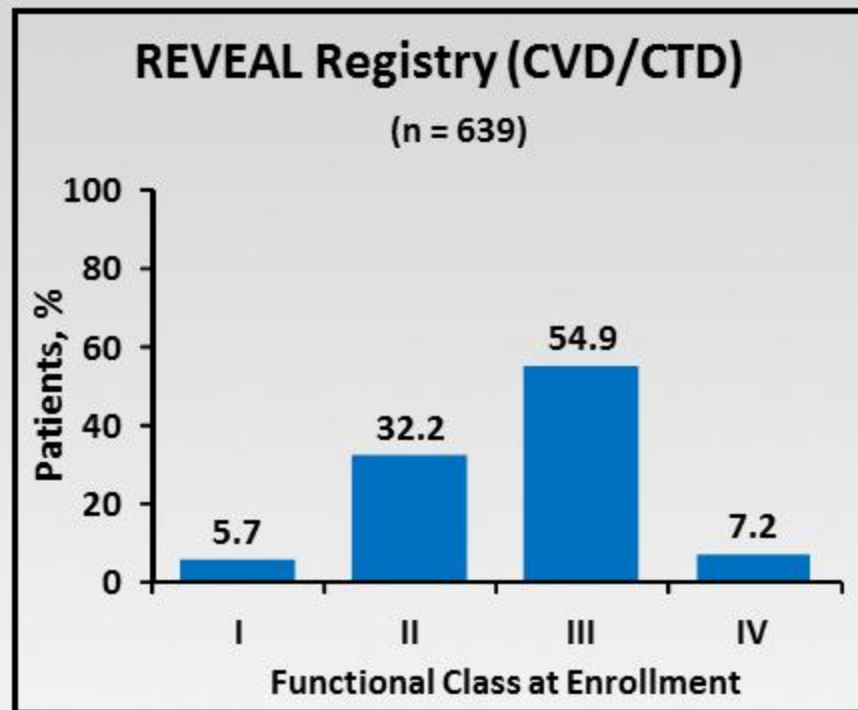
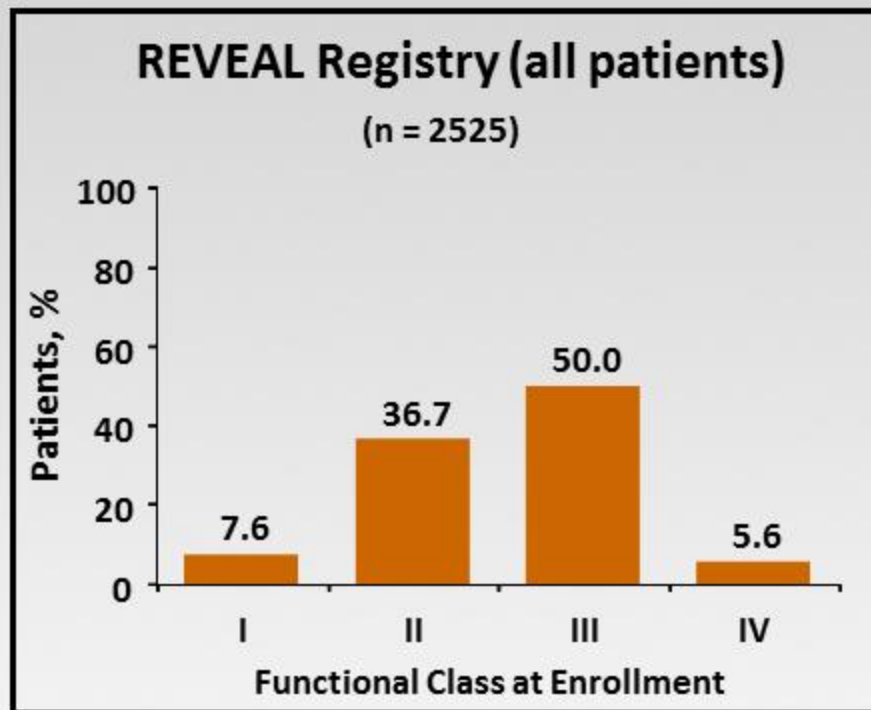
b. Hachulla E, et al.^[4]



Prognosis of “Routine Practice” and “Detected” PAH-SSc Patients



CVD/CTD Patients Are Often Diagnosed With More Advanced Symptoms

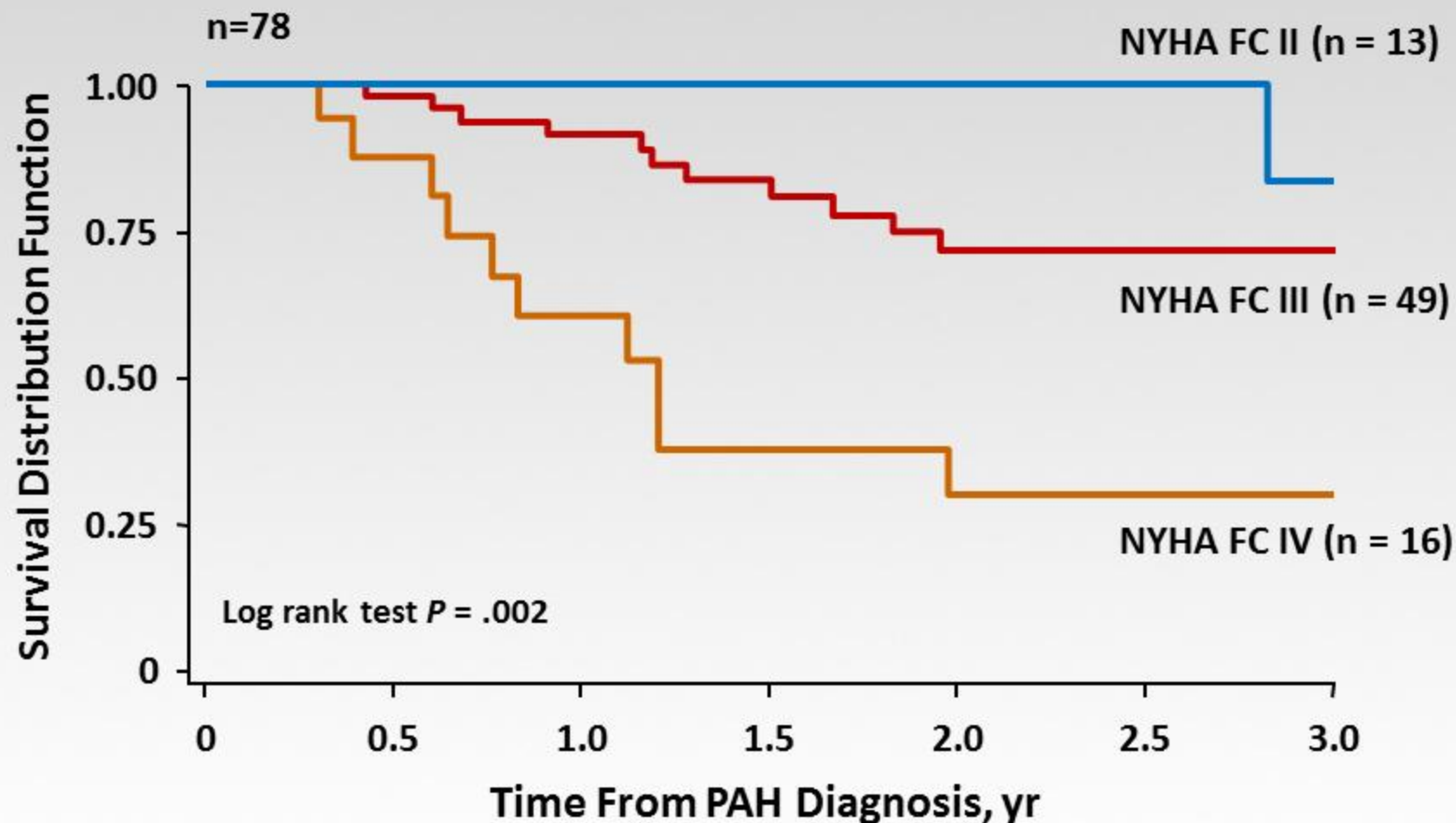


CTD patients are known to be a high-risk patient population.



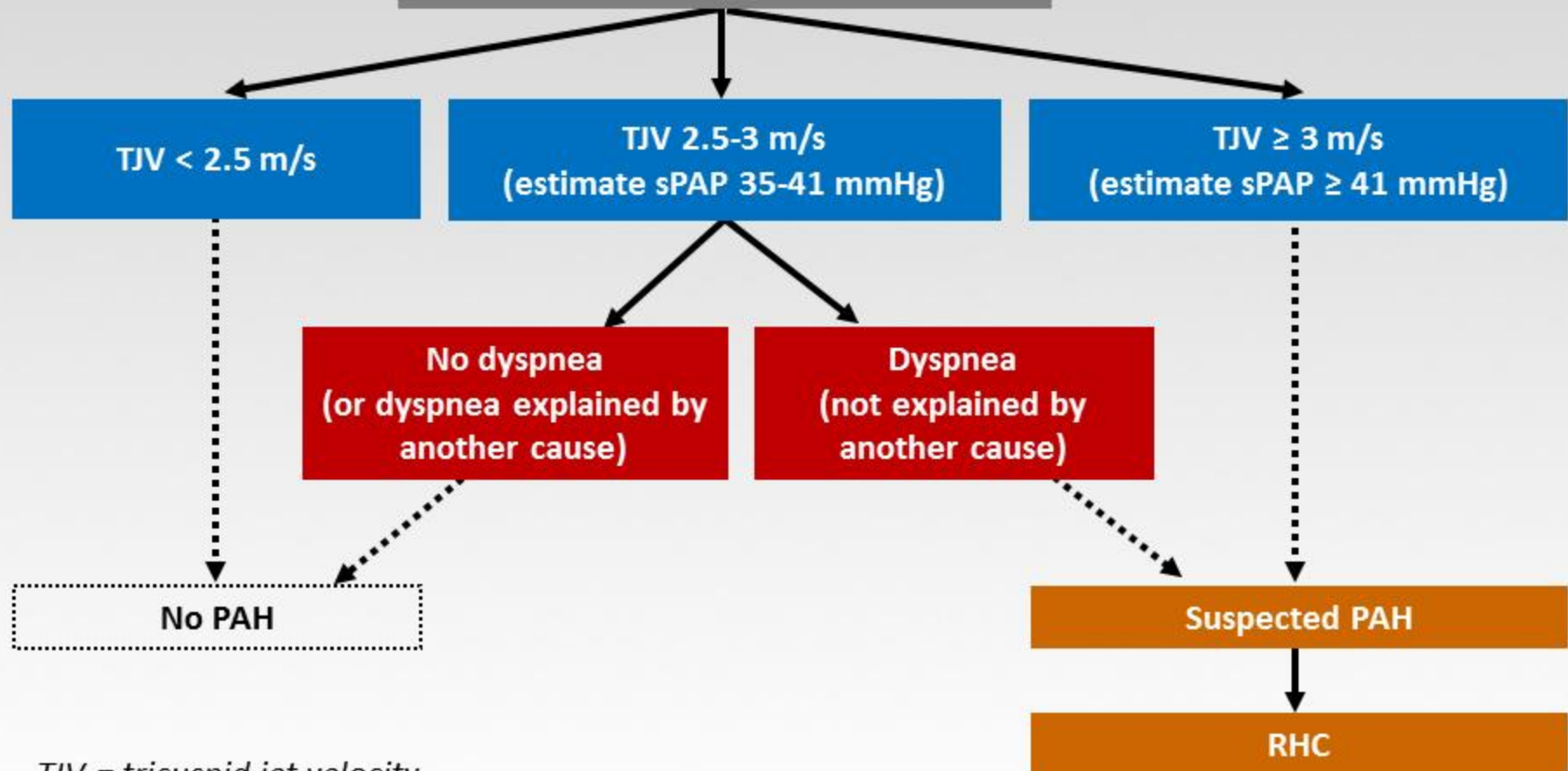
Why Is Screening Needed?

Survival depends on dyspnea functional class at diagnosis



How Should Patients Be Screened?

The ItinérAIR-Sclérodémie Study



TJV = tricuspid jet velocity

Le dépistage de l'HTAP permet un diagnostic précoce

	HTAP connue (n=29)	HTAP dépistée (n=18)	p
PAPm (mmHg)	49 ± 17*	30 ± 9	0.0003
Débit cardiaque (l/min)	4.76 ± 1.32*	5.45 ± 1.82	NS
Index cardiaque (l/min/m ²)	2.76 ± 0.73*	3.18 ± 1.00	NS
Résistances pulmonaires totales (dynes/sec/cm ⁵)	1007 ± 615*	524 ± 382	0.01

Prévalence: 8%

Hachulla et al. Arthritis Rheum 2005



Clinique



**de la fatigue, la dyspnée à l'effort, des douleurs thoraciques
angineuses, des lipothymies, des syncopes... à la défaillance
ventriculaire droite**



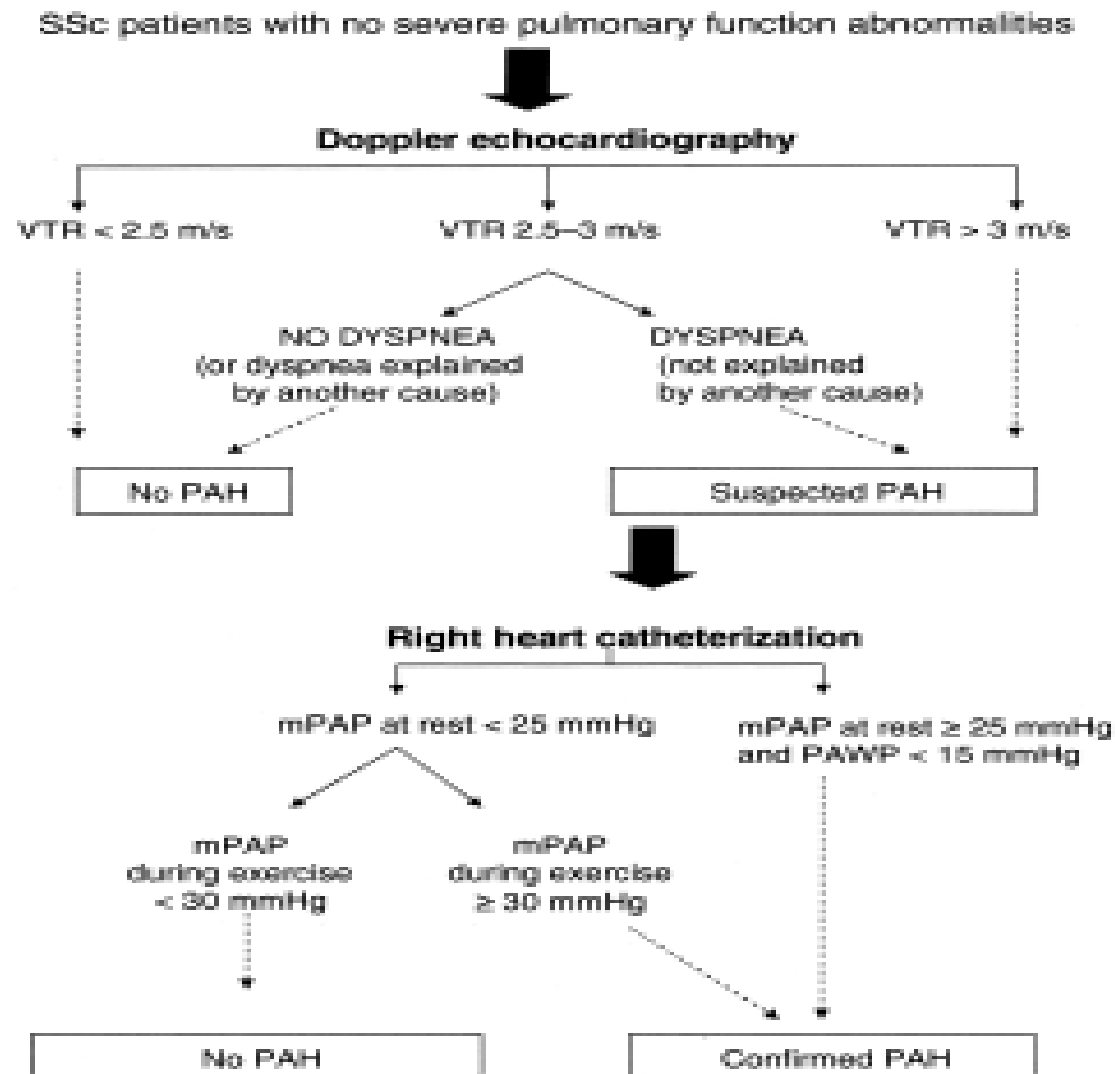
Coghlan JG, et al. Ann Rheum Dis 2013;00:1–10



Which scleroderma patients should be screened?

- Patients with long-standing Raynaud's disease
- Patients with low DLCO

Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study



Diagnostic de l'HTAP

Place des examens biologiques

Mesure de la DLCO et HTAP

- Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) : autre outil de dépistage de l'HTAP.
- Diminution isolée de la DLCO <60 % sans réduction significative des volumes pulmonaires sont suspects d'HTAP ou **à risque de développer à plus ou moins court terme une HTAP**
 - *Steen et Medsger. Arthritis Rheum 2003.*

BNP et HTAP

- Intérêt du dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou du pro-BNP : élévation à des dosages répétés pourrait sélectionner une population à risque
 - *Allanore Y. Arthritis Rheum 2008*
- Elévation du NT-proBNP X 10 le risque de découverte ultérieure d'une HTAP chez le patient sclérodermique.
- **NT-pro-BNP dans l'algorithme de dépistage : à évaluer**

Cathétérisme cardiaque droit

- Affirme le diagnostic d'HTAP en mesurant précisément la Papm pulmonaire moyenne.
- Gold standard si doute
- Précise le mécanisme pré- ou post-capillaire de l'HTAP
- Permet de faire un **test pharmacologique** à l'aide d'un vasodilatateur inhalé (le plus souvent le NO). Les vrais répondeurs au NO sont très rares au cours de la ScS ($\approx 1\%$).
- **Autres** : si aggravation et 3 mois après toutes modifications thérapeutiques

Haemodynamic Definitions of Pulmonary Hypertension^a

Définition	Characteristics	Clinical group(s) ^b
Pulmonary hypertension (PH)	Mean PAP : 25 mmH	All
Pre-capillary PH	Mean PAP ≥ 25 mmHg PWP ≤ 15 mmHg CO normal or reduced ^c	1. Pulmonary arterial Hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	Mean PAP ≥ 25 mmHg PWP > 15 mmHg CO normal or reduced ^c	2. PH due to left heart disease
Passive	TPG 12 mmHg	
Reactive (out of proportion)	TPG ≥ 12 mmHg	

Evaluation of Screening Tests

- DETECT is evaluating more than 10 screening tools and their combinations against RHC, the confirmatory gold standard diagnostic test for PAH.

**Right heart
catheterization**
**GOLD
STANDARD**

VS

Echocardiography

Electrocardiography

Pulmonary
function tests

Six-minute walk test
and Borg dyspnea
index

Serum biomarkers
eg, NT-proBNP

Medical history,
patient
demographics, and
SSc characteristics



HTAP et ScS : multifactorielle

- HTAP de la sclérodermie (parfois) multifactorielle
 - Maladie thrombo-embolique
 - Hypertension pulmonaire sur PID
 - Maladie veino-occlusive
 - HTAP et dysfonction diastolique (cœur sclérodermique)
 - Hypertension porto-pulmonaire (Sd de Reynolds)

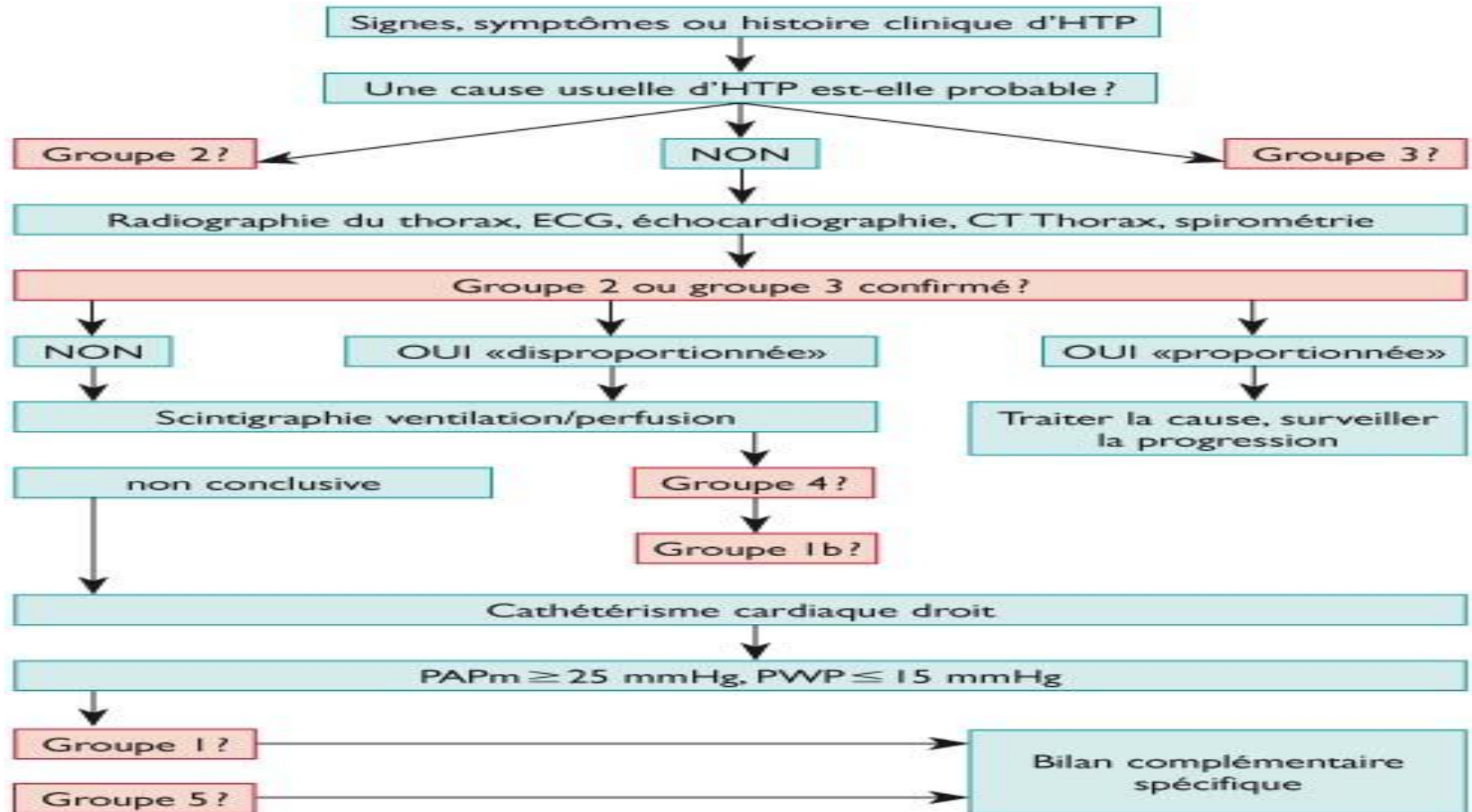
MVO et ScS

- La maladie veino-occlusive est une complication qui paraissait jusqu'ici plutôt rare au cours de la SSc (Johnson SR. J Rheumatol 2006).
- Atteinte vasculaire pulmonaire : sous-estimée au cours de la ScS.
- Analyses histologiques démontrent une atteinte veineuse pulmonaire >50%
 - Dorfmueller P. Hum Pathol 2007
- On suppose qu'au cours de la ScS la microangiopathie qui prédomine sur le versant artériolaire puisse s'étendre jusqu'au versant veinulaire provoquant une maladie veino-occlusive associée à l'atteinte artériolaire.
- Obstruction veineuse pulmonaire va progressivement être à l'origine d'un OAP hydrostatique donnant un tableau de défaillance cardiaque avec signe d'OAP radiologique mais sans signe échographique de défaillance ventriculaire gauche.

Hypertension pulmonaire sur pneumopathie infiltrante

- Plus d'un patient sur deux développe au cours de la ScS une PID
- PID : localisée et limitée aux bases pulmonaires mais peut s'étendre aboutissant progressivement à l'insuffisance respiratoire chronique avec hypoxie faisant le terrain de l'hypertension pulmonaire
 - Launay D. J Rheumatol 2006.
- PAPm au cathétérisme cardiaque droit est habituellement inférieure à 35 mmHg et l'index cardiaque est habituellement normal (sauf cardiomyopathie associée).
- Volumes pulmonaires sont habituellement < 50 % de la théorique
 - Steen V. Ann Rheum Dis 2003.
- PID avec réduction significative des volumes pulmonaires, avec PAPm > 35 mmHG,
 - hypertension pulmonaire « disproportionnée » → authentique HTAP associée à la PID ?

Algorithme diagnostique (guidelines ERS/ESC 2009)



ScS et maladie thrombo-embolique

- HTAP et thromboses in situ
- MVTE et HTAP post-embolique

ScS et hypertension porto-pulmonaire

- Cirrhose auto-immune et ScS
- Association rare
- Hypertension porto-pulmonaire

Traitement

Traitement

Humbert. N Engl J Med 2004.

- Eviction des facteurs de risque
- Mesures générales
- Traitements conventionnels
- Traitement spécifique
- *Corticostéroïdes et IS aucune place*

Arsenal thérapeutique

- **Traitement « conventionnel »**

- Mesures générales
- Anticoagulants
- Diurétiques
- Digitaliques
- IEC
- Oxygène

- **Traitement « spécifique »**

- Inhibiteurs calciques
- Analogues de la prostacycline
- Antagonistes de l'endothéline
- Inhibiteurs des PDE5
- Chirurgie (atrio-septostomie ; transplantation ; thromboendartériectomie)

- **Traitement en développement / essai**

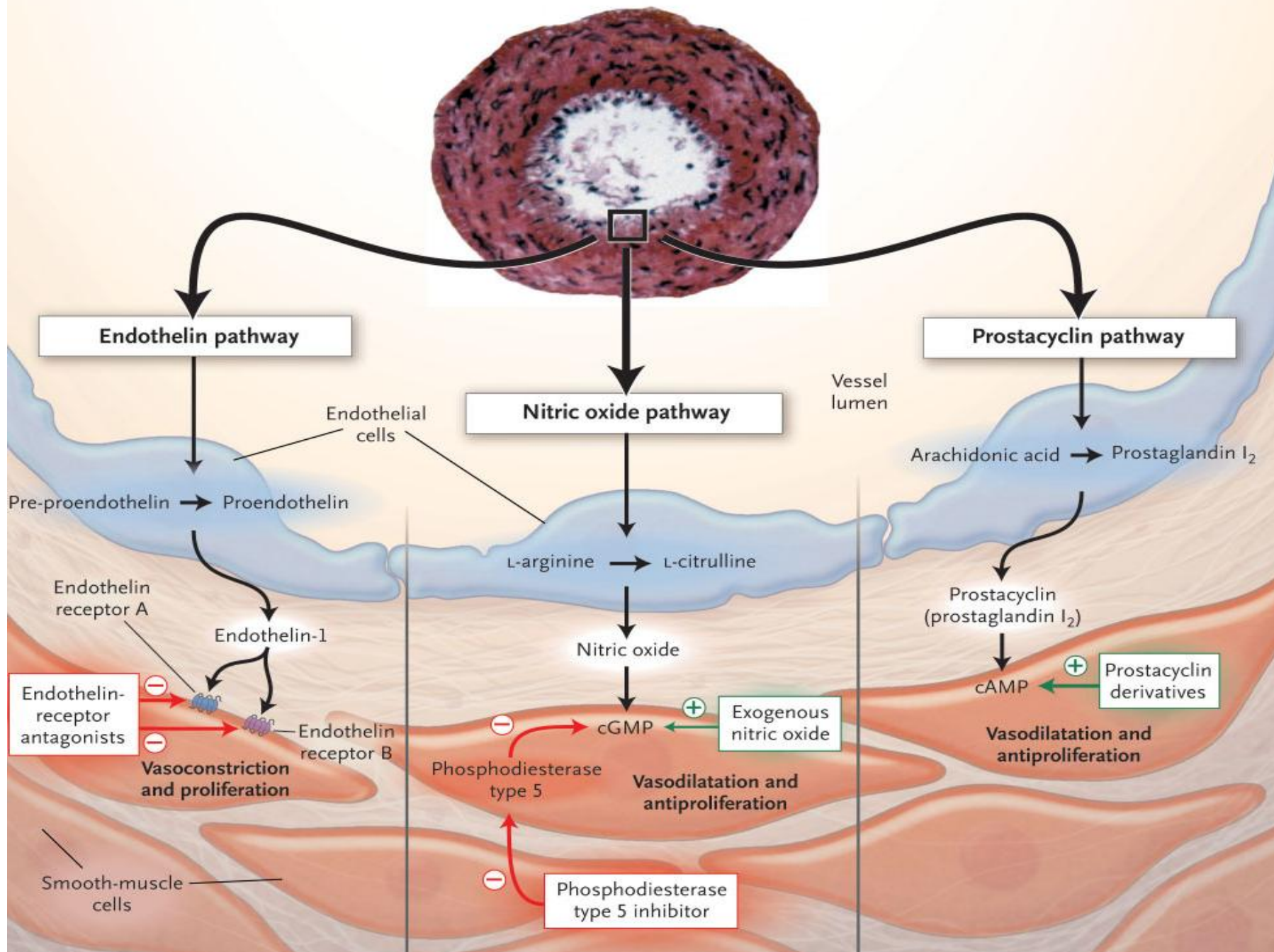
- VIP
- Inhibiteur du transport de la sérotonine
- Imatinib

Eviction des facteurs de risque

- Certaines ScS peuvent être induites par des agents toxiques (silice et solvants).
- Suppression d'un facteur inducteur

Traitements spécifiques

- Patients en classe **fonctionnelle NYHA II, III ou IV** par l'adjonction d'une molécule agissant sur l'une des trois voies métaboliques de l'endothéline, du NO ou de la prostacycline.
 - *Humbert. N Engl J Med 2004.*



ALGORITHME THERAPEUTIQUE

Risk Calculator

- Multivariable model coefficients were replaced with integer values to create calculator.
- Designed for clinical use, the risk calculator has a minimum risk score of 0 and a maximum risk score of 22.
- Risk calculator allows easy tabulation of risk score.

REVEAL		PAH Risk Score	
WHO Group I Subgroup	APAK-CTD	APAK-PoPH	FPAP
	+1	+2	+2
Demographics & Comorbidities	Renal Insufficiency	Males Age>60yrs	
	+1	+2	
NYHA/WHO Functional Class	I	III	IV
	-2	+1	+2
Vital Signs	SBP<110 mm Hg	HR>92 BPM	
	+1	+1	
6-Minute Walk Test	>440 m	<165 m	
	-1	+1	
BNP	<50 pg/mL	>180 pg/mL	
	-2	+1	
Echocardiogram	Pericardial Effusion		
	+1		
Pulmonary Function Test	% pred. DLco≥80	% pred. DLco≤82	
	-1	+1	
Right Heart Catheterization	mRAP>20 mm Hg within 1 yr	PVR>32 Wood units	
	+1	+2	
SUM OF ABOVE			
			+
			6
= RISK SCORE			

Déterminants du risque

LOWER RISK	DETERMINANTS OF RISK	HIGHER RISK
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
Gradual	Progression of symptoms	Rapid
II, III	WHO class	IV
Longer (>400 m)	6MWD	Shorter (<300 m)
Peak VO ₂ >10.4 mL/kg/min	CPET	Peak VO ₂ <10.4 mL/kg/min
Minimal RV dysfunction	Echocardiography	Pericardial effusion, significant RV enlargement/dysfunction; RA enlargement
RAP <10 mm Hg; CI >2.5 L/min/m ²	Hemodynamics	RAP >20 mm Hg; CI <2.0 L/min/m ²
Minimally elevated	BNP	Significantly elevated

Hypertension artérielle pulmonaire (classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA) ¹

Traitement conventionnel
(anticoagulants oraux ± diurétiques ± oxygène)

Réponse au test de vasodilatation aiguë ²

OUI

NON

Inhibiteurs calciques (voie orale)

Réponse persistante ? ³

OUI

NON

Poursuivre le traitement

Classe III ⁴

Classe IV ⁴

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
ou
Analogues de la Prostacycline
ou
Epoprosténol intraveineux

Inhibiteurs des PDE5 ? ⁵

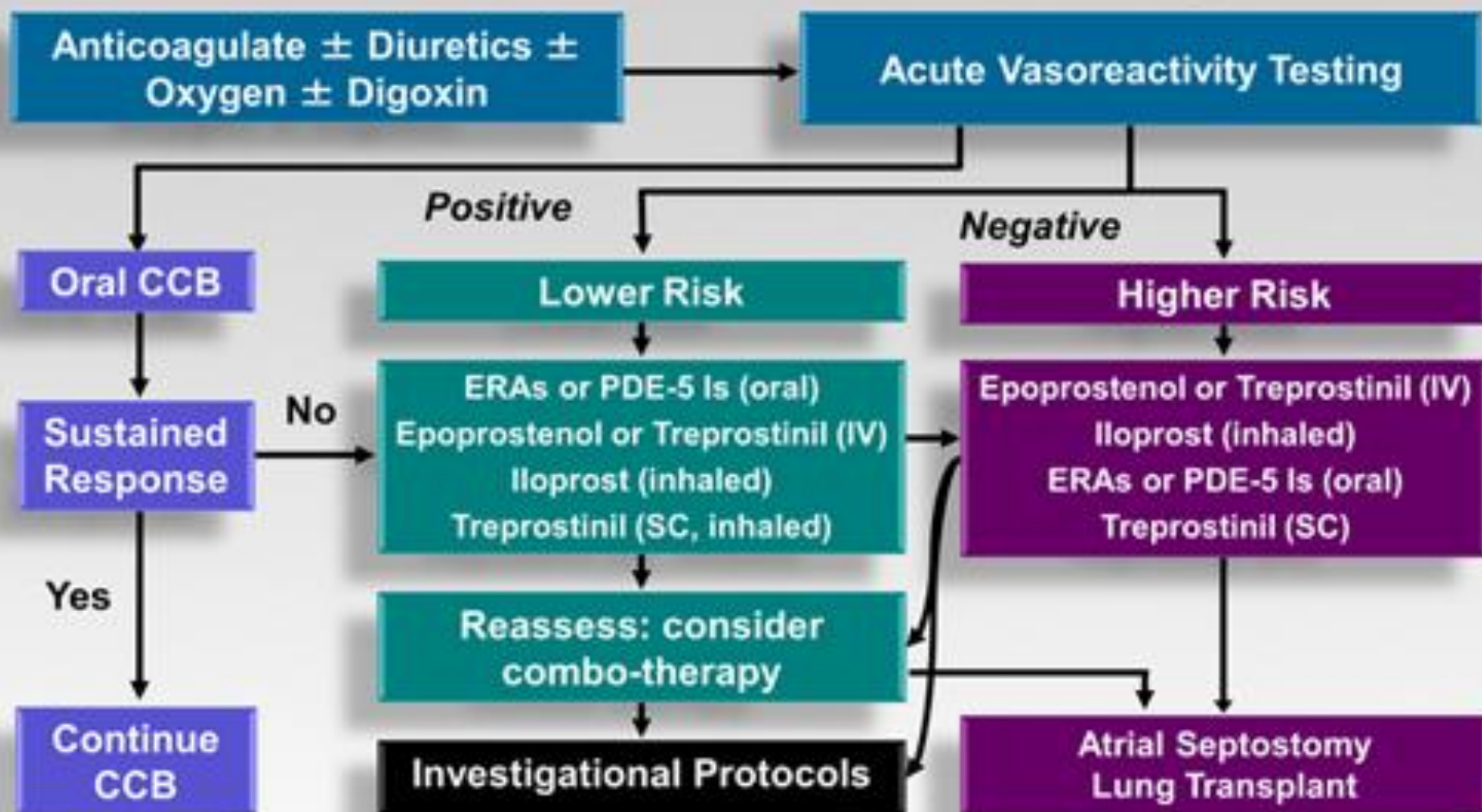
EPOPROSTENOL INTRAVEINEUX
ou
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
ou
Analogues de la Prostacycline

Absence d'amélioration
ou dégradation
(traitement combiné?) ⁶

Atriaseptostomie
et / ou
Transplantation pulmonaire ⁷

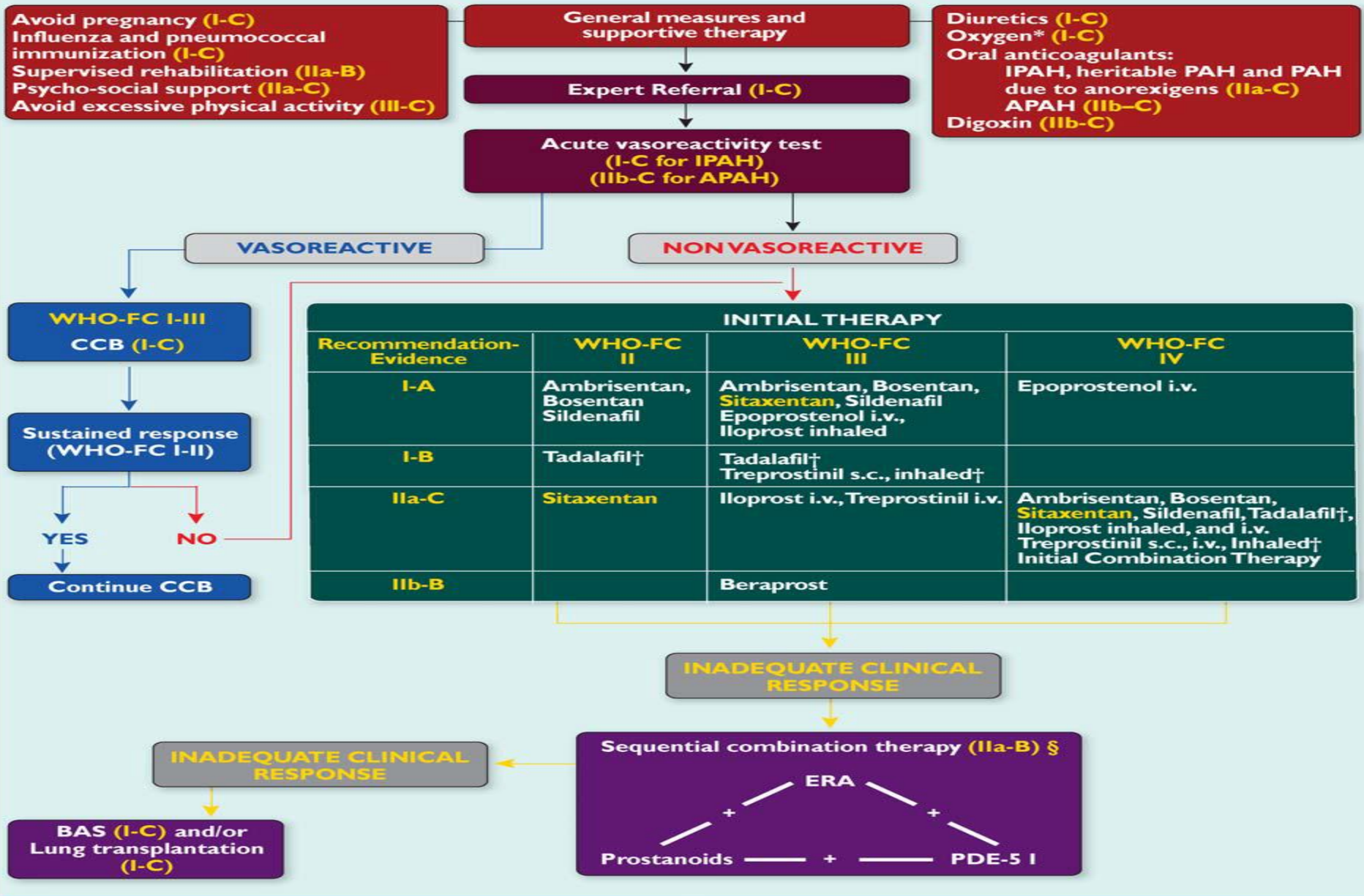
?

ACCF/AHA Consensus PAH Treatment Algorithm



ACCF/AHA = American College of Cardiology Foundation Task Force/American Heart Association; CCB = calcium channel blocker; ERA = endothelin receptor antagonist; PDE-5 Is = phosphodiesterase-5 inhibitors

Lower risk patients have less severe disease and higher risk patients have more severe disease as defined by clinical characteristics such as functional class, exercise capacity, and hemodynamic and echocardiographic parameters.

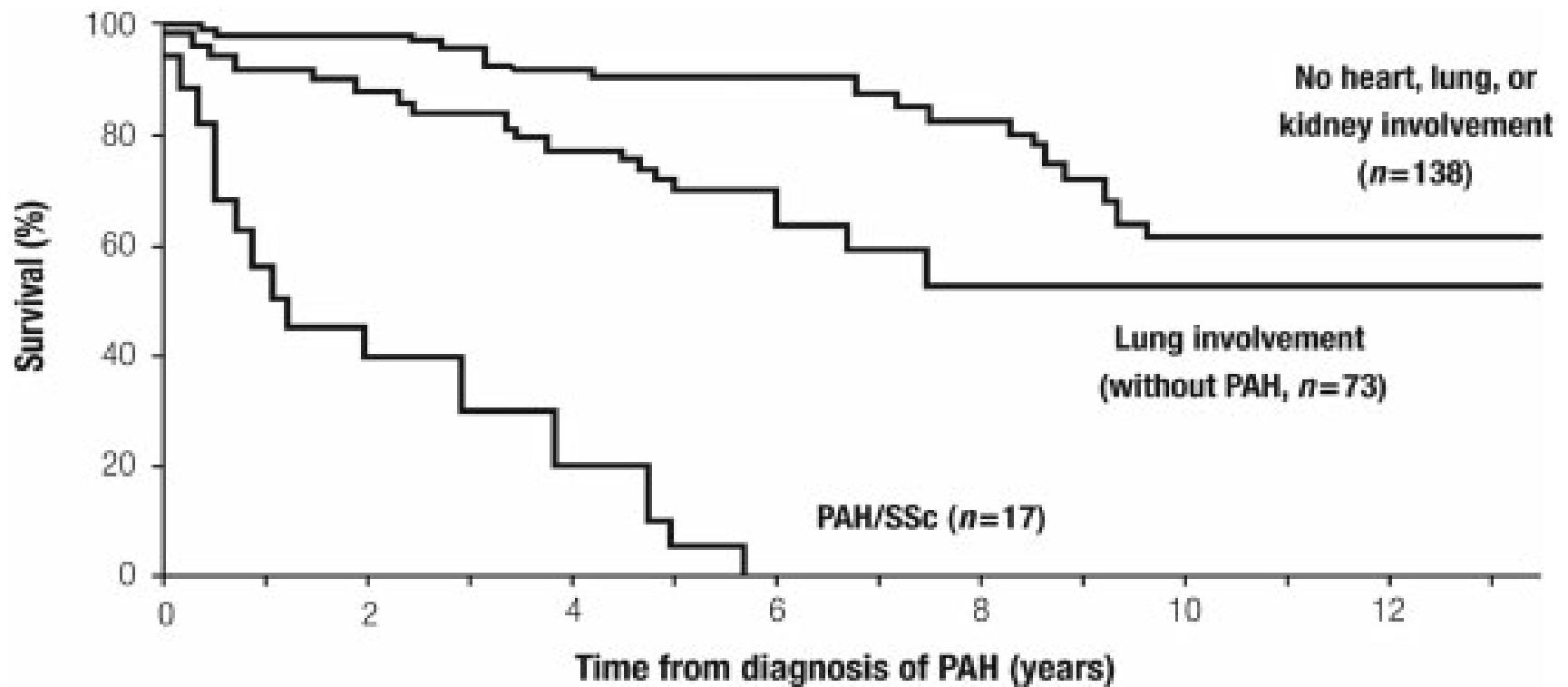


Evidence-based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension patients (for group 1 patients only). *To maintain arterial blood O2 pressure 8 kPa (60 mmHg). †Under regulatory review in the European Union. §IIa-C for WHO-FC II. APAH ¼ associated pulmonary arterial hypertension; BAS ¼ balloon atrial septostomy; CCB ¼ calcium channel blocker; ERA ¼ endothelin receptor antagonist; IPAH ¼ idiopathic pulmonary arterial hypertension; PDE5 I ¼ phosphodiesterase type-5 inhibitor; WHO-FC ¼ World Health Organization functional class.

Recommendations for PAH associated with connective tissue disease

STATEMENT	CLASS	LEVEL
• In patients with PAH associated with CTD the same treatment algorithm as in patients with IPAH is recommended	I	A
• Echocardiographic screening for the detection of PH is recommended in symptomatic patients with scleroderma spectrum of diseases	I	B
• Echocardiographic screening for the detection of PH is recommended in symptomatic patients with all other CTDs	I	C
• RHC is indicated in all cases of suspected PAH associated with CTD, in particular if specific drug therapy is considered	I	C
• Oral anticoagulation should be considered on an individual basis	II a	C
• Echocardiographic screening for the detection of PH may be considered in asymptomatic patients with the scleroderma	II b	C

PAH-SSc is associated with a particularly poor prognosis.



British Society for Rheumatology.

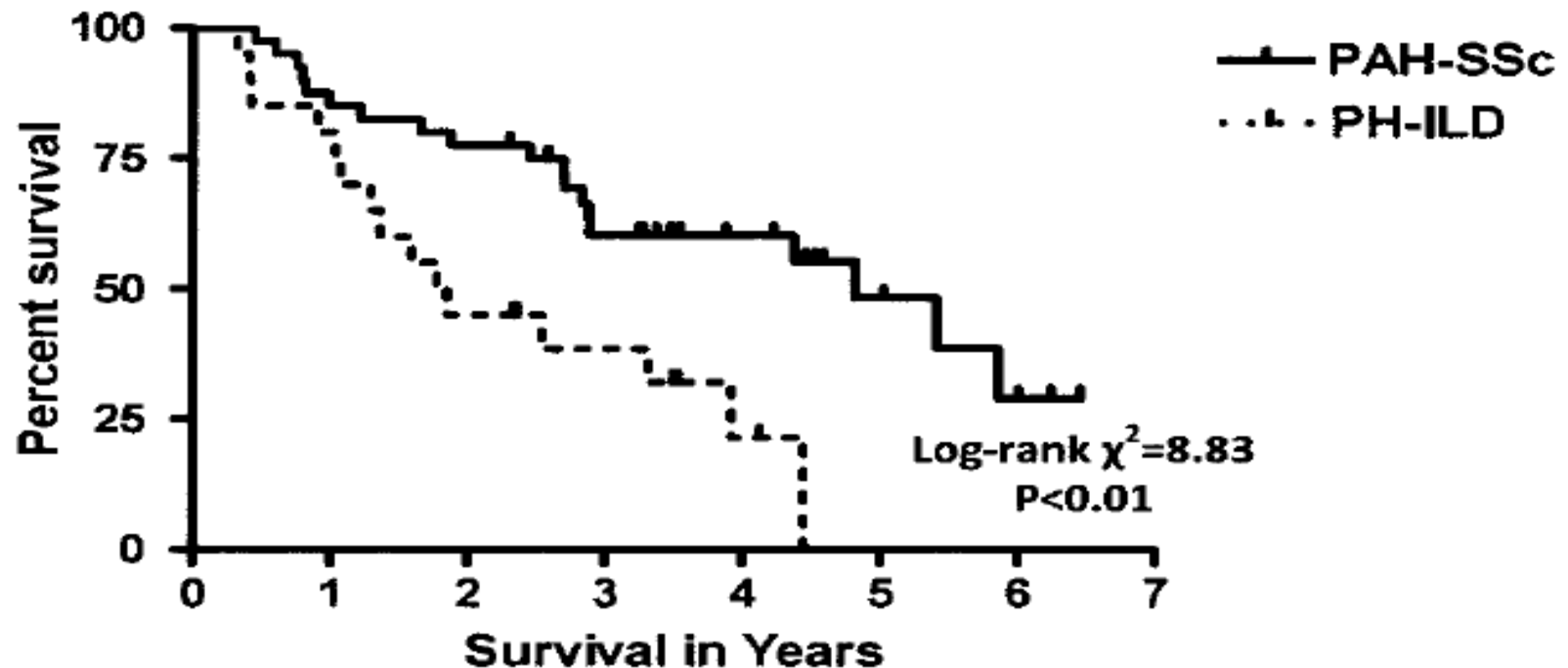


Figure 1. Kaplan-Meier survival graph comparing patients with systemic sclerosis (SSc) and pulmonary arterial hypertension (PAH) with those with SSc and interstitial lung disease (ILD)-associated pulmonary hypertension (PH). The x-axis shows years from diagnosis of PH by right heart catheterization.

Conclusion

- HTAP associée à la sclérodermie : complication redoutable la ScS.
- Améliorer le diagnostic à un stade précoce de la maladie (dépistage selon les recommandations établies).
- Meilleure connaissance des mécanismes mis en jeu : individualisera le traitement spécifique et évaluera le pronostic
- Evaluer le bénéfice des traitements spécifiques mis en première ligne, dès le diagnostic d'HTAP établi
- Initier si besoin des thérapies combinées
- Développer de nouvelles molécules .