



# HTAP et Sclérodermie

Réunion Société de Rhumatologie de l'Ouest  
Plouider le 28 septembre 2013  
Christophe Gut Gobert  
Département de Pneumologie et Médecine Interne  
CHRU La Cavale Blanche  
Brest

# Définition

Definition	Characteristics	Clinical group(s) <sup>b</sup>
Pulmonary hypertension (PH)	Mean PAP $\geq 25$ mmHg	All
Pre-capillary PH	Mean PAP $\geq 25$ mmHg PWP $\leq 15$ mmHg CO normal or reduced <sup>c</sup>	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

- RVP  $>3$  UI Wood
- RVP  $> 1,5$  UI Wood en cas d'hyperdébit (hémoglobinopathies, shunts, HTP)
- Cas particulier des HTP du groupe 2

# Les différents types d'HTP au cours de la SSc

## 1. Hypertension artérielle pulmonaire

- 1.1. HTAP idiopathique
- 1.2. Héritable
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK1, endogline
  - 1.2.3. Inconnu
- 1.3. Drogues et toxiques
- 1.4. associée à:
  - 1.4.1. connectivite
  - 1.4.2. infection VIH
  - 1.4.3. hypertension portale
  - 1.4.4. cardiopathie congénitale
  - 1.4.5. schistosomiase
  - 1.4.6. anémie hémolytique chronique
- 1.5. HTP persistante du nouveau-né

## 1'. MVO et HCP

## 2. HTP associée à une cardiopathie gauche

- 2.1. Dysfonction systolique
- 2.2. Dysfonction diastolique
- 2.3. pathologies valvulaires

## 3. HTP secondaire à une maladie respiratoire

- 3.1. DPCC
- 3.2. Pathologie interstitielle
- 3.3. autres pathologies obstructives ou restrictives
- 3.4. SAS
- 3.5. Hypoventilation alvéolaire
- 3.6. HTP d'altitude
- 3.7. anomalies du développement

## 4. HTP postembolique

## 5. Autres

- 5.1. maladies hématologiques: syndrome myeloprolifératif, splenectomie.
- 5.2. Sarcoidose, HX, LAM, neurofibromatose
- 5.3. maladies métaboliques: maladie de Gaucher, dysthyroïdie
- 5.4. obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique, dialyse

# Pourquoi dépister l'HTAP dans la SSc?

**Table 2.** Estimated incidence of pulmonary hypertension during the 3-year followup period\*

	Estimated incidence (no. of cases per 100 patient-years)	95% CI
All forms of pulmonary hypertension	1.37	0.74–2.00
Pulmonary arterial hypertension	0.61	0.26–1.20
Among patients with lcSSc	0.40	0.11–1.03
Among patients with dcSSc	1.25	0.34–3.20
Postcapillary pulmonary hypertension	0.61	0.26–1.20
Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis	0.15	0.02–0.55

\* 95% CI = 95% confidence interval; lcSSc = limited cutaneous systemic sclerosis; dcSSc = diffuse cutaneous systemic sclerosis.

# Pourquoi dépister l'HTAP dans la SSc?

Table 1. Clinical and hemodynamic data at the time of diagnosis of pulmonary arterial hypertension

	All cases	Incident cases	Prevalent cases
<b>Disease subtype (%)</b>			
Idiopathic (n=264)	39.2	40.5	38.9
Familial (n=26)	3.0	2.5	4.2
<b>Connective tissue diseases (n=103)</b>	<b>15.3</b>	<b>18.2</b>	<b>14.6</b>
Congenital heart diseases (n=76)	11.3	4.1	12.8
Portal hypertension (n=70)	10.4	14.9	9.4
Anorexigens (n=64)	9.5	3.3	10.8
HIV infection (n=42)	6.2	9.9	5.4
2 co-existing risk factors (n=29)	4.3	6.6	3.8

Data expressed as mean  $\pm$  SD, and range for age

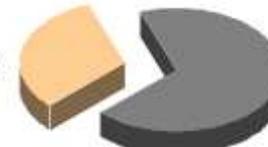
HIV: human immunodeficiency virus; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; n=number of cases; NY: New York Heart Association; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; PVRi: pulmonary vascular resistance in right atrial pressure; SvO<sub>2</sub>: venous oxygen saturation

\*comparisons are for incident versus prevalent cases of pulmonary arterial hypertension

- SLE: 15%
- SSc: 76%

- Other: ~ 10%
  - MCTD
  - Sjögren's syndrome
  - Polymyositis
  - (Rheumatoid arthritis)

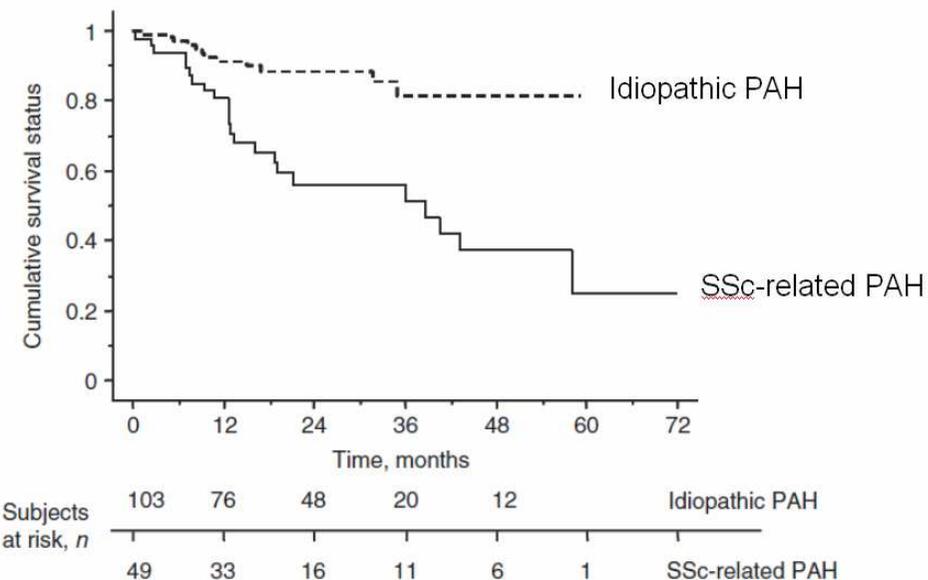
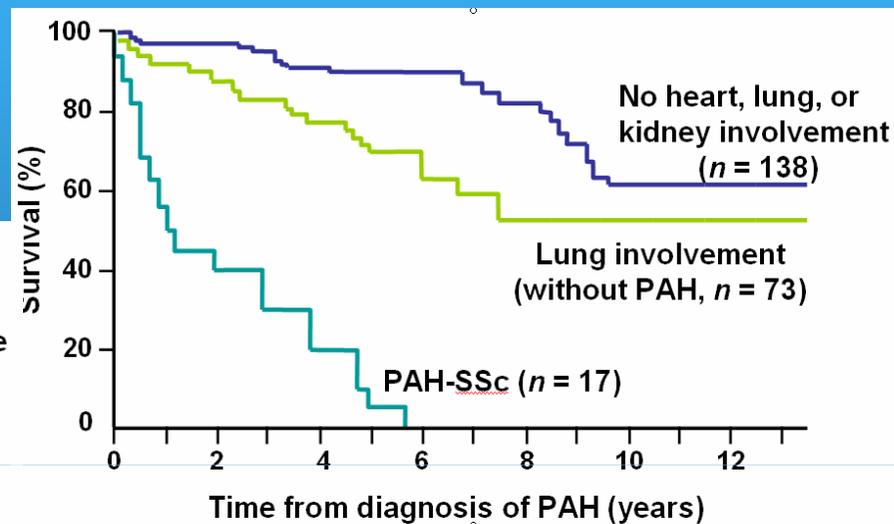
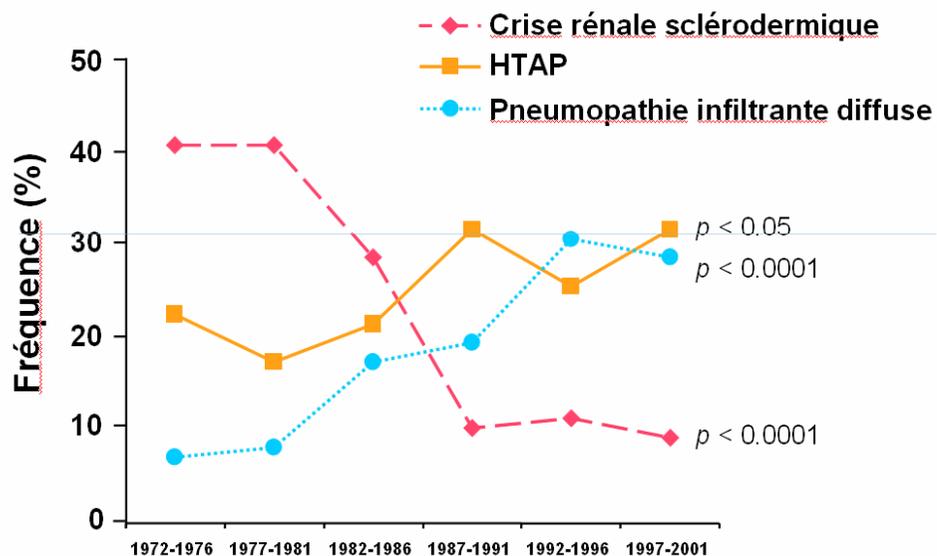
Diffuse 33% Limited 67%



# Pourquoi dépister l' HTAP dans la SSc?

Ref	Methodology	Diagnosis	PAH prevalence
Mukerjee 2003 UK	n=722, monocenter Prospective 1998- 2002	RHC	12%
Hachulla 2005 France	599, multicenter Prospective, transsectionnal	RHC	8%
Phung 2009 Australia	184, monocenter Prospective, transsectionnal	RHC	13%

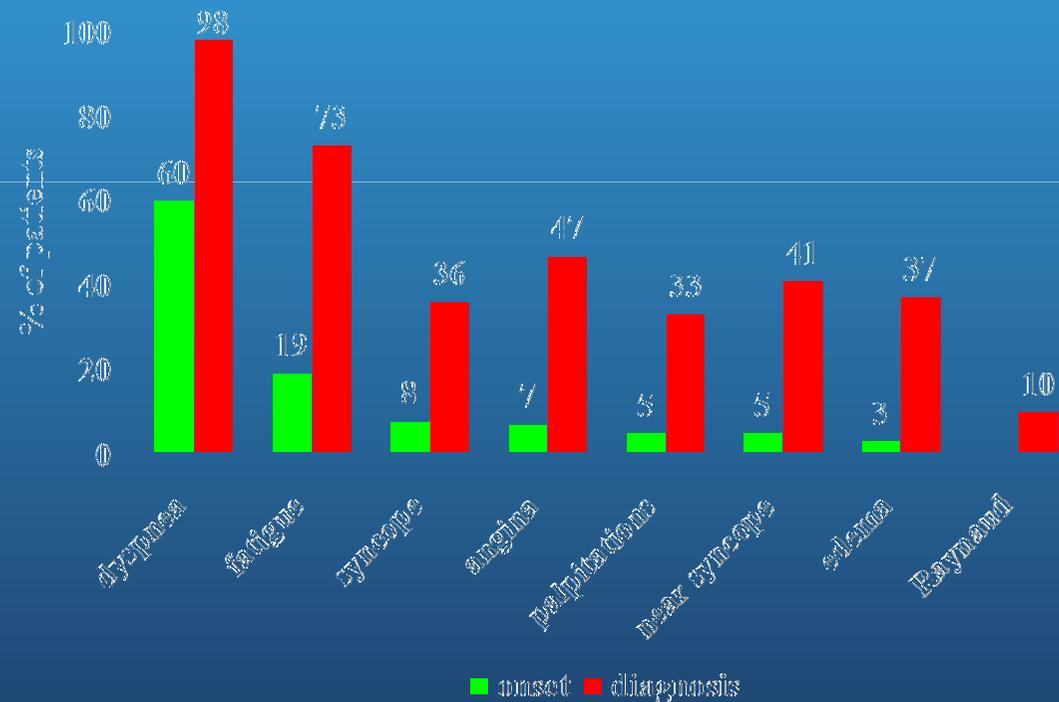
# Pourquoi dépister l'HTAP dans la SSc?



Koh, Br J Rheumatol 1996  
 Steen, Ann Rheum Dis 2007  
 Launay, Rheumatology 2010

# Modalités du dépistage

- Population:
  - tous les patients atteints de SSc
  - Tous les patients atteints de connectivites mixtes symptomatiques
- Fréquence des tests non invasifs
  - Tous les ans ETT, EFR et DLCO
  - En cas d'apparition de symptômes: ETT, EFR et DLCO, BNP



NIH registry: Rich, Ann Intern Med 1987  
ERS/ ECS Guidelines 2009  
Khanna, Arthritis Rheum 2013

# Modalités du dépistage

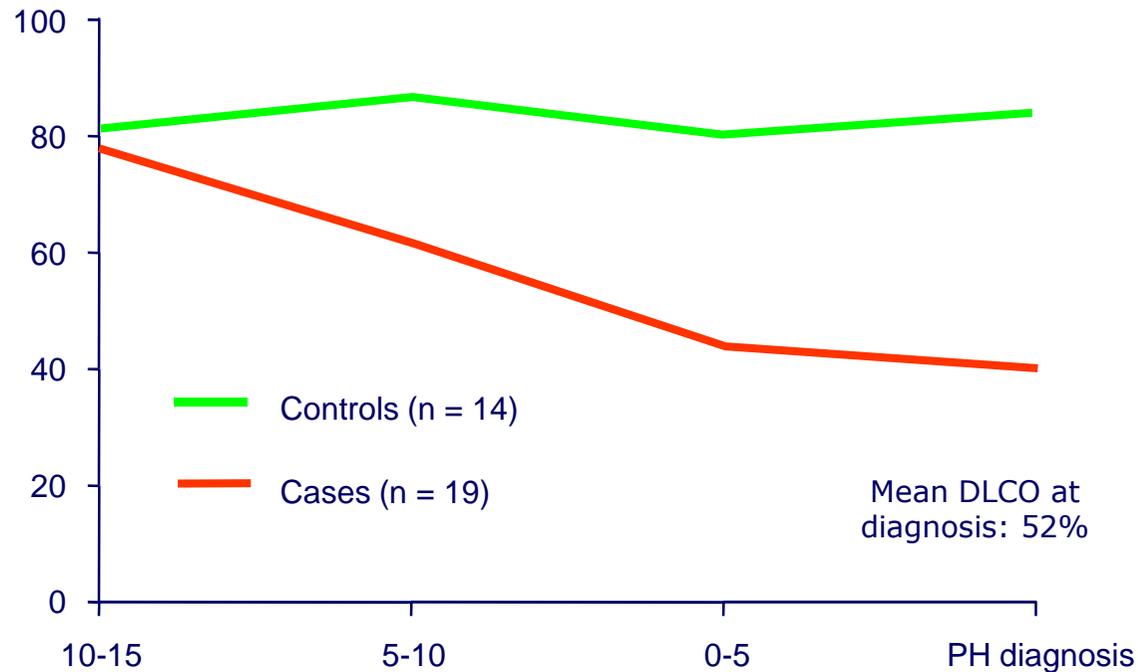
## Initial screening evaluation in patients with SSc and scleroderma-spectrum disorders

- ▶ PFT with diffusion capacity carbon monoxide (DLCO) (**High quality**)
- ▶ Transthoracic echocardiogram (TTE) (**High quality**)
- ▶ NT- Pro BNP (**Moderate quality**)
- ▶ DETECT algorithm if DLCO% < 60% and >3 years disease duration (**Moderate quality**)

# Modalités du dépistage

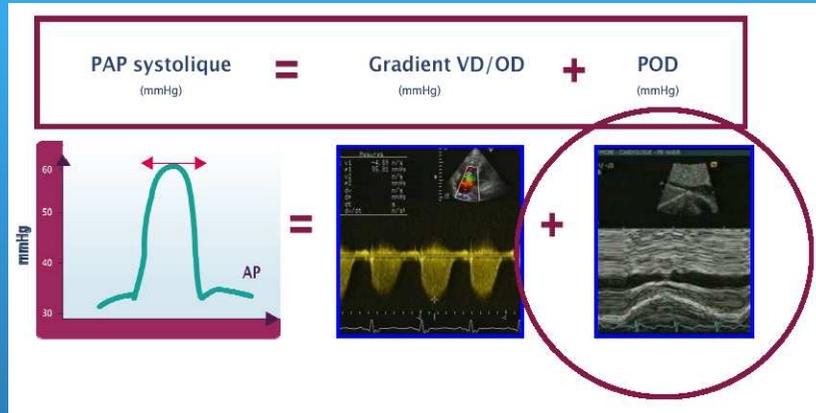
Table 2. Results of univariate and multivariate analyses of candidate predictors of PAH, by model analyzed\*

Model, variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)
<b>Main model</b>				
DLco/VA <70%	0.0043	21.3 (2.5–181.3)	0.014	18.81 (1.7–206.8)
High NT-proBNP	0.0048	10.1 (1.96–51.72)	0.053	6.35 (0.94–82.8)
Systolic PAP >40 mm Hg	0.0078	1.08 (1.63–30.87)	0.54	0.40 (0.02–7.79)
ESR >28 mm/hour	0.015	5.6 (1.35–23.01)	0.15	6.19 (0.49–76.9)



Steen, Arthritis Rheum 2003  
Allanore, Arthritis Rheum 2008

# Modalités du dépistage



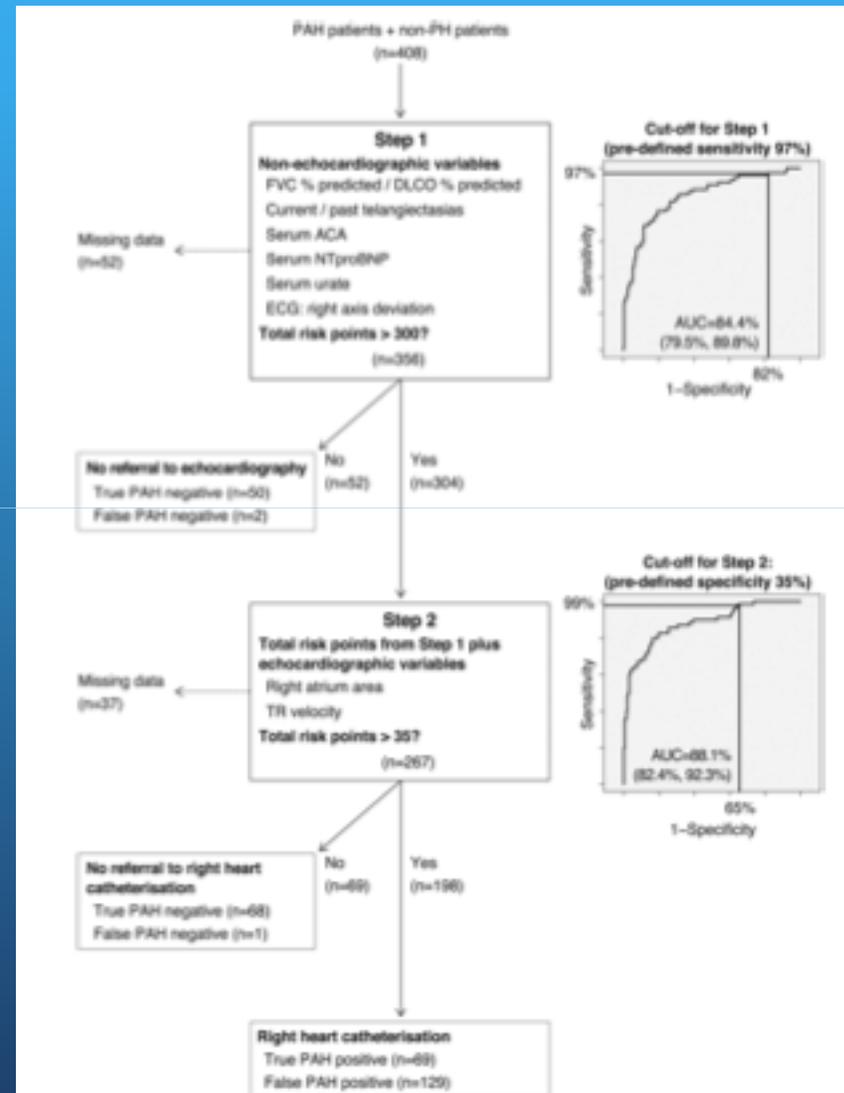
Veine cave inférieure	Variations respiratoires	Estimation POD
Petite (< 1,5 cm)	Vidange complète en inspiration	5 mmHg
Normale (1,5 -2,5 cm)	Vidange > 50 %	10 mmHg
Normale (1,5 -2,5 cm)	Vidange < 50 %	15 mmHg
Dilatée (> 2,5 cm)	Vidange < 50 %	20 mmHg
VCI et VSH dilatées	Pas de variation	> 20 mmHg

- mesure de la PAP moyenne au KT, estimation de la PAP systolique à l'écho
- qualité de l'enregistrement échographique, expérience de l'opérateur
- erreurs d'estimation de la POD
- définition d'un seuil de Vmax de l'IT ?
- insuffisance tricuspидienne sévère: flux laminaire
- sténose pulmonaire associée
- non simultanéité de l'écho et du cathétérisme

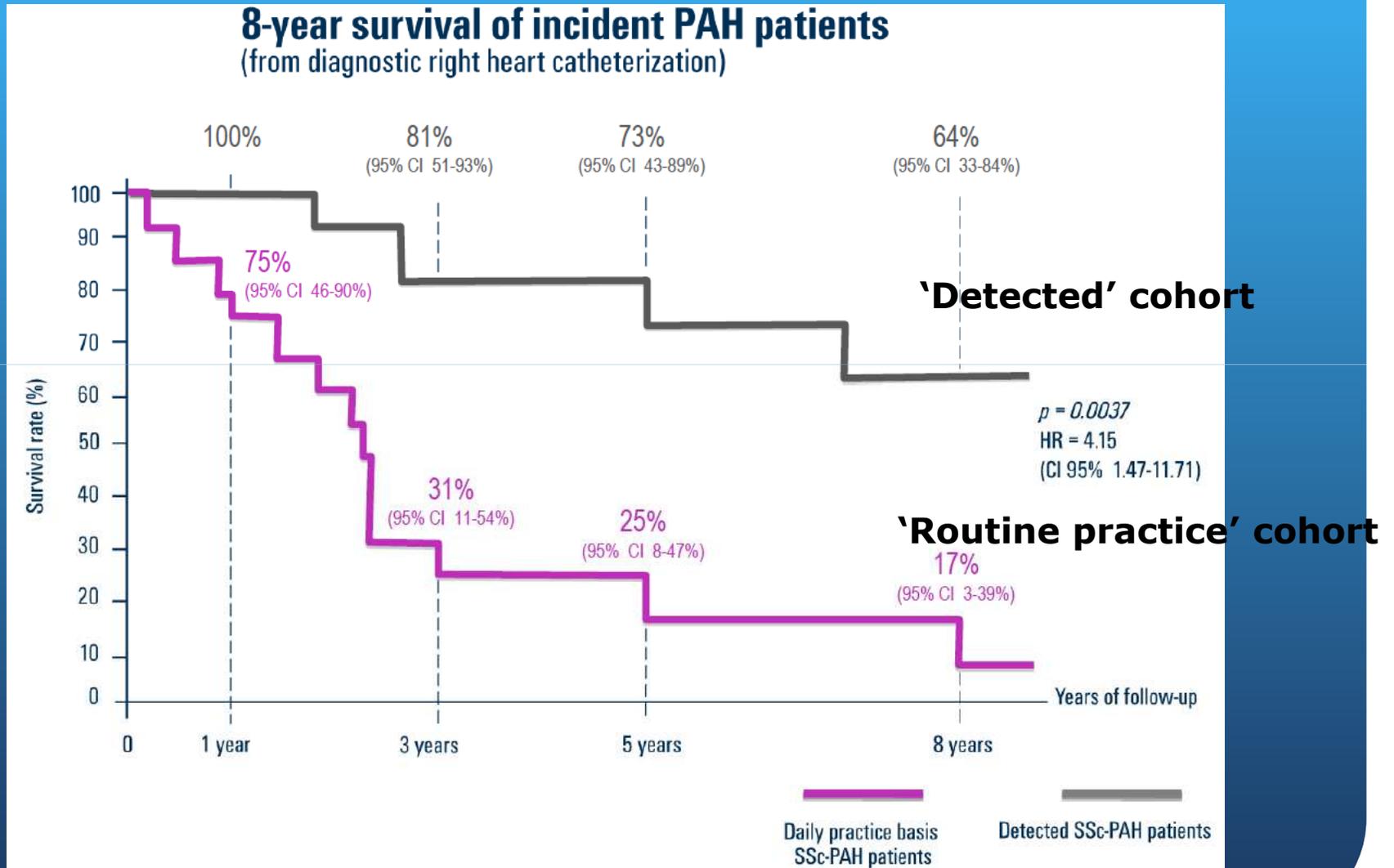
# Modalités du dépistage

**Table 2: Recommendations for right heart catheterization for SSc and scleroderma-spectrum disorder**

		Signs or symptoms* required for RHC	Quality of Evidence
TTE	TR velocity		
	• 2.5-2.8 m/s	Yes	High
	• > 2.8 m/s	No	High
	Right atrial ( RA major dimension >53 mm) or right ventricular enlargement ( Mid cavity RV dimension > 35 mm), irrespective of TR velocity	No	High
PFTs	FVC/DLCO ratio > 1.6 and/or DLCO <60%**	Yes	High
	FVC/DLCO ratio >1.6 and/or DLCO<60% and NT-Pro BNP >2 times upper limit of normal**	No	High
Composite measure	Meets DETECT algorithm in patients with DLCO< 60% and disease duration of > 3 years	No	Moderate



# Intérêt du dépistage

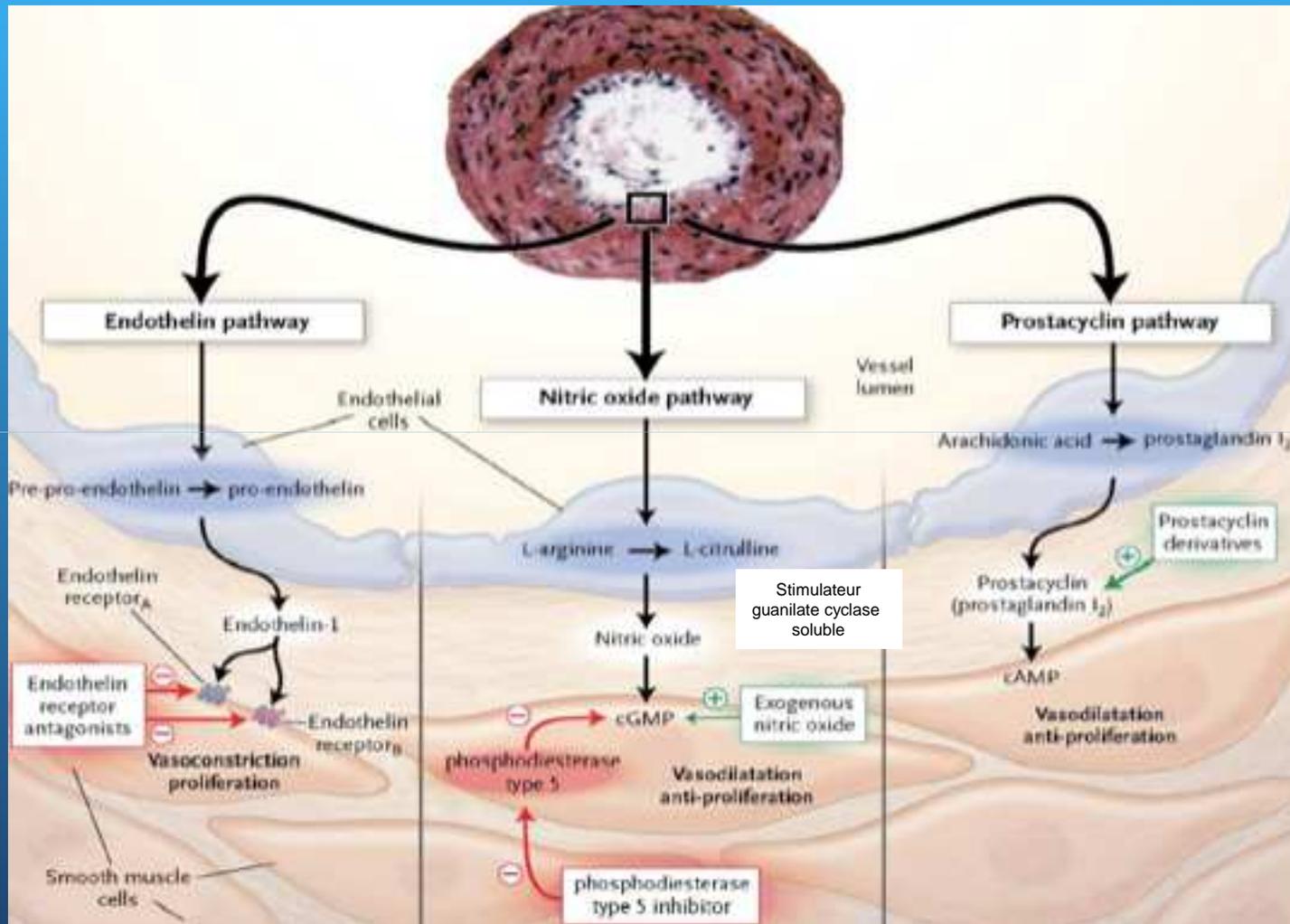




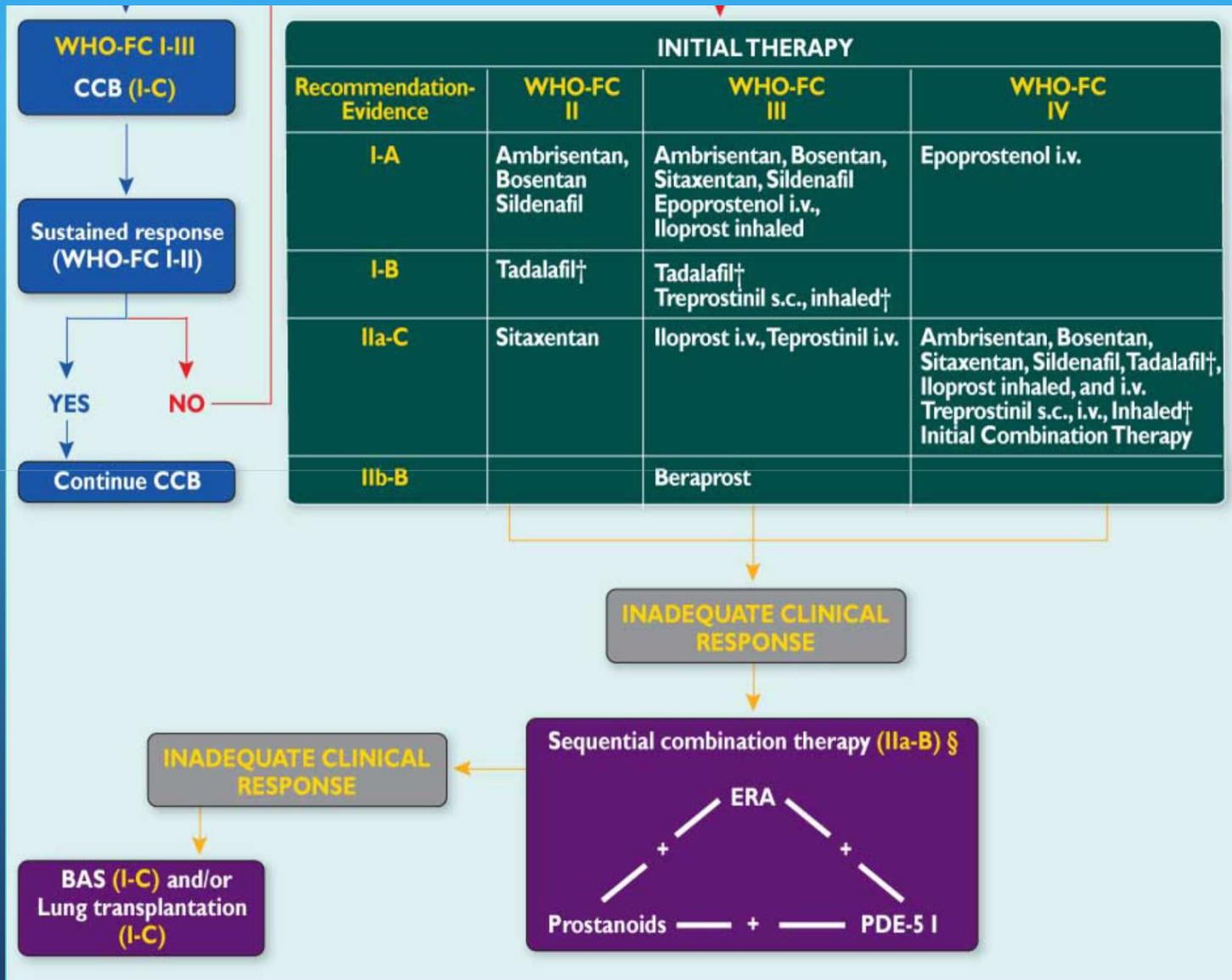
# Modalités thérapeutiques

- Calqué sur le traitement de l'HTAP idiopathique
  - HTAP idiopathiques et associées aux connectivites dans la plupart des essais contrôlés
  - Réunions d'experts internationaux (5<sup>th</sup> WSPAH) & recommandations de sociétés savantes (ACCP, ESC/ERS Guidelines)
- Probablement plus complexe...
  - Efficacité réelle des traitements « spécifiques » de l'HTAP ?
  - Place des traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs ?
  - Place de la transplantation pulmonaire ?

# Modalités thérapeutiques



# Modalités thérapeutiques



Determinants of Prognosis	Better Prognosis	Grey Zone	Worse Prognosis
Clinical evidence of RV failure	No		Yes
Rate of Progression	Slow		Rapid
Syncope	No		Yes
WHO-FC	I, II		IV
6MWT	Longer (> 500 m)		Shorter (< 300 m)
CPET	Peak VO <sub>2</sub> > 15		Peak VO <sub>2</sub> < 12
BNP/NT-proBNP plasma levels	Normal or near-normal		Very elevated and rising
Echocardiographic findings	No pericardial effusion TAPSE > 2.0 cm		Pericardial effusion TAPSE < 1,5 cm
Haemodynamics	RAP < 8 mmHg and CI ≥ 2.5L/min/m <sup>2</sup>		RAP > 15 mmHg or CI ≤ 2.0 L/min/m <sup>2</sup>
<b>Patient status</b>	<b>Stable and satisfactory</b>	<b>Stable and not satisfactory</b>	<b>Unstable and deteriorating</b>
<b>Treatment</b>	<b>No change</b>	<b>Escalation</b>	

# Take home message

- Forte prévalence de l'HTAP dans la sclérodermie:10%
- Pronostic vital catastrophique en cas d'atteinte respiratoire
- Le diagnostic de l'HTAP en CF I et II:
  - objectif majeur
  - Intérêt dans la survie au long cours
- Les outils importants
  - ETT, DLCO, BNP
  - Le KT D