

ASSOCIATION HTAP FRANCE Février 2010

## **L'hypertension artérielle pulmonaire de la sclérodémie systémique**

Professeur Eric Hachulla

Centre de Référence des Maladies Autoimmunes et Maladies Systémiques Rares

« Sclérodémie Systémiques »

Service de Médecine Interne

Hôpital Claude-Huriez, Université Lille 2

CHRU, 59037 Lille cedex

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie générale qui se caractérise par une activation des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules lymphocytaires aboutissant à une infiltration scléreuse progressive de la peau et de différents organes internes, notamment les poumons, le tube digestif et le cœur. La ScS est classé parmi les connectivites (càd des maladies se caractérisant par une atteinte du tissu conjonctif) au même titre que le lupus érythémateux systémique. La ScS touche avec prédilection la femme (8 fois sur 10 environ) et débute le plus souvent entre 45 et 65 ans. Cette connectivite a une distribution mondiale. Sa prévalence exacte reste encore mal connue avec une disparité importante entre les régions et les pays. Les chiffres avancés en France (de l'ordre de 158 cas/million d'adultes) font estimer le nombre de patients atteints de ScS dans notre pays entre 6000 et 8000 patients adultes (Le Guern. Rheumatology 2004). Les connectivites représentent 15,3 % des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) du groupe 1 dans le registre français (Humbert M. Am J Respir Crit Care Med 2006 ;173 :1023). Parmi les différentes connectivites, la sclérodémie systémique (SSc) est celle dont le risque de voir se développer une HTAP est le plus élevé. Environ 10% des patients atteints de ScS ont une HTAP associée. Il y a donc en France 600 à 800 patients sclérodermiques avec HTAP.

### **1) Définition, classification**

Le phénomène de Raynaud est habituellement le premier signe de la ScS. Il apparaît habituellement 5 à 10 ans avant les autres signes cutanés de la maladie. Il s'agit d'une crise

paroxystique survenant au froid se caractérisant par une contraction des petites artères des doigts qui deviennent insensibles et blancs pendant plusieurs minutes parfois plusieurs dizaines de minutes (Figure 1). Les premiers signes de ScS apparaissent le plus souvent aux doigts dont la peau va s'épaissir et durcir, d'où le nom donné à la maladie de sclérodermie (Figure 2).

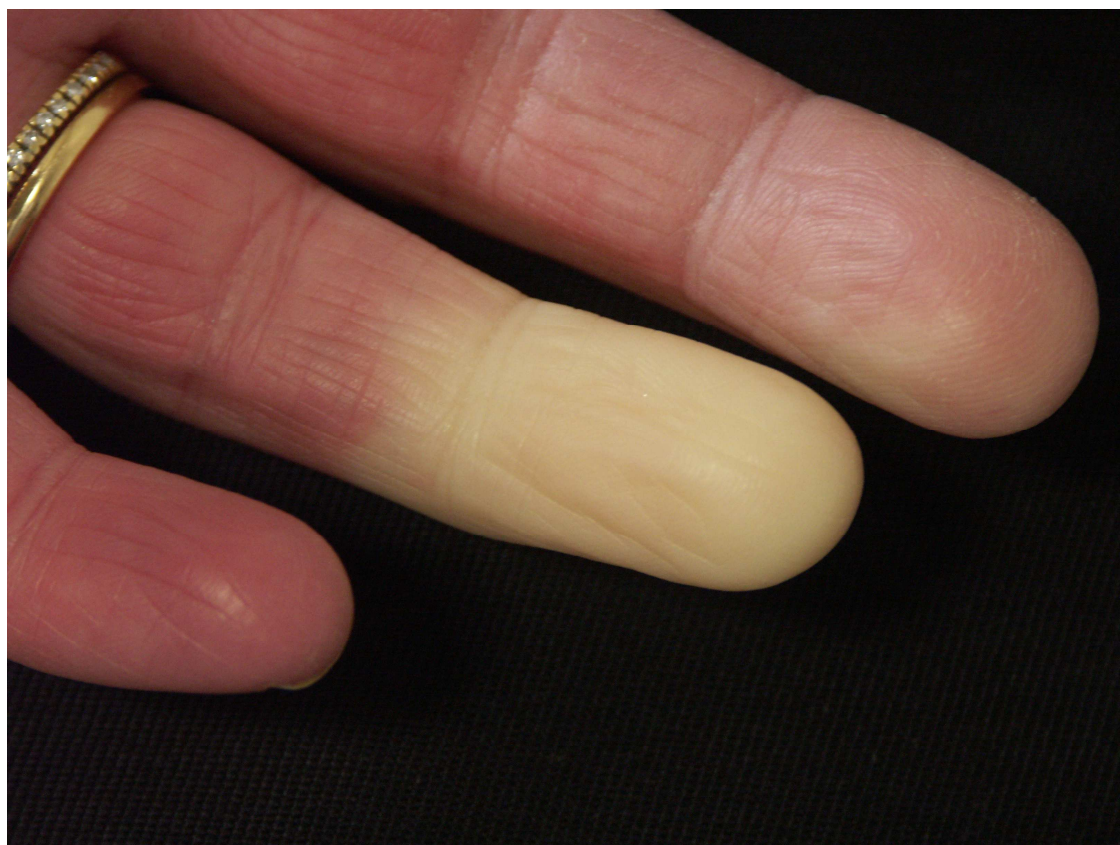


Figure 1 : Phénomène de Raynaud en phase syncopale



Figure 2 : aspect caractéristique de sclérodactylie

La classification de l'American College of Rheumatology (ACR) permet de classer les patients atteints de sclérodermie en 2 grandes formes selon l'importance de l'extension cutanée, proximale ou distale limitée aux doigts (Tableau 1).

**Tableau 1. Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'American College of Rheumatology**

**Critère majeur**

Sclérodermie cutanée proximale (modification sclérodermique de la peau qui est tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet, touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs) (remontant par définition au-dessus des articulations métacarpophalangiennes)

**Critères mineurs**

Sclérodactylie

Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale

Fibrose pulmonaire des bases

*Le diagnostic de ScS peut être porté si le patient a 1 critère majeur ou 2 critères mineurs*

Les critères de cette classification sont très spécifiques mais manquent de sensibilité. LeRoy et al. ont individualisé 2 principales formes, les ScS diffuses observées chez environ 40 % des patients, au cours desquelles l'atteinte cutanée intéresse la partie proximale des membres et/ou le tronc, et les ScS limitées au cours desquelles l'atteinte cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux. Le syndrome CREST, qui associe calcinose, phénomène de Raynaud, atteinte oesophagienne, sclérodactylie, télangiectasies, avec anticorps anticentromère est une forme de ScS cutanée limitée.

## **2) Epidémiologie**

La 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). Les patients atteints de ScS sont à haut risque d'HTAP. Si les données de prévalence peuvent varier dans la littérature, en se basant sur le cathétérisme cardiaque droit pour confirmer le diagnostic, la prévalence réelle de l'HTAP au cours de la ScS est de l'ordre de 8 à 12 % (Hachulla. Arthritis Rheum 2005 ; Mukerjee D. Ann Rheum Dis 2003). L'incidence de l'HTAP évaluée récemment dans un échantillon de la population française atteinte de ScS est de l'ordre de 0,61 pour 100 patient-années (Hachulla. Arthritis Rheum 2009). Jusqu'ici l'HTAP était considérée comme une complication tardive des formes limitées de ScS. Nous avons récemment montré que dans 55% des cas l'HTAP survenait dans les 5 années qui suivent le 1<sup>er</sup> symptôme hors phénomène de Raynaud (Hachulla E. Chest 2009). Les formes diffuses de ScS représentent environ un quart des patients sclérodermiques atteints d'HTAP, ce qui correspond à la répartition habituelle observée en France entre les formes diffuses et les formes limitées de la maladie (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). Ainsi, l'HTAP survient aussi bien chez les patients ayant une forme limitée que diffuse et autant tardivement que précocement au cours de l'histoire naturelle de la ScS.

## **3) Physiopathologie**

Des facteurs environnementaux peuvent intervenir dans le déclenchement de la ScS, notamment l'exposition à la silice et aux solvants organiques. Ils doivent être recherchés

systématiquement afin de supprimer l'exposition au risque s'il est toujours présent et pour l'exposition à la silice faire une déclaration de maladie professionnelle.

La physiopathologie de la ScS n'est pas parfaitement connue. On sait qu'il existe une production excessive de matrice extracellulaire sous la dépendance de facteurs de croissance (Servettaz A, Presse Med 2006). Le Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) est le facteur de croissance clé de la phase précoce de la ScS, le CTGF (connective tissue growth factor) jouant le rôle principal en phase plus tardive de la maladie. Parmi les cytokines libérées, l'IL17 et le TNF $\alpha$  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.

Trois mécanismes s'associent pour augmenter les résistances vasculaires pulmonaires au cours de l'HTAP associée à la ScS : la vaso-constriction, le remodelage vasculaire pulmonaire, et les phénomènes de thrombose in situ. La composante inflammatoire ne doit pas être sous-estimée. Des infiltrats de cellules inflammatoires mononucléées jouent sans doute un rôle important dans la prolifération endothéliale ou de cellules musculaires lisses et de fibroblastes exubérante par le biais notamment de cytokine ou des chémokines. Les cellules endothéliales artérielles pulmonaires ont un phénotype anormal, et libèrent en excès des médiateurs vasoconstricteurs telle l'endothéline 1 alors qu'il existe un défaut de production des substances vasodilatatrices, tel le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline. Les cellules musculaires lisses prolifèrent et se contractent anormalement (rôle des canaux potassiques). Le remodelage vasculaire pulmonaire entraîne une obstruction progressive de la lumière des artères pulmonaires. Cette angiogenèse aberrante entraîne le développement de lésions plexiformes, sous la dépendance directe de différents facteurs de croissance, notamment le VEGF, le PDGF, ou le TGF $\beta$ . Histologiquement, cette artériopathie pulmonaire est très similaire à celle observée dans l'HTAP idiopathique. L'atteinte microvasculaire pulmonaire ne se limite en réalité pas aux artérioles mais s'étend volontiers vers le capillaire et la veinule aboutissant parfois à de véritables maladies veino-occlusives (Dorfmueller P. Hum Pathol, 2007).

#### **4) Dépistage et diagnostic**

##### **Clinique**

Sur le plan clinique, la fatigue peut être un signe précoce mais non spécifique. La dyspnée à l'effort est le symptôme majeur mais malgré la vigilance et les recommandations de

dépistage, le retard diagnostique reste important, puisque environ 75 à 85 % des patients sont en classe fonctionnelle NYHA III ou IV au moment du diagnostic. Les autres signes cliniques sont plus des signes de gravité, comme la présence de douleurs thoraciques angineuses, les lipothymies et les syncopes ainsi que les hémoptysies ou encore la dysphonie (syndrome d'Ortner). L'auscultation pulmonaire peut révéler un souffle systolique d'insuffisance tricuspидienne fonctionnelle, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire ou un éclat du B2 au foyer pulmonaire. Les signes d'insuffisance cardiaque droite doivent être recherchés minutieusement. Ils sont un indice de sévérité.

### Echocardiographie

C'est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP. Les dernières recommandations de l'ESC/ERS sont de réaliser une échocardiographie annuelle chez tous patients sclérodermiques symptomatiques. Bien qu'il soit rare qu'il n'y ait pas d'essoufflement en cas d'HTAP, nous maintenons la recommandation de dépister annuellement tous les patients atteints de ScS selon un algorithme que nous avons établi et validé (Figure 3).

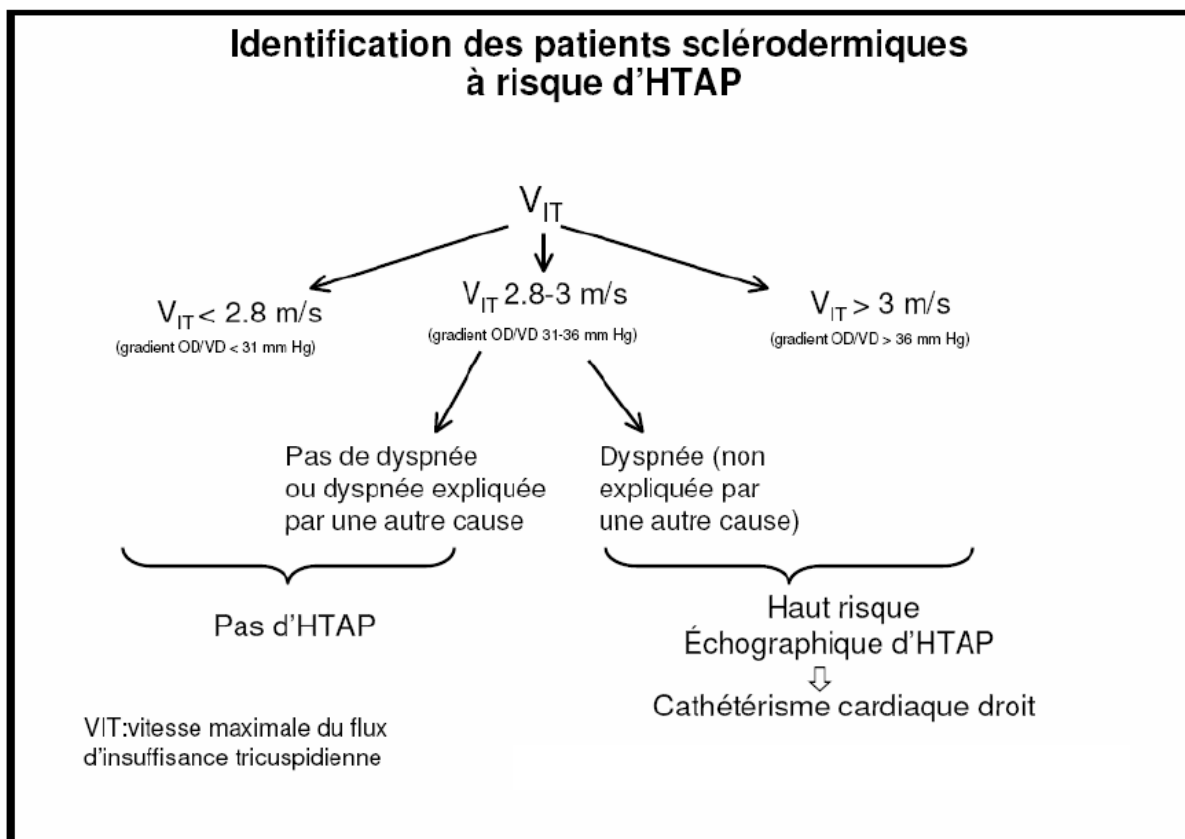


Figure 3 : Algorithme de dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique (Hachulla E Arthritis Rheum 2009) (VIT : Vitesse maximale de fuite tricuspидienne)

### **Biologie**

L'intérêt du dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou du pro-BNP pour le dépistage des patients sclérodermiques reste à déterminer mais son dosage répété pourrait en cas d'élévation sélectionner une population à risque (Allanore Y. Arthritis Rheum 2008). Observer chez un patient sclérodermique une élévation du NT-proBNP multiplie par près de 10 le risque de découverte ultérieure d'une HTAP. L'intégration de ce paramètre dans l'algorithme de dépistage doit être évaluée.

### **Mesure de la DLCO**

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent être aussi un outil de dépistage de l'HTAP. Les patients ayant une 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).

### **Cathétérisme cardiaque**

Le cathétérisme cardiaque droit permet d'affirmer le diagnostic d'HTAP, en mesurant précisément la pression artérielle pulmonaire moyenne. Il permet également de préciser le mécanisme pré- ou post-capillaire de l'hypertension pulmonaire qui peut avoir échappé à l'échographie cardiaque. La dysfonction diastolique du ventricule gauche est en effet fréquente au cours de la ScS, touchant près de 20 % des patients (De Groote P. Ann Rheum Dis 2008). Nous avons d'ailleurs démontré qu'en appliquant l'algorithme de dépistage basé sur la dyspnée et l'échocardiographie l'incidence de l'hypertension pulmonaire post-capillaire était identique à l'incidence de l'HTAP (0,61 pour 100 patient-années) (Hachulla E. Arthritis Rheum 2009). Nous recommandons d'ailleurs de réaliser de manière systématique au cours du cathétérisme cardiaque droit soit un test à l'effort, soit un test de charge hydrique dans les cas dans les cas où la PAPm est retrouvée modérément élevée (entre 25 à 30 mmHg) pour démasquer toute composante post-capillaire (Hachulla E. Arthritis Rheum 2009). Le cathétérisme cardiaque permet également 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 (de l'ordre de 1%).

## **5) L'HTAP de la sclérodermie est parfois multifactorielle**

### **Maladie veino-occlusive**

La maladie veino-occlusive est une complication qui paraissait jusqu'ici plutôt rare au cours de la SSc (Johnson SR. J Rheumatol 2006). Cette atteinte vasculaire pulmonaire est en fait certainement sous-estimée au cours de la ScS. Ainsi, les analyses histologiques démontrent une atteinte veineuse pulmonaire dans plus de la moitié des cas (Dorfmueller P. Hum Pathol 2007). Il est vraisemblable 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. L'obstruction veineuse pulmonaire va progressivement être à l'origine d'un oedème pulmonaire hydrostatique donnant un tableau de défaillance cardiaque avec signe d'oedème pulmonaire radiologique mais sans signe échographique de défaillance ventriculaire gauche.

### **Hypertension pulmonaire sur pneumopathie infiltrante diffuse**

Plus d'un patient sur deux développe au cours de la ScS une pneumopathie infiltrante diffuse. Elle est volontiers 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). Dans cette situation, la PAPm au cathétérisme cardiaque droit est habituellement inférieure à 35 mmHG et l'index cardiaque est habituellement normal sauf cardiomyopathie associée. Dans cette situation, les volumes pulmonaires sont habituellement inférieurs à 50 % de la théorique (Steen V. Ann Rheum Dis 2003). Chez un patient ayant une pneumopathie infiltrante diffuse avec réduction significative des volumes pulmonaires, chez qui le cathétérisme cardiaque droit permet de retrouver une hypertension pulmonaire avec une PAPm > 35 mmHG, on peut considérer alors l'hypertension pulmonaire comme « disproportionnée » et se pose alors la question d'une authentique HTAP associée à la pneumopathie infiltrante diffuse.

## **6) Traitement**

### **• Eviction des facteurs de risque**

Certaines ScS peuvent être induites par des agents toxiques (silice et solvants essentiellement). La suppression d'un facteur inducteur lorsqu'il est retrouvé peut amener une stabilisation de la ScS, parfois une régression. Cela n'est en général pas le cas dans les formes induites par la silice. Les mineurs de fond n'ont bien entendu pas l'exclusivité de ce syndrome qui, actuellement, donne lieu à indemnisation au titre des maladies professionnelles.

### **• Traitements spécifiques**



Contrairement à certaines HTAP associées au lupus érythémateux systémique ou aux connectivites mixtes, le cyclophosphamide et les corticoïdes n'apportent pas de bénéfice dans l'HTAP associée à la SSc. Le traitement repose sur l'association de mesures générales, du traitement conventionnel et chez les patients en classe fonctionnelle NYHA II, III ou IV de 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). Les mesures générales et les traitements conventionnels ne sont pas différents des HTAP idiopathiques (Cf chapitre correspondant) mais il faut garder à l'esprit qu'une maladie veino-occlusive peut être associée avec un risque élevé d'œdème pulmonaire lors de la mise en route de prostacycline ou de tout autre vasodilatateur pulmonaire. D'autre part, en cas de pneumopathie infiltrante diffuse avec réduction des volumes pulmonaires (en pratique si la capacité vitale forcée est < 70 %), il faut savoir discerner l'HTAP de l'hypertension pulmonaire hypoxique sur pneumopathie infiltrante diffuse qui relève plus d'un traitement par oxygène sauf si l'HTAP est « disproportionnée » (cf chapitre correspondant).

En conclusion, l'HTAP associée à la sclérodermie reste une complication sérieuse de la ScS. Afin d'espérer améliorer son pronostic, il y a deux principales méthodes qu'il faut associer:

- Améliorer le diagnostic à un stade précoce de la maladie. Nous avons de bonnes raisons de penser que l'amélioration de la survie des patients diagnostiqués en classe fonctionnelle NYHA II n'est pas uniquement un biais lié à l'avance au diagnostic mais bien lié à une meilleure prise en charge. Améliorer le diagnostic de l'HTAP à un stade précoce sous-entend appliquer les recommandations internationale de dépistage de l'HTAP de manière annuelle chez tout patient atteint de ScS. Ce dépistage doit reposer sur la clinique, l'échocardiographie, la mesure de la DLCO et vraisemblablement la surveillance régulière du taux de BNP ou de NT-proBNP.
- Evaluer le bénéfice des traitements combinés mis en première ligne dès le diagnostic d'HTAP établi.

Seules des études randomisées permettront de confirmer que cette stratégie thérapeutique peut être bénéfique sur le pronostic.