

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 105

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de médecine interne

par

Louis JOURNEAU
né le 24 novembre 1987 à Paris XII^e

Présentée et soutenue publiquement le 9 mai 2017

**Hypertension pulmonaire pré-capillaire associée aux
connectivites : étude monocentrique de 40 patients
diagnostiqués entre 2003 et 2015.**

Président : Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Christian AGARD

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et de m'avoir transmis votre passion de la clinique. Vous m'avez donné envie de faire de la médecine interne. Merci également pour votre bienveillance à l'égard de votre équipe, et en particulier de vos internes.

A Monsieur le Professeur Christian Agard,

Merci d'avoir guidé mes premiers pas d'interne sur le chemin de la médecine interne, et de m'avoir toujours soutenu depuis. Merci de m'avoir fait découvrir le vaste monde de l'hypertension pulmonaire en dirigeant ce travail, qui m'a ainsi ouvert les yeux sur un pan méconnu de l'histoire naturelle des connectivités.

A Madame le Docteur Delphine Horeau-Langlard,

Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse et pour votre implication dans la prise en charge des patients atteints d'hypertension pulmonaire au CHU de Nantes.

A Monsieur le Professeur Marc-Antoine Pistorius,

Merci pour votre gentillesse et pour votre enseignement quotidien. Votre finesse du sens clinique a confirmé mon intuition que médecine interne et médecine vasculaire sont des disciplines-sœur, à l'opposé de la caricature « médecine vasculaire = EchoDoppler ».

A Monsieur le Docteur Jérôme Connault,

Merci pour ton amitié et ton soutien dans la voie de la médecine vasculaire, que tu m'as fait découvrir et donné envie d'emprunter.

Au Centre Laënnec (Paris) et tous les amis – et désormais confrères – que j'y ai rencontrés,

Merci d'avoir constitué ma deuxième famille pendant les six premières années d'études de médecine.

A l'ensemble de ma famille, et en particulier mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenu dans cette longue et laborieuse voie de la médecine.

A ma femme, Claire,

Qui ensoleille chaque jour davantage le monde dans lequel je vis.

LISTE DES ABBREVIATIONS

| | |
|-----------|--|
| ALAT | Alanine amino-transferase |
| ARE | Antagoniste des récepteurs de l'endothéline |
| ASAT | Aspartate amino-transferase |
| AVK | Anti-vitamine K |
| BPCO | Bronchopneumopathie chronique obstructive |
| CPT | Capacité pulmonaire totale |
| CVF | Capacité vitale fonctionnelle |
| DC | Débit cardiaque |
| DCI | Dénomination commune internationale |
| DLCO | Diffusion libre du monoxyde de carbone |
| DLCOc | Diffusion libre du monoxyde de carbone corrigée par la valeur de l'hémoglobine |
| EFR | Explorations fonctionnelles respiratoires |
| ETT | Echocardiographie transthoracique |
| HTAP | Hypertension artérielle pulmonaire (HTP groupe 1) |
| HTP | Hypertension pulmonaire (terme générique) |
| HTP3 | Hypertension pulmonaire du groupe 3 |
| IC | Index cardiaque |
| IPDE-5 | Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 |
| LES | Lupus erythémateux systémique |
| MMF | Mycophénolate mofetil |
| MVOP | Maladie veino-occlusive pulmonaire |
| NO | Monoxyde d'azote |
| NT-proBNP | N-terminal pro-B type natriuretic peptide |
| NYHA | New York Heart Association (échelle de classification de la dyspnée) |
| OLD | Oxygénothérapie longue durée |
| OMI | Œdème des membres inférieurs |
| PaCO2 | Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone |
| PaO2 | Pression partielle artérielle en dioxygène |
| PAP0 | Pression artérielle pulmonaire d'occlusion |
| PAPs/d/m | Pression artérielle pulmonaire systolique / diastolique / moyenne |
| PGI2 | Prostacycline |
| PID | Pneumopathie interstitielle diffuse |
| PINS | Pneumopathie interstitielle non spécifique |
| PR | Polyarthrite rhumatoïde |
| RCP | Réunion de concertation pluridisciplinaire |
| RGO | Reflux gastro-oesophagien |
| RVP | Résistances vasculaires pulmonaires |
| SAS | Syndrome des antisynthétases |
| ScS | Sclérodémie systémique |
| SGS | Syndrome de Goujerot-Sjögren |
| T6M | Test de marche de 6 minutes |
| TDM | Tomodensitométrie |
| VIT | Vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspидienne |
| VSx | Visite de suivi x (1, 2, 3, etc) |

TABLE DES MATIERES

| | | |
|------|--|----|
| 1. | Introduction..... | 4 |
| 1.1. | Généralités sur l'hypertension pulmonaire (HTP)..... | 4 |
| 1.2. | Etiologies, anatomopathologie et physiopathologie de l'HTP. | 5 |
| 1.3. | Epidémiologie de l'HTP des connectivites..... | 12 |
| 1.4. | Diagnostic de l'HTP..... | 14 |
| 1.5. | Pronostic de l'HTP des connectivites | 16 |
| 1.6. | Dépistage de l'HTP des connectivites..... | 18 |
| 1.7. | Traitement de l'HTP..... | 18 |
| 1.8. | Zones d'ombre sur l'HTP associée aux connectivites..... | 22 |
| 1.9. | Objectifs de l'étude | 23 |
| 2. | Patients et méthodes | 23 |
| 3. | Résultats..... | 25 |
| 3.1. | Sélection des patients | 25 |
| 3.2. | Comparaison HTAP et HTP du groupe 3..... | 29 |
| 3.3. | Description des patients au diagnostic d'hypertension pulmonaire | 31 |
| 3.4. | Evolution..... | 42 |
| 3.5. | Mortalité..... | 49 |
| 4. | Discussion | 54 |
| 4.1. | Rappel des principaux résultats. | 54 |
| 4.2. | Sélection des patients et classification HTAP vs. HTP3 | 55 |
| 4.3. | Phénotype clinique de la connectivite | 57 |
| 4.4. | Phénotype de l'HTP au diagnostic..... | 60 |
| 4.5. | Traitements de l'HTP | 60 |
| 4.6. | Evolution..... | 62 |
| 4.7. | Mortalité..... | 63 |
| 4.8. | Forces et limites de notre étude | 65 |
| 5. | Conclusion | 66 |
| 6. | Bibliographie..... | 68 |

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités sur l'hypertension pulmonaire (HTP)

L'hypertension pulmonaire (HTP) correspond à une situation hémodynamique d'hyperpression dans le réseau artériel et artériolaire pulmonaire, pouvant retentir sur le cœur droit et générer une insuffisance ventriculaire droite fatale. Elle est la conséquence d'anomalies histologiques et fonctionnelles qui concernent essentiellement les artères pulmonaires de petit calibre, les artéioles pulmonaires, et parfois les capillaires et les veinules post-capillaires.

La définition de l'HTP a progressivement évolué au fur et à mesure des symposia mondiaux qui ont été consacrés à ce sujet (Genève 1973, Evian 1998, Venise 2003, Dana Point 2008, Nice 2013). A l'heure actuelle, selon les recommandations issues du 5^e symposium (Nice2013), l'HTP se définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg, associée à des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 unités Wood, mesurées lors d'un cathétérisme cardiaque droit au repos (Hoeper *et al.* 2013).

Dans la plupart des cas, l'HTP correspond à une situation hémodynamique préoccupante, à risque d'aggravation progressive, générant une insuffisance cardiaque droite, avec un risque important de bas débit cardiaque et de décès. De nombreuses circonstances peuvent conduire à une HTP, une des plus fréquentes étant l'insuffisance cardiaque gauche dans le cadre d'une insuffisance cardiaque globale. Comme nous le verrons plus loin, une hypertension pulmonaire vient parfois compliquer l'évolution d'une connectivite, notamment la sclérodémie systémique.

La réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit est essentielle pour le diagnostic et la caractérisation précise de toute HTP. Le positionnement de la sonde placée à l'extrémité du cathéter permet l'analyse de nombreux paramètres hémodynamiques du cœur droit (normes d'après Morton J. Kern [1]) :

- Mesures de pressions :
 - o Pression de l'oreillette droite (POD), qui correspond également à la pression télédiastolique du ventricule droit (N = 1-8 mmHg).
 - o Pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs ; N = 15-30 mmHg), diastolique (PAPd ; N = 4-12 mmHg) et moyenne (PAPm ; N < 20 mmHg).
 - o Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO ; N < 12 mmHg) permettant d'estimer la pression capillaire, elle-même le reflet de la pression dans l'oreillette gauche.
- Mesure du débit cardiaque (DC ; N > 5 L/min) selon la méthode de Fick ou la méthode de thermodilution (non abordées ici) ; et son corrolaire, rapporté à la surface corporelle du patient, qu'est l'index cardiaque (IC ; N > 2,4 L/min/m²).
- Calculs des résistances vasculaires pulmonaires totales selon la loi de Poiseuille :

$$RVP = \frac{\Delta \text{pression}}{\text{débit}} = \frac{PAPm - PAPO}{DC} \quad (N < 2 \text{ unités Wood})$$

Ces différents paramètres hémodynamiques sont essentiels pour :

- Le diagnostic positif de l'HTP : PAPm et RVP (cf supra)
- La classification de l'HTP : PAPO. La valeur de la PAPO permet de distinguer l'hypertension pulmonaire pré-capillaire (hyperpression mesurée dans le réseau artériolaire ou capillaire pulmonaire, le réseau veineux pulmonaire étant épargné) lorsqu'elle est ≤ 15 mmHg, de l'hypertension post-capillaire (hyperpression du réseau veinulaire pulmonaire témoignant d'une cardiopathie gauche) lorsqu'elle est > 15 mmHg. La distinction entre une HTP pré et post-capillaire n'est pas toujours simple, notamment chez les patients ayant une connectivite, au cours de laquelle on observe parfois des atteintes mixtes, associant des lésions artériolaires pré-capillaires et une atteinte cardiaque gauche spécifique.
- L'appréciation de sa gravité : POD, RVP et IC (cf chapitre 1.5)

Dans certains cas, l'hypertension pulmonaire fait l'objet d'un dépistage régulier. C'est notamment le cas chez les patients ayant une sclérodémie systémique (cf. chapitre 1.6). Dans ces conditions, on identifie parfois des situations hémodynamiques d'interprétation incertaine, où la PAPm reste inférieure à 25 mmHg, sans toutefois être strictement normale, car discrètement élevée entre 20 et 24 mmHg. On qualifie ces valeurs de PAPm « *borderline* » ou « limite ». Au cours de la sclérodémie systémique, certains de ces patients évoluent vers une authentique HTP, alors que d'autres restent stables [2].

1.2. Etiologies, anatomopathologie et physiopathologie de l'HTP.

La classification actuelle de l'HTP est issue du symposium mondial sur l'hypertension pulmonaire de Nice en 2013, et a été reprise dans les recommandations conjointes des sociétés européennes de cardiologie et de pneumologie publiées en 2015 [3]. Cette classification distingue 5 grands groupes étiologiques d'HTP (tableau 1) Les HTP des groupes 1, 3, 4 et 5 sont de type pré-capillaire, et l'HTP du groupe 2 correspond aux formes post-capillaires. Les connectivites peuvent se compliquer d'hypertension pulmonaire des groupes 1, 2 et 3, et plus rarement 4.

Groupe 1 : Hypertension artérielle Pulmonaire (HTAP)

- 1.1 Idiopathique
- 1.2 Héritable
 - 1.2.1 Présence d'une mutation *BMPR2*
 - 1.2.2 Autres mutations
- 1.3 Induite par la prise de médicaments ou de toxiques
- 1.4 HTAP associée à une condition sous-jacente
 - 1.4.1 Connectivite
 - 1.4.2 Infection par le VIH
 - 1.4.3 Hypertension portale
 - 1.4.4 Cardiopathies congénitales
 - 1.4.5 Schistosomiase

1' Maladie veino-occlusive pulmonaire et /ou hémangiomatose capillaire pulmonaire

- 1'.1 Idiopathique
- 1'.2 Héritable
 - 1'.2.1 Présence d'une mutation *EIF2AK4*
 - 1'.2.2 Autres mutations
- 1'.3 Induite par la prise de médicaments, de toxiques ou l'exposition aux radiations
- 1'.4 HTAP associée à une condition sous-jacente
 - 1.4.1 Connectivite
 - 1.4.2 Infection par le VIH

1'' Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

Groupe 2 : HTP associée à une cardiopathie gauche

- 2.1 Dysfonctionnement systolique du ventricule gauche
- 2.2 Dysfonction diastolique du ventricule gauche
- 2.3 Valvulopathie
- 2.4 Cardiomyopathies congénitales et cardiopathies obstructives gauche congénitales ou acquises
- 2.5 Sténoses des veines pulmonaires congénitales ou acquises

Groupe 3 : HTP associée à une maladie respiratoire ou à une hypoxie

- 3.1 Maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO)
- 3.2 Maladie pulmonaire interstitielle
- 3.3 Autres maladies avec atteinte mixte restrictive et obstructive
- 3.4 Troubles ventilatoires du sommeil
- 3.5 Syndrome d'hypoventilation alvéolaire
- 3.6 Exposition chronique à l'altitude
- 3.7 Anomalies du développement pulmonaire

Groupe 4 : HTP thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires

- 4.1 HTP thromboembolique chronique (HTP-TEC)
- 4.2 Autres obstructions artérielles pulmonaires
 - 4.2.1 Angiosarcome
 - 4.2.2 Autres tumeurs intravasculaires
 - 4.2.3 Artérite
 - 4.2.4 Sténoses congénitales des artères pulmonaires
 - 4.2.5 Parasites (hydatidoses)

Groupe 5 : HTP dont les mécanismes ne sont pas clairs et/ou sont multifactoriels

- 5.1 Troubles hématologiques : Anémie hémolytique chronique, troubles myéloprolifératifs, splénectomie
- 5.2 Troubles systémiques: sarcoïdose, histiocytose pulmonaire, Lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose
- 5.3 Troubles métaboliques : glycoséses, maladie de Gaucher, troubles thyroïdiens
- 5.4 Autres : Microangiopathie thrombotique tumorale pulmonaire, médiastinite fibrosante, insuffisance rénale chronique, hypertension pulmonaire segmentaire

1.2.1. Groupe 1 : Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Ce groupe rassemble l'HTAP idiopathique, héritable, l'HTAP induite par des toxiques (les anorexigènes notamment) et l'HTAP associée à d'autres conditions comme l'infection au VIH, l'hypertension portale, et surtout les connectivites. Parmi les connectivites, la sclérodermie systémique (ScS) est la plus fréquemment associée à la survenue d'une HTAP, avec une prévalence estimée à 7-12% [4]. D'autres connectivites comme le lupus érythémateux systémique (LES) [5], les connectivites mixtes, le syndrome de Goujerot-Sjögren (SGS), et certaines myopathies inflammatoires comme le syndrome des anti-synthétases (SAS) peuvent également se compliquer d'HTAP. Les données épidémiologiques globales et spécifiques à chacune de ces connectivites sont abordées dans le chapitre 1.3.

1.2.1.1. Anatomopathologie

Toutes ces affections ont en commun une atteinte des artérioles pulmonaires de diamètre inférieur à 500 μm , qui sont le siège de lésions de remodelage. L'analyse anatomopathologique des artérioles révèle une hyperplasie intimal avec prolifération endothéliale, une hypertrophie de la média et de l'adventice, et parfois des infiltrats inflammatoires péri-vasculaires. A des stades avancés, ces anomalies sont responsables d'un remodelage artériolaire pulmonaire sous la forme de lésions très prolifératives, dites « plexiformes », avec la perte de la monocouche endothéliale, cette dernière s'accompagnant fréquemment de thromboses *in situ* [6]. L'ensemble de ces mécanismes aboutit à une obstruction circulatoire, une gêne à l'écoulement du sang veineux provenant du ventricule droit, ce qui se traduit par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et une hyperpression en amont.

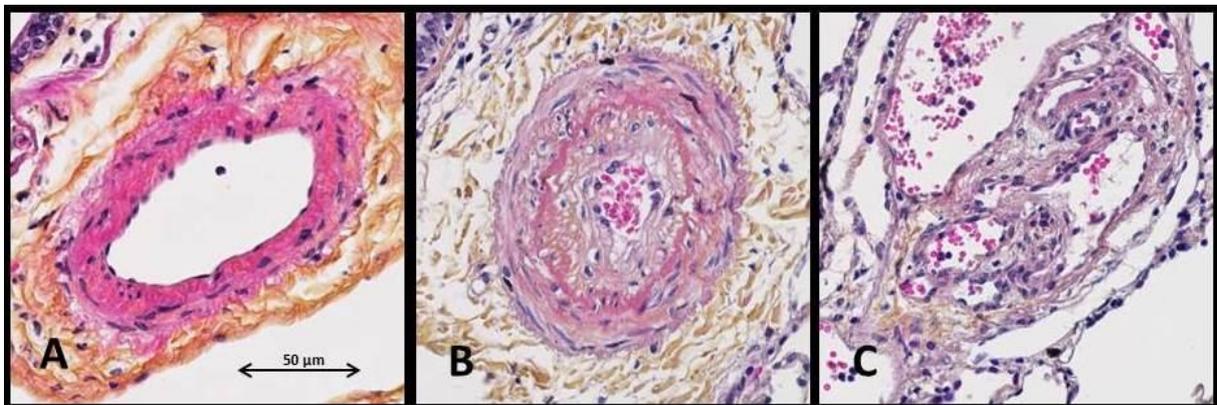


Figure 1 : coupes histologiques normales et pathologiques de l'artériole pulmonaire. En A, artériole pulmonaire saine. En B, hypertension pulmonaire : épaissement intimal et rétrécissement luminal, discret épaissement de la media, absence de thrombose. En C, lésion plexiforme. Images issues de la collection personnelle du Dr Maria-Rosa Ghigna (service d'anatomopathologie, hôpital Marie-Lannelongue), avec son aimable autorisation.

Même si les données histologiques sont rares dans la littérature, il semble que l'aspect anatomopathologique de l'HTAP des connectivites se distingue de celui de l'HTAP idiopathique par un degré plus important d'atteinte veinulaire post-capillaire. L'unique étude publiée à ce jour sur ce sujet comparait 8 cas d'HTP associée à une connectivite (4 ScS cutanée limitée, 2 LES, 1 connectivite mixte et 1 polyarthrite rhumatoïde) à 29 cas d'HTAP idiopathique : l'atteinte prédominait dans les veines ou veinules pré-septales chez 6 (75%) des patients avec HTAP associées aux connectives vs. 5

(17,2%) des patients avec HTAP [7]. Ces différences pourraient expliquer que l'HTAP associée aux connectivites a souvent une évolution plus sévère que l'HTAP idiopathique.

En ce qui concerne la sclérodémie systémique spécifiquement, une étude a comparé les aspects histologiques des artérioles pulmonaires de l'HTAP de la sclérodémie et de l'HTAP idiopathique : les 8 cas d'HTAP de la sclérodémie comportaient significativement plus de fibrose intima artérielle, artériolaire, veinulaire et veineuse et aucun ne présentait de lésion plexiforme (vs. 10 des 11 cas d'HTAP idiopathique) [8].

1.2.1.2. Physiopathologie

L'HTAP se caractérise par une dysfonction des cellules endothéliales artériolaires pulmonaires, responsable d'une diminution de la production de prostacycline (PGI₂) et de monoxyde d'azote (NO), vasodilatateurs, et d'une augmentation de la production d'endothéline-1 (ET-1), puissant vasoconstricteur pulmonaire. Il existe également une prolifération des cellules musculaires lisses (CML) de la média des artérioles pulmonaires. Les traitements spécifiques de l'HTAP ciblent les trois voies métaboliques impliquées dans la pathogénie, à savoir les voies de la PGI₂, du NO et de l'ET-1 (cf chapitre 1.7).

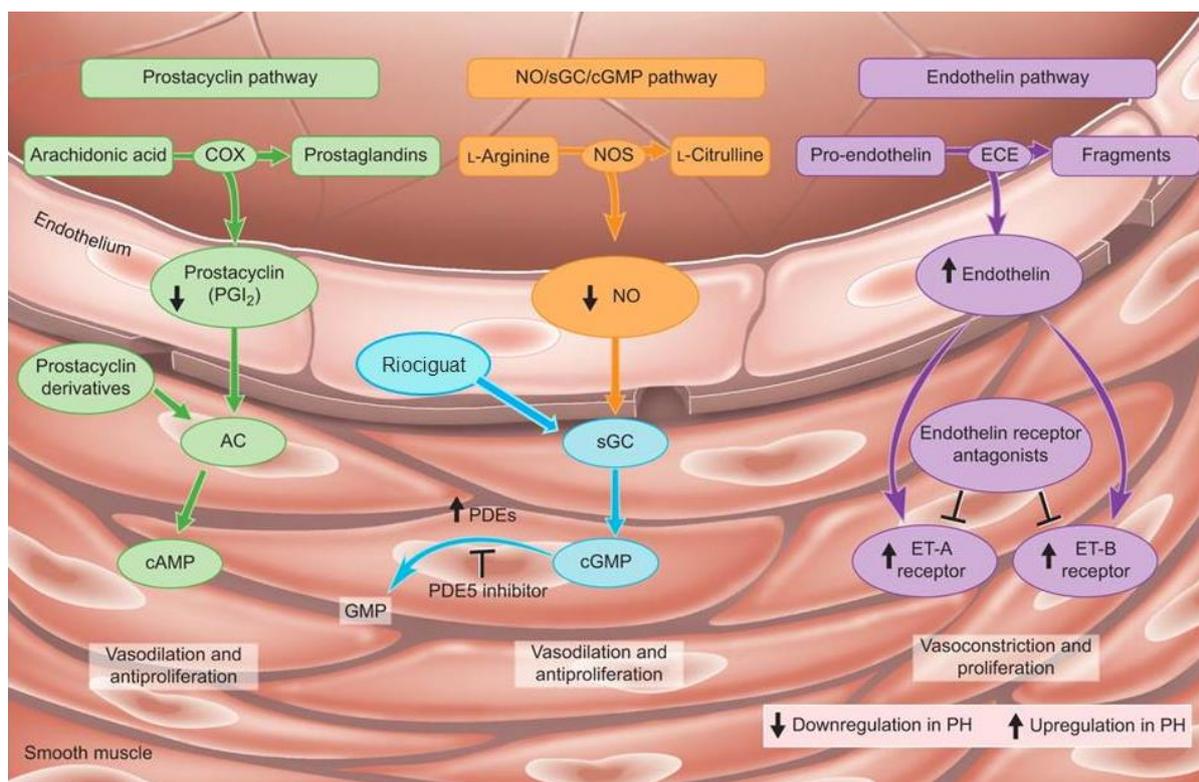


Figure 2 : les trois voies dysfonctionnelles physiopathologiques de l'HTAP, et les cibles médicamenteuses, adapté de Ghofrani HA et Grimminger F [9] avec la permission de l'éditeur. NO : nitric oxide ; sGC : soluble guanylate cyclase ; cGMP : cyclic guanosine monophosphate ; COX : cyclo-oxygénase ; NOS : NO synthase ; ECE : endothelin converting enzyme ; AC : adenylate cyclase ; cAMP : cyclic adenosine monophosphate ; ET : endothelin ; GMP : guanosine monophosphate ; PDE : phosphodiesterase ; PH : pulmonary hypertension

Dans l'HTAP idiopathique, à l'origine de cette dysfonction endothéliale et de la prolifération des cellules musculaires lisses, on retrouve plusieurs facteurs : des mutations génétiques au premier rang desquelles la mutation hétérozygote du gène *BMPR2* (codant pour un récepteur membranaire impliqué dans le contrôle de la prolifération des cellules vasculaires) qui est responsable de 25% des

formes sporadiques et 75% des formes familiales [3] ; l'exposition à des toxiques environnementaux responsables d'un stress oxydant [10] ; l'inflammation notamment par le biais des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-6 [11–13].

En ce qui concerne la genèse de l'HTAP des connectivites, deux hypothèses majeures peuvent être formulées :

- Inflammation chronique, au même titre que dans l'HTAP idiopathique : différentes composantes de la réaction inflammatoire peuvent avoir un effet pro-fibrosant local, générer sur les cellules musculaires lisses un phénotype hypercontractile et prolifératif, et favoriser la dysfonction endothéliale [13].
- Atteinte auto-immune : Une étude a montré un effet activateur sur les fibroblastes d'IgG-anti-fibroblastes obtenues à partir de sera de patients sclérodermiques, avec en conséquence, une synthèse accrue de collagène par ces fibroblastes [14]. Dans le même sens, il a également été identifié des anticorps IgG se liant aux CML vasculaires dans des sera de patients avec HTAP associée à la ScS et non chez des patients avec HTAP idiopathique [15]. Il est possible que ces phénomènes dysimmunitaires soient prépondérants chez certains patients ayant une HTAP associée à une connectivite. Ceci pourrait expliquer l'effet favorable des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sur l'HTAP qui est parfois observé dans l'HTAP du lupus systémique notamment.

1.2.1.3. Groupe 1' : Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP).

L'attribution d'un sous-groupe spécifique de l'HTAP à la MVOP est le reflet des similitudes et différences entre MVOP et HTAP : la présentation clinique et hémodynamique est similaire mais l'évolution est bien plus agressive pour la MVOP, avec une mauvaise réponse aux traitements spécifiques de l'HTAP.

Bien que les trois compartiments de la circulation pulmonaire soit atteints (artères, capillaires et veines), le critère histologique caractéristique est l'atteinte préférentielle et diffuse des veinules et veines septales. Cette atteinte veineuse est de type fibrose intimale, il n'y a pas d'hypertrophie médiale / prolifération de CML vasculaire comme c'est le cas dans le compartiment artériel (figure 3). D'ailleurs, l'atteinte du compartiment artériel dans la MVOP ressemble à celle de l'HTAP idiopathique sauf pour les lésions plexiformes qui sont absentes [16].

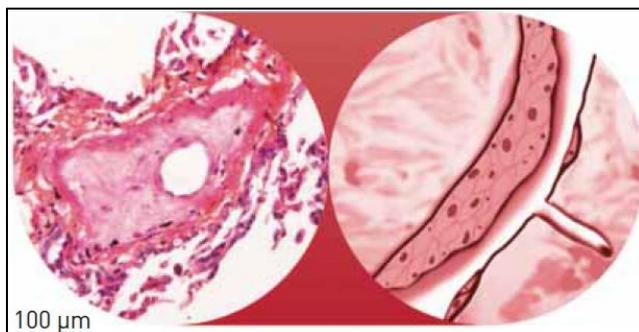


Figure 3 : atteinte histologique veineuse dans la MVOP, issu de Montani et al [16], avec la permission de l'éditeur.

La présentation hémodynamique de la MVOP est indiscernable des autres formes d'HTP pré-capillaire [17]. En effet, les techniques actuelles de cathétérisme cardiaque droit ne permettent pas de mettre en évidence l'hyperpression immédiatement post-capillaire liée à l'atteinte veineuse. Le seul diagnostic de certitude est anatomopathologique : biopsie pulmonaire qui est rarement réalisée compte tenu de la dangerosité de ce geste, ou bien autopsie, elle aussi rarement réalisée. Ainsi, plusieurs critères diagnostiques indirects ont été proposés, en particulier scannographiques [18] : verre dépoli centro-lobulaire (nodules flous), lignes ou épaississements septaux et adénopathies médiastinales. 75% des patients avec MVOP ont ≥ 2 de ces 3 signes [17]. En comparaison à l'HTAP idiopathique, les gaz du sang montrent plus fréquemment une hypoxémie marquée et les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) une altération isolée et franche de la capacité de diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO). Ces anomalies sont fréquentes dans l'HTAP des connectivites, en particulier au cours de la ScS, et on considère qu'il y a souvent une composante de MVOP associée à l'HTAP dans ce cas. Dans la MVOP, le lavage broncho-alvéolaire, s'il est réalisé, montre un aspect d'hémorragie intra-alvéolaire. La mauvaise évolution sous traitement spécifique de l'HTAP consiste en la survenue d'œdème aigu pulmonaire (OAP) sous vasodilatateur : l'effet vasodilatateur préférentiel sur les artérioles et les capillaires pulmonaires, sans modification de la résistance des veinules pulmonaires en aval, entraîne une augmentation de pression hydrostatique dans les capillaires, avec un risque d'œdème aigu pulmonaire.

1.2.2. Groupe 2 : Hypertension pulmonaire secondaire aux cardiopathies gauches

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'HTP dans le monde de par la prévalence des cardiopathies gauches [19]. Les mécanismes sont variés (valvulopathie, dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche) mais le résultat hémodynamique est le même : élévation des pressions de l'atrium gauche en amont, puis de manière passive de la pression artérielle pulmonaire avec une atteinte post-capillaire. Sur le plan hémodynamique, il s'agit d'une HTP post-capillaire (PAPO > 15 mmHg). En plus de la PAPO, un autre paramètre hémodynamique est important pour caractériser les HTP du groupe 2 : le gradient pulmonaire diastolique (= PAPd - PAPO) qui permet théoriquement de distinguer les patients avec HTP post-capillaire pure (gradient < 7 mmHg) des patients combinant HTP pré- et post-capillaire (gradient ≥ 7 mmHg). Les patients atteints de connectivite peuvent se compliquer d'une HTP du groupe 2 :

- Quand il existe une atteinte cardiaque gauche spécifique de la connectivite :
 - o Atteinte micro-vasculaire : myocardiopathie sclérodermique *e.g.*
 - o Atteinte macro-vasculaire : infarctus du myocarde dans le cadre d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) secondaire à un LES *e.g.*
 - o Inflammation musculaire : myocardite du LES ou myosite auto-immune *e.g.*
- Quand il existe une atteinte cardiaque non spécifique :
 - o L'inflammation chronique, qui caractérise les connectivites, est reconnue comme facteur de risque indépendant d'athérosclérose [20]. Ces patients peuvent donc développer une insuffisance cardiaque gauche systolique secondaire à une coronaropathie athéroscléreuse.

- Le pronostic des connectivites s'étant grandement amélioré avec les traitements immunosuppresseurs, les patients peuvent désormais présenter une cardiopathie diastolique du sujet âgé.
- Toute autre cardiopathie, valvulaire notamment, peut survenir de manière fortuite chez un patient présentant par ailleurs une connectivite.

1.2.3. Groupe 3 : Hypertension pulmonaire secondaire aux maladies pulmonaires chroniques et/ou à l'hypoxie chronique (HTP3).

L'HTP est fréquente aux stades avancés des maladies pulmonaires chroniques telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la fibrose pulmonaire idiopathique, le syndrome emphysème-fibrose, etc. L'histologie comporte à des degrés divers une atteinte artériolaire prédominante, une raréfaction vasculaire liée à l'emphysème et une atteinte veineuse fréquente.

Les connectivites peuvent se compliquer d'une atteinte pulmonaire chronique de type :

- Pneumopathie interstitielle diffuse : de la sclérodémie systémique, du syndrome des anti-synthétases, ou plus rarement du syndrome de Goujerot-Sjögren.
- Déficit musculaire respiratoire, notamment du fait d'une paralysie diaphragmatique : syndrome des antisynthétases, mais aussi atteinte musculaire dans le cadre d'une sclérodémie systémique ou d'une connectivite mixte.
- Syndrome emphysème-fibrose secondaire à une sclérodémie systémique ou d'une connectivite mixte, sans nécessairement qu'un tabagisme soit associé [21].

Les EFR sont ici déterminantes pour guider le clinicien pour considérer qu'il s'agit d'une HTP du groupe 3 plutôt que du groupe 1 (cf chapitre 1.4.2). Cependant la distinction n'est pas toujours évidente et parfois seule l'évolution sous traitement permet de connaître a posteriori le groupe de l'HTP.

1.2.4. Groupe 4 : Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

Au décours d'une ou plusieurs embolies pulmonaire, les thrombi qui se sont logés dans la circulation artérielle/capillaire pulmonaire peuvent y persister et s'organiser en tissu fibreux. Ceci est à l'origine d'une obstruction chronique de la circulation pulmonaire entraînant une HTP post-embolique chronique. Cette forme d'HTP, de plus en plus diagnostiquée, est potentiellement curable chirurgicalement, par thrombo-endartériectomie. L'angioplastie artérielle pulmonaire est une autre technique, plus récente, qui donne également de bons résultats [22].

Les connectivites peuvent se compliquer d'HTP du groupe 4 de manière spécifique par le biais d'un SAPL associé par exemple. Cette éventualité est rare néanmoins.

1.2.5. Groupe 5 : Hypertension pulmonaire de mécanismes multifactoriels ou incertains.

Il s'agit d'un groupe hétérogène dont les mécanismes pathogéniques sont variables ou mal identifiés.

Il est essentiel, à ce stade, de bien rappeler les notions suivantes :

- Hypertension pulmonaire (HTP) vs. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : l'HTP est le terme générique alors que l'HTAP correspond uniquement à l'HTP du groupe 1 de la classification de Nice. Cette distinction n'est pas toujours évidente dans la littérature, de nombreuses publications utilisant les termes « pulmonary arterial hypertension » (= HTAP) avant 2013, alors qu'en réalité il est question d'HTP.
- HTP pré-capillaire : cela correspond à une définition hémodynamique, quand la PAPO \leq 15 mmHg. Les HTP pré-capillaires englobent les HTP des groupes 1, 3, 4 et 5. A l'inverse, les HTP du groupe 2 sont post-capillaires (PAPO > 15mmHg).
- Les connectivites peuvent se compliquer d'HTP des groupes 1, 2, 3 et parfois 4 ; et différentes atteintes peuvent co-exister chez un même malade. A titre d'exemple complexe, un patient sclérodermique pourrait présenter une hypertension pulmonaire pré-capillaire de type HTAP spécifique de la sclérodermie et/ou HTP du groupe 3 via une pneumopathie interstitielle spécifique, voire HTP du groupe 4 secondairement à une embolie pulmonaire ; mais aussi une hypertension post-capillaire (groupe 2) via une atteinte cardiaque spécifique ou non de la sclérodermie. Il est parfois très difficile de trancher entre l'un ou l'autre mécanisme, ce qui peut être problématique pour la prise en charge médicamenteuse comme nous le verrons plus loin.

Nous avons fait le choix dans ce travail de se concentrer sur une population homogène de patients, à savoir atteints d'hypertension pré-capillaire du groupe 1 ou du groupe 3

1.3. Epidémiologie de l'HTP des connectivites

Il n'y a pas de données nationales ou internationales sur la prévalence ou l'incidence de l'HTP tous groupes confondus. Il n'y a pas non plus de données précises comparant les différents groupes entre eux. Il est admis que l'HTP du groupe 2 (cardiopathies gauches) est probablement la cause la plus fréquente d'HTP, sans que nous ayons de données épidémiologiques [3].

En ce qui concerne l'HTP du groupe 1 (HTAP), le premier registre – américain – remonte à 1987 et avait inclus à l'époque sur 32 centres, 187 patients qui ont été suivis pendant 5 ans, mais sans fournir de données de prévalence ou d'incidence [23]. Puis en 2006 ont été publiées les données du registre multicentrique français : un total de 674 patients (âge moyen 50 ± 15 ans) ont été analysés, dont 121 patients incidents inclus entre octobre 2012 et octobre 2013 – soit une estimation de prévalence et d'incidence de respectivement 15 cas et 2,4 cas par an et par million

d'habitant majeur, ce qui en fait une maladie rare. Dans la répartition des différentes étiologies, l'HTAP associée aux connectivites était au second rang en terme de fréquence, à 15,3%, juste après l'HTAP idiopathique à 39,2% [24]. On retrouve des données similaires dans d'autres registres européens ou américains.

Parmi les connectivites, en Occident, la sclérodémie systémique est la plus fréquemment associée à la survenue d'une HTAP, de loin devant toutes les autres, suivie du LES : 76% vs. 15% dans le registre français [24], 68% vs. 19% dans le registre américain REVEAL [25]. En Asie, notamment du fait de la plus grande fréquence du LES dans la population générale, l'ordre est inversé : 35% de lupus vs. 29% de ScS dans le registre coréen [26], 43% de connectivites mixtes et 29% de LES vs. 19% de ScS dans une cohorte monocentrique japonaise [27].

Comme le synthétise le tableau 2 ci-dessous [28], la prévalence de l'HTAP dans la ScS est estimée entre 3,6 et 13%. Notons cependant que toutes ces études, sauf l'étude néerlandaise de Vonk *et al.* [29], utilisaient comme critère d'inclusion la notion d'HTP d'effort, notion désormais abandonnée.

| Prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la sclérodémie systémique | | | | |
|---|----------------------|--------------------------------|---|--|
| Auteur | Année de publication | Pays | Définition HTAP (cathétérisme cardiaque droit) | Prévalence (patients avec HTAP/population étudiée) |
| Mukerjee <i>et al.</i> [11] | 2003 | Royaume-Uni | PAPm > 25 mmHg au repos ou > 30 à l'effort et PCP < 14 mmHg | 12 % (86/722) |
| Hachulla E, <i>et al.</i> [7] | 2005 | France | PAPm ≥ 25 mmHg au repos, ou ≥ 30 mmHg à l'effort avec une PCP < 15 mmHg | 7,85 % (47/599) |
| Vonk, <i>et al.</i> [12] | 2009 | Pays-Bas | PAPm ≥ 25 mmHg au repos et PCP normale | 9,9 % (113/1148) |
| Phung, <i>et al.</i> [13] | 2009 | Australie | PAPm ≥ 25 mmHg au repos, ou ≥ 30 mmHg à l'effort avec une PCP < 15 mmHg et résistance pulmonaire vasculaire > 240 dyn/s/cm ² | 13 % (24/184) |
| Avouac, <i>et al.</i> [10] | 2010 | France et Italie | PAPm ≥ 25 mmHg au repos, ou ≥ 30 mmHg à l'effort avec une PCP < 15 mmHg en absence de fibrose pulmonaire | 3,6 % (42/1165) |
| Coghlan <i>et al.</i> [8] | 2013 | Amérique du Nord, Europe, Asie | PAPm ≥ 25 mmHg au repos, ou ≥ 30 mmHg à l'effort avec une PCP < 15 mmHg | 19 % (87/466) |
| Hsu <i>et al.</i> [9] | 2014 | Amérique du Nord | PAPm ≥ 25 mmHg au repos, ou ≥ 30 mmHg à l'effort avec une PCP < 15 mmHg | 13,9 % (35/251) |

Tableau 2, issu de Legendre et Mouthon [28], avec la permission de l'éditeur. Les références entre crochets correspondent à celles de l'article originel.

Concernant l'incidence de l'HTP dans la sclérodémie, l'étude française ItinérAIR-Sclérodémie a permis de l'évaluer à 0,61 cas pour 100 patients-année : sur un suivi de 41 ± 5,6 mois, 18 patients sclérodermiques sur 384 ont développé une HTP (8 HTAP, 8 HTP du groupe 2, et 2 HTP du groupe 3) [30]. L'HTAP est plus fréquente au cours des sclérodermies limitées ou cutanées limitées, et à l'inverse l'HTP du groupe 3 est plus fréquente dans les sclérodermies diffuses (anticorps anti-ScI70) par le biais de l'atteinte interstitielle pulmonaire.

Dans le cadre du lupus érythémateux systémique, la prévalence a été estimée à 4,2% dans une cohorte britannique [31]. Le LES étant plus fréquent (et plus sévère) dans les populations asiatiques, une méta-analyse de toutes les études chinoises sur l'HTP du LES a été réalisée et retrouvait une prévalence de 2,8-23,3% [32]. Cette donnée est à prendre avec prudence car l'inclusion se faisait sur la base de l'échographie cardiaque (PAPs > 30 mmHg) et aucune donnée n'est fournie sur la proportion de confirmation par cathétérisme cardiaque.

Pour le SAS, une seule étude s'est intéressée à l'association avec l'HTP [33]. La prévalence de l'HTP pré-capillaire y est estimée à 7,9% sur une cohorte rétrospective multicentrique française (16 cas, tous considérés du groupe 3).

Pour les connectivites mixtes, à notre connaissance, seules cinq études ont été publiées sur le sujet. Cependant, celle qui apparait comme la plus pertinente est la cohorte norvégienne [34]: diagnostic de l'HTP réalisé par cathétérisme cardiaque droit, population d'étude non sélectionnée, étude réalisée à l'échelon national. La prévalence y est estimée entre 2% au démarrage de l'étude (2 cas prévalents) et 3,4% (3 cas supplémentaires sur une période d'inclusion de 3,5 ans) : 2 cas d'HTAP et 3 cas d'HTP du groupe 3.

Enfin, concernant le syndrome de Goujerot-Sjögren, aucune donnée de prévalence n'est disponible. L'étude de référence sur HTP et SGS – étude française – avait rapporté 9 cas en plus des 19 déjà publiés à l'époque, soit un total de 28 (Launay, Hachulla, *et al.* 2007). Or, le SGS est une maladie relativement fréquente, touchant 0,2-1,4% de la population. L'HTP en est donc une complication rarissime. Cette étude classifiait 22 patients comme HTAP associée à une connectivite, 2 comme HTAP d'hypertension portale, 2 comme HTP du groupe 3, et 2 potentiellement comme HTP du groupe 4 sans preuve scintigraphique.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'études ayant évalué l'incidence de l'HTP pour chacune de ces connectivites, hormis la sclérodémie via l'étude ItinérAIR [30].

1.4. Diagnostic de l'HTP

1.4.1. Clinique et électrocardiogramme (ECG).

Les signes fonctionnels de l'HTP sont peu spécifiques. La dyspnée inhabituelle ou la fatigabilité anormale à l'effort sont souvent au premier plan. La dyspnée est souvent chronique, d'abord à l'effort puis au repos, avec une auscultation pulmonaire qui reste normale (en dehors des HTP du groupe 3). Les autres signes sont l'asthénie, les lipothymies/syncopes, les signes d'insuffisance cardiaque droite. Chez les patients atteints de connectivite, cette absence de spécificité combinée au fait qu'ils présentent souvent de nombreuses comorbidités explique en partie le retard au diagnostic.

L'ECG apporte parfois quelques informations utiles, essentiellement des signes de dilatation ou d'hypertrophie des cavités droites : déviation axiale droite, bloc de branche droit, augmentation d'amplitude de l'onde p notamment en D2. La présence de ces signes, là encore non spécifiques de l'HTP, semble corrélée à la sévérité [3] et au pronostic [35] de la maladie .

1.4.2. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

L'intérêt des EFR est multiple :

- Dépistage : la DLCO peut être normale, cependant elle est fréquemment abaissée et de manière très importante en cas de MVOP [17].

- Diagnostic étiologique de l'HTP :
 - Dans le cadre d'une HTP du groupe 3, la spirométrie permettra de mettre en évidence un syndrome restrictif (pneumopathie interstitielle diffuse) ou bien obstructif non réversible (BPCO).
 - Les seuils communément admis pour distinguer une HTAP d'une HTP du groupe 3 compliquant une connectivite avec pneumopathie interstitielle diffuse sont de 70% pour la capacité pulmonaire totale (CPT) ainsi que la capacité vitale fonctionnelle (CVF) [36].
 - Enfin, chez les patients ayant un HTP suspecte d'être du groupe 3 en raison d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) scannographique associée à des valeurs de CPT et/ou de CVF < 70%, l'HTP peut paraître disproportionnée par rapport au degré de fibrose pulmonaire où habituellement les valeurs de PAPm sont < 40 mmHg [37]. On suspecte ainsi une atteinte vasculaire prédominante, donc une HTAP plus qu'une HTP du groupe 3 : le rapport CVF/DLCO est dans ces conditions > 1,8 alors qu'il est proche de 1 en cas d'HTP du groupe 3 [38]. Ceci a été étudié uniquement dans la sclérodermie.
- Pronostic : valeur de DLCO et distance parcourue au test de marche de 6 minutes (T6M) (cf chapitre 1.5)

1.4.3. Imagerie

La sensibilité de la radiographie standard pour le diagnostic d'HTP, tant positif qu'étiologique, est trop faible. En revanche la tomodensitométrie (TDM) met souvent en évidence un élargissement du tronc de l'artère pulmonaire (diamètre ≥ 29 mm et ratio diamètres artère pulmonaire / aorte ascendante ≥ 1) [3]. Cependant son intérêt est surtout de rechercher :

- Des signes en faveur d'une maladie veino-occlusive (groupe 1') : cf chapitre 1.2.1.3
- Des signes en faveur d'une pathologie respiratoire chronique du groupe 3 : opacités en verre dépoli (davantage pan-lobulaire à la différence de la MVOP), réticulations et rayons de miel (pneumopathie interstitielle diffuse) ; lésions d'emphysème ; etc.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion est l'autre examen d'imagerie majeur : il permet de rechercher des défauts de perfusion dans des territoires normalement ventilés, ce qui serait en faveur d'une HTP post-embolique (groupe 4). L'angio-TDM permet alors de déterminer les zones éventuellement accessibles à une angioplastie.

1.4.4. Biologie

Aucun examen biologique n'est indispensable au diagnostic positif d'HTP. Les différents examens sanguins faits en routine le sont à visée étiologique (auto-anticorps, sérologie VIH, bilan hépatique, etc.), pronostique (NT-proBNP et acide urique, cf 1.5), pré-thérapeutique (bilan hépatique, créatininémie, etc.)

1.4.5. Echocardiographie transthoracique (ETT)

L'ETT est très souvent l'examen qui permet de suspecter fortement une HTP chez un patient qui consulte pour une dyspnée inexpliquée. Typiquement, cette suspicion est portée devant des signes droits et une PAPs estimée > 40 mmHg, chez un patient qui a une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée. L'ETT occupe une place centrale dans le dépistage annuel de l'HTP chez les patients sclérodermiques (cf chapitre 1.6). Ses autres objectifs sont, lors de l'évaluation initiale et du suivi :

- Rechercher une valvulopathie et/ou une dysfonction ventriculaire gauche pour ne pas méconnaître une HTP du groupe 2 (cardiopathie gauche)
- Rechercher des facteurs pronostiques basés sur le retentissement cardiaque. Le tableau 3 ci-dessous récapitule ces différents paramètres.

Au cours du suivi, la mesure de la PAPs n'a pas d'importance pronostique et ne doit pas guider la prise en charge thérapeutique [3].

| Facteurs établis à partir de différentes populations de patients | | |
|--|---|---|
| Paramètres | Valeurs normales | HTAP (pronostic défavorable) |
| Surface OD (cm ²) | < 15 cm ² | Dilatée (23), > 27 cm ² |
| Épanchement péricardique | Non | Oui |
| Index de Tei (VD) | 0,28 ± 0,04 | > 0,83 |
| TAPSE (mm) | 25 ± 2 mm | < 18 mm |
| Index d'excentricité | = 1 (systole et diastole) | Augmenté |
| VCI | Non dilatée (< 20 mm), collapsus inspiratoire | > 20 mm + variation respiratoire < 50 % |
| PAPm/PAPd | < 25 mmHg / < 15 mmHg | > 49 mmHg / > 29 mmHg |

Tableau 3 : Paramètres ETT prédictifs d'un mauvais pronostic lors de l'évaluation initiale de patients atteints d'HTAP. Issu de Renard et Habib [39], avec la permission de l'éditeur. OD = oreillette droite, VD = ventricule droit, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion, VCI = veine cave inférieure.

1.4.6. Cathétérisme cardiaque droit

C'est le seul examen permettant de poser avec certitude le diagnostic d'HTP, et d'en préciser la composante pré- ou post-capillaire, cf chapitre 1.1.

1.5. Pronostic de l'HTP des connectivites

L'HTAP aggrave nettement le pronostic des patients atteints de connectivite. De manière générale, le pronostic de l'HTAP associée à une connectivite est moins bon que celui de l'HTAP idiopathique, surtout quand la connectivite est une ScS. Ceci s'explique probablement par l'atteinte veineuse pulmonaire qui est plus fréquente au cours de l'HTAP des connectivites [7], par un âge plus avancé au moment du diagnostic, par une moins bonne réponse au traitement vaso-dilatateur pulmonaire, par l'existence d'autres atteintes spécifiques de la connectivite (atteinte parenchymateuse pulmonaire, cardiaque), et par la présence d'éventuelles autres co-morbidités associées (en partie du fait des traitements de la connectivite, e.g. la prise d'immunosuppresseurs).

Pour la sclérodermie systémique, de nombreuses études ont révélé un pronostic extrêmement défavorable de l'HTP : l'étude historique de Koh *et al.* à propos de 17 patients

sclérodermiques (8 HTAP, 9 HTP groupe 3) a montré à l'époque une survie médiane de 12 mois après le diagnostic d'HTP [40]. Puis l'étude de Kawut *et al.* a montré que le *Hazard Ratio* brut de mortalité liée à l'HTP était de 2,9 par rapport à une population témoin d'HTAP idiopathique, [41]. Fisher *et al.* ont retrouvé des résultats similaires, pour des patients atteints spécifiquement d'HTAP de la sclérodermie : risque de décès 3,06 fois plus élevé que dans l'HTAP idiopathique, et survie à 1 et 3 ans de 87,8% et 48,9% vs. 95,1% et 83,6% pour l'HTAP idiopathique [42]. Parmi les données les plus récentes, l'étude de Launay *et al.* a montré une légère amélioration de la survie à 1 et 3 ans par rapport à l'étude de Fisher *et al.* : 90% et 56% respectivement [43]. Ceci est probablement dû à une amélioration de la prise en charge notamment par le biais des progrès thérapeutiques (développement de nombreux nouveaux traitements spécifiques de l'HTAP depuis une quinzaine d'années).

La survenue d'une HTP est encore plus délétère lorsqu'elle s'associe, chez les patients sclérodermiques, à une PID : survie à 3 ans de 39% dans l'HTP du groupe 3 vs. 64% dans l'HTAP dans l'étude de Mathai *et al.* [44] ; 47% vs. 71% dans l'étude de Launay *et al.* [45].

Pour les autres connectivites, la survie semble globalement meilleure que dans la ScS, sauf pour le syndrome des anti-synthétases :

- Lupus systémique : 78% et 74% à 1 et 3 ans respectivement dans le registre britannique [46], 91,7% et stable à 1 et 3 ans dans le registre coréen [26].
- Connectivite mixte : aucun décès à 5 ans dans la cohorte britannique monocentrique du *Royal Free Hospital* entre 1998 et 2012 [47] alors qu'elle est de 89% à 1 an et 63% à 3 ans dans le registre britannique de 2001 à 2006 [46]. Nous verrons dans la partie discussion l'hétérogénéité des patients de ce groupe, ce qui pourrait expliquer les divergences de ces résultats de mortalité.
- Syndrome des anti-synthétases : 65% à 1 an et 30% à 2 ans dans la cohorte française [33], tous ces patients avaient une PID en plus de l'HTP, et donc une HTP du groupe 3. Le registre britannique a rapporté 7 cas d'HTP associée à une dermato-polymyosite sans PID, donc a priori classés « HTAP » : pour ces patients, la survie était de 100% à 3 ans[46].
- Syndrome de Goujerot-Sjögren : l'étude sur 9 patients français (1995-2007) a rapporté des chiffres de survie de 100% et 83% à 1 et 3 ans respectivement, et de 73% et 66% respectivement pour les 17 patients issus d'une revue de la littérature [48].

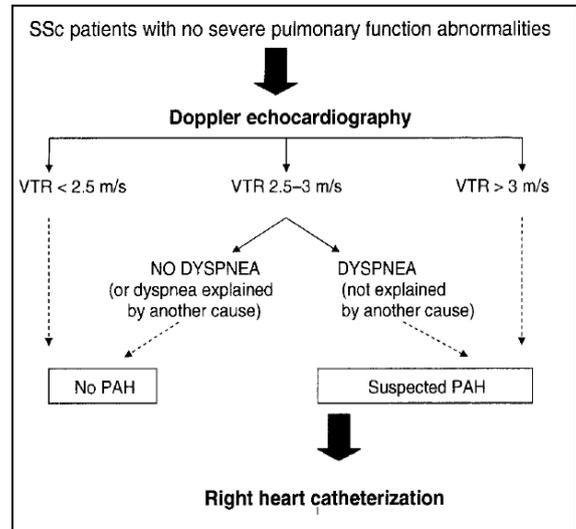
De nombreuses études se sont attachées à mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie dans l'HTP des connectivites. Ainsi, les paramètres suivants sont corrélés négativement à la survie: âge avancé, sexe masculin, DLCO abaissée, présence d'un épanchement péricardique, distance plus faible au T6M, statut NYHA de la dyspnée élevé et paramètres hémodynamiques tels que PAPm élevée, index cardiaque bas, résistances vasculaires pulmonaires et pression atriale droite élevées au cathétérisme cardiaque droit initial [49,50].

1.6. Dépistage de l'HTP des connectivites

Compte tenu du pronostic défavorable de l'HTP des connectivites, de nombreuses études se sont intéressées au dépistage précoce de cette pathologie, parfois sous la forme d'un algorithme.

L'étude ItinérAIR-Sclérodemie [51] a proposé un algorithme de dépistage annuel de l'HTP basé sur la mesure de la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspiddienne (VIT), par échocardiographie transthoracique, chez les patients sclérodermiques (figure 4). Il a été montré que cette stratégie de dépistage était bénéfique, dans la sclérodemie systémique : par rapport aux patients non dépistés, classe NYHA inférieure et hémodynamique plus favorable au diagnostic de l'HTP, meilleure survie à 8 ans (64% vs. 17%, $p=0,0037$) [4]

Figure 4 : algorithme de dépistage de l'HTP par ETT [51], reproduit avec la permission de l'éditeur



Cependant, la mesure de la VIT n'est pas toujours possible, principalement lorsque la fenêtre de tir doppler en ETT ne permet pas d'être alignée sur le flux tricuspide, ou en cas de morphotype obèse limitant l'échogénicité. Pauling et McHugh rapportent une proportion de 3,4% de patients sclérodermiques pour lesquels il n'avait pas été possible d'estimer la PAPs en ETT [52]. Ces mêmes auteurs indiquent que la proportion des patients sclérodermiques pour lesquels un dépistage avait été réalisé dans les 12 derniers mois était faible, et avec significativement moins d'ETT que d'EFR (34,7% vs. 53,1%, $p=0,014$). Ainsi, du fait des imperfections de l'algorithme ItinérAIR-Sclérodemie, d'autres algorithmes ont été proposés : celui du groupe australien d'étude sur la sclérodemie (ASIG) [53] combinant taux de NT-proBNP et EFR ; et l'algorithme DETECT [54] combinant 8 variables cliniques, biologiques, échographiques et EFR. Ces deux algorithmes sont d'efficacité comparable [55]. L'utilité des EFR dans ces algorithmes repose essentiellement sur le rapport DLCO/VA qui, lorsqu'il est inférieur à 60%, doit faire suspecter l'HTP, notamment lorsque cette baisse est isolée, c'est-à-dire sans atteinte (ou minime) de la CPT et de la CVF, donc disproportionnée par rapport au degré de sévérité des lésions interstitielles [56].

En France, les patients sclérodermiques font l'objet d'un dépistage annuel de l'HTP avec la réalisation d'une échocardiographie transthoracique et d'EFR couplée à la mesure de la DLCO [57]. Cette stratégie est la même pour les patients atteints de connectivite mixte. Il n'y a en revanche pas de recommandations pour un dépistage systématique au cours des autres connectivites.

1.7. Traitement de l'HTP

Les traitements de l'HTP sont de deux ordres, et nous allons voir dans quelle mesure ils peuvent être utilisés chez les patients avec HTP associée à une connectivite. Précisons que le seul traitement curatif reste à l'heure actuelle la transplantation bi-pulmonaire voire cardio-pulmonaire mais peu de patients avec HTAP associée aux connectivites sont éligibles à cette lourde procédure,

notamment du fait de leur âge plus avancé que ceux avec HTAP idiopathique, et des comorbidités associées. Néanmoins, cela reste une possibilité, notamment pour des patients jeunes et sélectionnés comme l'a rappelé l'expérience française sur 13 patients sclérodermiques. Le pronostic après greffe rejoint celui des autres pathologies pulmonaires greffées [58]. Dans l'expérience française (1993-2012), la survie globale à 3 ans était de 59%, similaire à la cohorte historique multicentrique américaine (1987-2004) avec 72% à 2 ans et 55% à 5 ans [59], et légèrement moins bonne que celle de la cohorte monocentrique de Los Angeles (2003-2007) – 70% à 3 ans – mais où les patients étaient drastiquement sélectionnés [60].

1.7.1. Traitements symptomatiques

Les mesures générales concernent sauf exception les 5 groupes étiologiques et incluent le régime peu salé, les vaccinations anti-grippale et anti-pneumococcique, alors que grossesses et séjours en altitude >1500 mètres sont contre-indiqués. Les patients sont encouragés à éviter les efforts importants, mais une réhabilitation respiratoire à l'effort est conseillée et a montré des résultats très probants en termes de capacité fonctionnelle et de qualité de vie [61]. L'oxygénothérapie au long cours (OLD) est prescrite selon la PaO₂. Il est important de corriger une éventuelle anémie. Les diurétiques de l'anse sont utilisés pour diminuer la pré-charge du ventricule droit. Enfin, l'anticoagulation curative est indiquée dans les HTP du groupe 4. Les anti-vitamines K (AVK) étaient fréquemment prescrits dans l'HTAP avant 2014, du fait du risque théorique de thromboses *in situ* dans les petites artères pulmonaires remodelées (INR cible entre 1,5 et 2). En 2014, le registre européen COMPERA a confirmé l'intérêt des AVK dans l'HTAP idiopathique uniquement, mais pas dans les autres formes d'HTAP [62]. Le registre REVEAL a même montré une aggravation du pronostic sous warfarine chez les patients atteints d'HTAP associée à une sclérodermie systémique [63]. En effet, les patient sclérodermiques ont un risque hémorragique accru, notamment digestif (télangiectasies gastro-duodénales), qui pourrait expliquer ce pronostic péjoratif sous AVK.

1.7.2. Traitements spécifiques de l'HTAP

Les traitements spécifiques de l'HTAP (groupe 1) ciblent les trois voix physiopathologiques vasculaires essentielles décrites au chapitre 1.2.1.2 : dysfonction endothéliale, vasoconstriction et voie du NO. Ces traitements sont validés dans l'HTAP, mais pas dans l'HTP pré-capillaire du groupe 3 [64], même si en pratique, certains patients de ce dernier groupe reçoivent parfois de tels traitements. Certains traitements spécifiques de l'HTAP sont parfois utilisés dans l'HTP post-embolique (riociguat notamment).

Depuis plus de 15 ans, les progrès thérapeutiques ont été majeurs dans le traitement de l'HTAP. Ainsi, nous sommes passés d'une seule molécule disponible à la fin des années 1990 à désormais plus de 10. Les trois familles de médicaments sont :

- La voie des prostanoïdes / analogues de la PGI₂ : époprosténol, iloprost, béraprost (en Asie seulement), tréprostiniil et selexipag. Ces molécules court-circuitent la voie de l'acide arachidonique pour agir directement sur l'adénylate cyclase, augmentant la concentration d'AMPc.

- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5) : sildénafil et tadalafil. Ces molécules bloquent l'action de la phosphodiesterase de type 5 et augmentent donc la concentration en GMP.
- Les bloqueurs ou antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) : bosentan, sitaxentan (retiré du marché), macitentan et ambrisentan. L'endothéline est un des plus puissants vasoconstricteurs de l'organisme et favorise la prolifération des cellules musculaires lisses. Les ARE s'opposent à cet effet. Le sitaxentan a été abandonné après plusieurs cas d'hépatite mortelle.

Le tableau 4 ci-dessous synthétise les principaux essais thérapeutiques ayant conduit au développement des principales molécules dans l'indication du traitement de l'HTAP des connectivites et disponibles en France (excepté le Macitentan).

| Médicament : DCI (nom commercial) et voie d'administration | Connectivite | Critère de jugement principal et résultat | Nom de l'essai & référence |
|---|--|--|---------------------------------------|
| Epoprosténol (FLOLAN®), IV continu | Sclérodémie systémique | T6M : amélioration significative | [65] |
| Tréprosténil (REMODULIN®), SC continu | Sclérodémie, LES, connectivite mixte | Hémodynamique : amélioration significative T6M : amélioration non significative | [66] |
| Selexipag (UPTRAVI®), PO (*1) | Connectivites, sans précision, = 29% du total des patients de l'étude (HTAP), dans les deux groupes. | Critère composite de morbi-mortalité : amélioration significative | GRIPHON [67] |
| Bosentan (TRACLEER®), PO | Sclérodémie, LES, connectivite mixte | NYHA : amélioration | TRUST [68] |
| Macitentan (*2), PO | Connectivites, sans précision, = 28-33% du total des patients de l'étude (HTAP), selon les groupes. | Critère composite de morbi-mortalité : amélioration significative | SERAPHIN [69] |
| Ambrisentan (VOLIBRIS®), PO | Sclérodémie, LES, connectivite mixte | T6M et critère composite de morbimortalité : amélioration par rapport à cohorte historique | ARIES-E [70] |
| Sildénafil (REVATIO®), PO | Sclérodémie, LES, « autres » | T6M, classe NYHA, hémodynamique : amélioration | SUPER-1 [71] |
| Tadalafil (ADCIRCA®), PO | Connectivites, sans précision, = 20-29% du total des patients de l'étude (HTAP), selon les groupes. | T6M : amélioration | PHIRST-1 et 2 [72] |

Tableau 4 : Essais ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché des principaux traitements spécifiques de l'HTAP. (*1) Actuellement à l'étude pour un remboursement, est délivré au titre de prolongation d'ATU. Toute initiation est récemment suspendue du fait de quelques cas de mort subite. (*2) Pas d'AMM en France à ce jour

Ces essais présentent quelques limites :

- Nous n'avons répertorié que 4 essais ayant inclus exclusivement des patients avec HTAP associées aux connectivites [66,68,70,71]. Parmi ces 4 essais, 3 sont en réalité l'étude du sous-groupe HTAP-connectivite de l'étude princeps réalisée elle sur l'ensemble des patients avec HTAP. Un seul essai ne concerne que des patients sclérodermiques [65]. Il n'y a, à notre connaissance, aucun essai portant sur des patients avec syndrome des anti-synthétases ou syndrome de Goujerot-Sjögren.
- Le pronostic des patients avec LES et connectivites mixtes semble meilleur que celui des patients sclérodermiques. Or dans la plupart des essais thérapeutiques sur l'HTAP des connectivites, la population à l'étude est hétérogène : les diverses connectivites sont incluses ensemble malgré ce profil évolutif différent, les proportions de ces différentes connectivites ne sont pas toujours clairement précisées et parfois la polyarthrite rhumatoïde est incluse alors que son association avec l'HTAP est généralement considérée comme fortuite.
- La non-homogénéité des seuils d'exclusion des patients avec HTP du groupe 3, lorsque ceux-ci sont précisés, cf tableau 5 ci-dessous :

| Etude/essai | Critère d'imagerie | Critère EFR | Ref. |
|--------------|---|---|----------|
| Epoprosténol | « les patients avec atteinte interstitielle plus que modérée ont été exclus » | | [65] |
| Tréprostinil | Radiographie thoracique sans précision | CPT < 60%th ou un rapport VEMS/CV < 50% | [66] (*) |
| TRUST | | CPT < 50%th | [68] |
| ARIES-E | | CPT < 70%th ou VEMS < 65%th | [70] |

Tableau 5 : critères d'imagerie et EFR pour exclure les patients définis comme atteints d'HTP du groupe 3 selon différentes études. (*) Sans précision sur quel critère prime (radiographique ou EFR)

- Les plus anciens de ces essais ont pour critère de jugement principal l'amélioration du test de marche. Or la pertinence de ce critère fait débat : il est nettement moins performant chez le patient sclérodermique que chez le patient avec HTAP idiopathique et son amélioration n'est pas corrélée au pronostic [73].
- Il n'y a aucun essai validant ces traitements dans la MVOP. Ils sont même potentiellement dangereux dans cette indication comme décrit au chapitre 1.2.1.3. D'ailleurs, la prescription de ces médicaments à des patients suspects de MVOP doit être laissée à des centres experts [16].

Enfin, les antagonistes calciques occupent une place à part au sein des traitements spécifiques : l'efficacité de leur effet vasodilatateur est prouvée dans d'exceptionnels cas d'HTAP idiopathique lorsqu'ils sont utilisés à forte dose (diltiazem 360-720 mg/jour, nifédipine 80-180 mg/jour) mais peu en tirent bénéfice au long cours [74] : pour être qualifié de répondeur, un patient doit présenter une diminution > 20% de la PAPm et des RVP totales lors du test de vasodilatation au NO effectué lors du cathétérisme cardiaque droit (répondeur en aigu), et ceci ne concernait que 12% des patients avec HTAP idiopathique. Or, seule la moitié de ces 12% de patients était toujours répondeurs un an après, dits répondeurs au long terme [74]. La même équipe a ensuite montré que 10% des patients avec HTAP associée à une connectivite sont répondeur en aigu (17 sur 168) mais qu'uniquement 0,6% étaient répondeurs au long terme (1 sur 178). En pratique le test au NO n'est plus recommandé chez les patients avec HTAP autre qu'idiopathique, génétique ou associée aux anorexigènes, et n'est donc pas réalisé chez les patients avec connectivite.

1.7.3. Traitements immunosuppresseurs

Compte tenu des mécanismes immunitaires et inflammatoires supposés de l'HTAP des connectivites, deux études françaises ont étudié l'impact d'un traitement immunosuppresseur de première ligne chez ces patients naïfs de tout traitement spécifique de l'HTAP. La première étude a porté sur 28 patients aussi bien sclérodermiques que lupiques ou avec connectivites mixtes : l'administration mensuelle de bolus de cyclophosphamide (600 mg/m²) pendant au moins 3 mois ± corticoïdes a permis une amélioration fonctionnelle (T6M et classe NHYA) et/ou hémodynamique chez 5 sur 12 patients lupiques, 3 sur 8 patients avec connectivite mixte et aucun patient sclérodermique [75]. Ces données ont été confirmées dans une seconde étude ne portant que sur des patients lupiques ou avec connectivite mixte : 8 patients (50%) considérés comme répondeurs [76]. Son utilisation a également été rapportée chez neuf patients atteints de SGS, avec des résultats mitigés, et recueillis de manière rétrospective [48]. Ainsi, un tel traitement immunosuppresseur peut actuellement être proposé dans l'HTAP du lupus et de la connectivite mixte, mais pas dans la sclérodermie systémique, et reste à préciser pour d'autres connectivites. Au total, les données sont encore peu nombreuses et invitent à être confirmées par de plus grandes études. Il n'y a pas de donnée sur l'effet des immunosuppresseurs sur l'hypertension pulmonaire du groupe 3.

1.8. Zones d'ombre sur l'HTP associée aux connectivites.

Le phénotype précis des connectivites qui se compliquent d'HTP pré-capillaire est rarement décrit dans les différentes études. Lorsque c'est le cas, l'étude en question est consacrée à une connectivite en particulier [33,34,37,77]. Dans le même ordre d'idée, notons que lorsqu'un praticien inclut un patient dans le registre prospectif français de l'HTP (site web PAHtool), peu d'informations sont demandées quant à la description clinico-biologique de la connectivite [78].

Que ce soit au diagnostic de l'HTP, ou lors de son suivi, ces patients peuvent présenter d'autres manifestations de leur connectivite qui peuvent éventuellement interférer avec la prise en charge thérapeutique de l'HTP. L'âge de diagnostic de l'HTAP des connectivites est souvent plus avancé que celui de l'HTAP idiopathique et ceci peut influencer le choix des explorations et des traitements. Par ailleurs, les patients suivis pour une connectivite ont parfois un traitement immunosuppresseur, majorant le risque infectieux, ce qui peut poser problème vis-à-vis de la prescription d'analogues de la prostacycline par voie parentérale (époprosténol IV). Au total, la prise en charge globale de l'HTP des connectivites est bien différente et beaucoup plus complexe que celle de l'HTAP idiopathique. Or, la plupart des études sur l'HTP des connectivites sont soit des études thérapeutiques (incluant donc des patients sélectionnés sur certains critères bien précis) ou des études de la « vraie vie » mais qui ne présentent souvent que des données relatives à l'HTP et peu à la connectivite sous-jacente. Il y a donc très peu d'études sur la prise en charge au quotidien des patients non sélectionnés ayant une connectivite compliquée d'hypertension pulmonaire. Par ailleurs, les causes de mortalité des patients avec connectivite compliquée d'hypertension pulmonaire sont rarement décrites dans les registres.

1.9. Objectifs de l'étude

Le but de notre étude est d'analyser les caractéristiques cliniques et pronostiques de notre cohorte de patients atteints d'HTP pré-capillaire associée à une connectivite, suivis et pris en charge au sein du centre de compétence de l'hypertension pulmonaire du CHU de Nantes:

- Description clinique précise de la connectivite au moment où elle se complique d'HTP,
- Description de l'HTP en termes d'hémodynamique et de retentissement, avec une emphase particulière sur la comparaison groupe 1 (HTAP) contre groupe 3 (HTP associée à une maladie pulmonaire et/ou hypoxémie),
- Analyse de la prise en charge en charge et de l'évolution aussi bien de l'HTP que de la connectivite sous-jacente : hémodynamique, modifications thérapeutiques, évènements infectieux intercurrents, analyse de survie et causes de décès.
- Nous avons également recherché des facteurs pronostiques aussi bien parmi les caractéristiques clinico-biologiques de l'hypertension pulmonaire que de la connectivite sous-jacente

Nous avons également estimé la fréquence de l'hypertension pulmonaire pré-capillaire, de l'HTAP du groupe 1 et de l'hypertension pulmonaire du groupe 3 au sein de notre file active de patients suivis pour une connectivite.

2. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de la cohorte de patients suivis au CHU de Nantes pour une hypertension pulmonaire pré-capillaire associée à une connectivite. Ont été inclus tous les patients ayant une connectivite, et avec un diagnostic d'hypertension pulmonaire pré-capillaire posé entre janvier 2003 et juin 2015. Les données de suivi, et en particulier la survie, ont continué à être colligées jusqu'au 1er janvier 2016.

Dans le cadre du centre de compétence « Hypertension Pulmonaire » du CHU de Nantes, les dossiers de tous les patients atteints d'HTP et suivis au CHU font l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) mensuelle, impliquant notamment pneumologues, cardiologues, hémodynamiciens et internistes. C'est au cours de ces RCP que le diagnostic et le traitement sont validés de manière collégiale.

Nous avons donc recueilli de manière rétrospective les données d'évolution de la connectivite et de l'hypertension pulmonaire jusqu'au décès ou jusqu'aux dernières nouvelles à la date du 1er janvier 2016.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âge \geq 18 ans,
- Sujet suivi pour une connectivite au CHU de Nantes : sclérodermie systémique, lupus érythémateux systémique, syndrome des anti-synthétases, connectivite mixte / indifférenciée / syndrome de chevauchement et syndrome de Goujerot-Sjögren. Les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) n'ont pas été inclus, l'association HTAP-PR étant généralement considérée comme fortuite.
- Diagnostic d'HTP pré-capillaire prouvé par un cathétérisme cardiaque droit. Les patients ayant une HTP post-capillaire (PAPO $>$ 15mmHg), secondaire à une cardiopathie gauche, n'ont pas été inclus.

Après analyse des dossiers, relecture des compte-rendus et visualisation des coupes de scanner thoracique, les patients ont été classés :

- En HTP du groupe 1 (HTAP) si il n'y avait pas d'atteinte interstitielle pulmonaire au scanner thoracique réalisé au moment du diagnostic d'HTP, ou si cette atteinte avait un retentissement modéré (CPT et CVF $>$ 70%) sur les EFR réalisées à \pm 3 mois du scanner.
- En groupe 3 dans les autres cas [33].

Les données suivantes ont été colligées :

- Données générales : démographie, comorbidités avant le diagnostic d'HTP et au décours du suivi ;
- Données concernant la connectivite: ancienneté, manifestations cliniques, auto-anticorps, examen capillaroscopique, atteintes viscérales, traitements spécifiques de la connectivite (corticothérapie, immunosuppresseurs) ;
- Données concernant l'hypertension pulmonaire au diagnostic : manifestations cliniques, imagerie (ETT et TDM thoracique), paramètres EFR (en % des valeurs prédites) et T6M, biologie (NT-proBNP, gazométrie artérielle), données hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit et traitement médicamenteux initial.

Nous avons également recueilli les données d'évolution de la connectivite et de l'hypertension pulmonaire, en particulier les données hémodynamiques au moment de chaque visite de suivi avec réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Toutes ces données ont été collectées par L. Journeau sous la supervision de C. Agard.

Pour estimer la fréquence de l'HTP au sein de notre cohorte de patients avec connectivite, nous avons interrogé le département d'informatique médicale (DIM) au mois de septembre 2015 sur la file active de dossiers patients, entre 2003 et septembre 2015, pour lesquels un codage LES, connectivite mixte / indifférenciée (syndrome de Sharp) ou syndrome de Goujerot-Sjögren avait été appliqué. Du fait de la difficulté de codage du syndrome des anti-synthétases, nous avons utilisé le relevé du service de médecine interne du CHU de Nantes. Enfin, pour les patients sclérodermiques, C. Agard étant le référent du CHU pour cette pathologie, son relevé personnel a été utilisé pour estimer la fréquence de l'HTP.

Selon la législation française, l'accord préalable d'un comité d'éthique n'est pas nécessaire pour le recueil et l'analyse de données rétrospectives correspondant à la prise en charge de soins courants. Notre base de données a été anonymisée en accord avec les exigences de la Commission Informatique et Liberté.

Pour la comparaison de moyennes entre deux groupes, le test de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney ont été utilisés selon les conditions d'application. S'agissant des variables qualitatives, le test du Chi2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés selon les conditions d'application. Pour les études de corrélation, le test de corrélation de Spearman a été utilisé. Les courbes de survies et la recherche de facteurs pronostiques ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier.

3. RESULTATS

3.1. Sélection des patients

Nous avons initialement identifié 47 patients ayant une connectivite et une hypertension pulmonaire prouvée ou fortement suspectée. Sur 47 patients, 7 ont été exclus de notre étude pour les motifs suivants :

- Un patient présentait une PR,
- Deux patients n'ont pas eu de cathétérisme cardiaque droit pour la confirmation du diagnostic d'hypertension pulmonaire.
- Deux patients présentaient une HTP post-capillaire,
- Une patiente n'avait pas d'élévation des résistances pulmonaires au cathétérisme cardiaque droit diagnostique malgré une PAPm à 25mmHg,
- Une patiente avait trop de données manquantes car essentiellement suivie sur un autre hôpital (Centre hospitalier du Mans).

Au total, nous avons donc inclus 40 patients atteints de connectivite et diagnostiqués avec une hypertension pulmonaire pré-capillaire, dont une très grande majorité de femmes (n=35). L'âge moyen au diagnostic de la connectivite était de 56 ± 14 ans, et il était de 64 ± 12 ans au diagnostic d'hypertension pulmonaire. Le délai moyen d'évolution de la connectivite au moment du diagnostic d'HTP était de 9 ± 9 ans. Pour les 32 patients dont le diagnostic d'HTP suivait celui de la connectivite, le délai moyen entre les deux diagnostics était de 11 ± 9 ans. En revanche, huit patients (20%) sont entrés dans l'histoire naturelle de la connectivite par la symptomatologie ou le diagnostic de l'HTP : dans 5 cas, le bilan étiologique d'hypertension pulmonaire menait au diagnostic de connectivite ou les deux diagnostics étaient concomitants ; et dans 3 cas le diagnostic d'hypertension pulmonaire précédait celui de connectivite de respectivement 1, 2 et 3 ans. Voici une brève description de la chronologie du diagnostic de la connectivite pour ces 3 patients :

- Pour le patient n°10, le diagnostic de sclérodémie est posé 1 an après devant une décompensation cardiaque droite sévère : dosage d'auto-anticorps et réalisation d'une capillaroscopie.
- Pour le patient n°25, alors même qu'un phénomène de Raynaud existe depuis l'âge de 60 ans (donc suspect d'être un Raynaud secondaire), le diagnostic d'HTP est fait à l'âge de 76 ans (pas de dosage des auto-anticorps) et celui de sclérodémie deux ans après en médecine interne – à l'occasion d'une hospitalisation pour majoration de dyspnée – devant des calcinoses, une capillaroscopie pathologique et des auto-anticorps à taux significatifs.
- Enfin, pour le patient n°40, le phénomène de Raynaud n'apparaît que 3 ans après le diagnostic d'HTP, accompagné d'une sclérodactylie débutante, d'ulcérations digitales et de téléangiectasies, le tout permettant de poser le diagnostic de sclérodémie.

Notre cohorte comprenait une majorité de patients sclérodémiques (n=30). Nous n'avions aucun cas de LES mais certains patients avaient une connectivité mixte avec une suspicion initiale de LES. Le profil immunologique des patients est résumé dans le tableau 7 ci-après. Grâce aux relevés du DIM et du service de médecine interne du CHU, nous avons estimé la fréquence de l'événement HTP pour chacune des connectivités concernées (tableau 6) :

| Connectivité | Nombre de patients relevés au CHU sur la période | Source du relevé | Nombre de cas d'HTP dans notre cohorte | Estimation de la fréquence de l'événement HTP |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|--|---|
| Sclérodémie systémique | 296 | C. Agard | 30 | 10,1% |
| Lupus systémique | 716 | DIM | 0 | N/A |
| Connectivité mixte / indifférenciée | 96 | DIM (syndrome de Sharp) | 5 | 5,2% |
| Syndrome des anti-synthétases | 24 | Service de médecine interne | 4 | 16,7% |
| Syndrome de Goujerot-Sjögren | 569 | DIM | 1 | 0,2% |

Tableau 6 : estimation de la fréquence de l'HTP selon le type de connectivité au CHU de Nantes.

Les caractéristiques ayant fait classer 5 de nos patients en « connectivité mixte / indifférenciée / syndrome de chevauchement » étaient les suivantes :

- Patiente n°1 : connectivité indifférenciée / syndrome de chevauchement sclérodémie-myosite devant l'association polyarthralgies et myalgies d'horaire inflammatoire, phénomène de Raynaud, rhagades péribuccales sans autres lésions cutanées de type sclérodémie, atteinte interstitielle pulmonaire, myosite biologique et anticorps antinucléaires à taux élevé, d'aspect moucheté et nucléolaire et de spécificité anti-Ku.
- Patiente n°15 : connectivité mixte devant l'association phénomène de Raynaud, infarctus pulpaire, sclérodactylie, arthromyalgies inflammatoires, anticorps antinucléaires à taux élevé d'aspect moucheté et de spécificité anti-SSa et anti-U1-RNP.

- Patiente n°19 : connectivite mixte/ syndrome de chevauchement sclérodermie-lupus-Sjögren devant un phénomène de Raynaud, des signes de lupus systémique (arthromyalgies inflammatoire, rhumatisme de Jaccoud, anticorps anti-ADN natif et anti-Sm), de sclérodermie (doigts boudinés, atteinte interstitielle pulmonaire), syndrome de Goujerot-Sjögren (syndrome sec, anticorps anti-SSa et anti-SSb, biopsie des glandes salivaires accessoires concordante), et anticorps anti-U1-RNP positif.
- Patiente n°32 : connectivite indifférenciée / syndrome de chevauchement lupus-sclérodermie devant la combinaison d'éléments de type lupus systémique (arthromyalgies, antécédent de glomérulonéphrite extra-membraneuse à dépôts d'immunoglobulines et complément, rhumatisme de Jaccoud, anticorps anti-ADN natif et anti-SSa et anti-SSb) et de sclérodermie systémique (sclérodactylie, ulcères digitaux ischémiques, calcinoses, télangiectasies et anticorps anti-centromères).
- Patiente n°34 : connectivite mixte devant l'association arthromyalgies inflammatoire et anticorps antinucléaires de type moucheté et notamment anti-U1-RNP.

| | Sclérodermie (n=30) | | | | | | | | | | Connectivite mixte / indifférenciée (n=5) | Syndrome des anti-synthétase (n=4) | SGS (n=1) | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------|------|------|------|------|-------------------------|-------|------|---|-------------------|---|------------------------------------|-----------|------|--------|------|------|------|----------|------|
| | ScS diffuse (n=5) | | | | | ScS cut. limitée (n=24) | | | | ScS limitée (n=1) | | | | | | | | | | |
| Patient | n°7 | n°18 | n°29 | n°36 | n°39 | n°3, 24 | n°11 | n°30 | Autres (n=20) | | n°16 | n°1 | n°15 | n°19 | n°32 | n°34 | n°26 | n°27 | n°31, 35 | n°28 |
| Anti-nucléaires | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| L Titre AAN | 2560 | 2560 | 2560 | 2560 | 2560 | 320 | 2560 | 320 | 2560 | | 1280 | 2560 | 2560 | 5120 | 2560 | 2560 | 320 | 640 | | 2560 |
| L Fluorescence | H & N | M | M | AC | M | M | M & N | H | Variable | | | M & N | M | M | AC & H | M | M | M | | M |
| L Spécificité | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L Anti-centromère | | | | 1 | | | | | | | | | | | 1 | | | | | |
| L Anti-topo1 / Scl-70 | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | |
| L Anti-ARNpolIII | | | | | | | | | Tous sont anti-centromère (+) dont trois avec 1 auto-Ac supplémentaire : 2 anti-SSa et 1 anti- Scl-70 | | | 1 | | | | | | | | |
| L Anti-PM-Scl | | | | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | |
| L Anti-ADNn | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L Anti-SSa | | 1 | | | | | 1 | | | | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | 1 |
| L Anti-SSb | | | | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | |
| L Anti-U1-RNP | | | | | | | | | | | | | | 1 | 1 | | 1 | | | |
| L Anti-Ku | | | | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | |
| L Anti-Jo1 | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | 1 | |
| L Anti-PL7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | |
| Facteur rhumatoïde | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Anti-CCP | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 |
| Hypocomplémentémie | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | | | | |

Tableau 7 : profil immunologique des patients. Abréviations de fluorescence : AC = anticentromère, H = homogène, M = mouchetée, N = nucléolaire.

3.2. Comparaison HTAP et HTP du groupe 3

Le tableau 8 présente les données démographiques, le type de connectivite et les traitements en rapport ainsi que l'atteinte interstitielle pulmonaire des groupes HTAP et HTP3.

| | HTAP (n=26) | HTP groupe 3 (n=14) | p |
|---|-----------------|---------------------|----------|
| Demographie | | | |
| Sexe (F : H) | 23 : 3 | 12 : 2 | 1,0000 |
| Âge au diagnostic de connectivite | 56 ± 15 | 55 ± 11 | 0,7993 |
| Âge au diagnostic d'HTP | 66 ± 13 | 62 ± 10 | 0,2880 |
| Type de connectivite | | | |
| Sclérodermie (ScS) | 21 | 9 | 0,2779 |
| └ Exposition à la silice | 2 | 1 | 1,0000 |
| └ ScS diffuse | 2 | 3 | 0,3223 |
| └ ScS cutanée limitée | 19 | 5 | 0,0190 |
| └ ScS limitée | 0 | 1 | 0,3500 |
| Connectivite mixte / indifférenciée | 4 | 1 | 0,6404 |
| Syndrome des antisynthétases | 0 | 4 | 0,0110 |
| Syndrome de Goujerot-Sjögren | 1 | 0 | 1,0000 |
| Traitements de la connectivite | | | |
| Glucocorticoïdes | 4 | 7 | 0,0292 |
| Immunosuppresseur | 2 | 6 | 0,0139 |
| Colchicine | 1 | 1 | 1,0000 |
| Hydroxychloroquine | 2 | 1 | 1,0000 |
| Anticoagulant | 2 | 2 | 0,6017 |
| Autres traitements associés | | | |
| Inhibiteur de la pompe à protons | 10 | 9 | 0,1856 |
| Antagonistes calciques | 8 | 5 | 1,0000 |
| Atteinte pulmonaire interstitielle | | | |
| PID scannographique | 11 | 14 | 0,0003 |
| └ PID basale / sous-pleurale | 11 | 12 | 0,0172 |
| └ PID extensive | 0 | 2 | 0,1167 |
| CPT (%th) | 95,1 ± 16,8 [7] | 66,8 ± 14,8 [2] | < 0,0001 |
| CVF (%th) | 91,0 ± 17,8 [4] | 62,6 ± 13,5 [2] | < 0,0001 |
| DLCOc (%th) | 38,0 ± 10,9 [4] | 29,5 ± 12,8 [3] | 0,0872 |
| Rapport de Tiffeneau (%) | 102,6 ± 9,3 [5] | 101,4 ± 23,0 [3] | 0,3217 |

Tableau 8 : comparaison initiale HTAP vs. HTP groupe 3. Entre [] le nombre de patients pour lesquels la donnée est manquante, quand applicable.

26 patients avaient une HTAP et 14 patients avaient une HTP du groupe 3. Comme attendu de par la définition de nos critères de sélection, nos patients du groupe 1 (HTAP) avaient beaucoup moins d'atteinte interstitielle pulmonaire scannographique que les patients du groupe 3. Ainsi, au moment du diagnostic d'HTP, les patients du groupe 1 avaient une CPT moyenne à 95,1 ± 16,8% et une CVF à 91,0 ± 17,8% contre respectivement 66,8 ± 14,8% (p < 0,0001) et 62,6 ± 13,5% (p < 0,0001) pour le groupe 3. La DLCO était cependant abaissée dans les deux groupes, davantage pour les patients avec HTP groupe 3 mais sans que cette différence ne soit significative.

Malgré la présence d'une co-morbidité respiratoire à type d'emphysème et/ou de BPCO, 2 patientes ont été classées en HTP du groupe 1 (HTAP) :

- Patiente n°17 : ScS cutanée limitée depuis l'âge de 56 ans. L'HTP a été diagnostiquée à l'âge de 73 ans et le scanner thoracique initial révélait des lésions modérées d'emphysème centro-

lobulaire des sommets. Les EFR mettaient en évidence une CPT à 117%th et une CVF à 89,5%th. Le diagnostic d' HTAP associée à la sclérodémie a été retenu.

- Patiente n°28 : syndrome de Goujerot-Sjögren et HTP diagnostiqués de manière concomitante. Dans ses antécédents, on notait une cirrhose éthylique sévère ancienne avec hypertension portale mais sans argument hémodynamique pour une hypertension porto-pulmonaire et sans signes biologiques d'hépatite auto-immune, et également un antécédent de BPCO modérée. Au diagnostic d'HTP, le VEMS était à 75%th, le rapport de Tiffeneau à 85% et la CVF à 88%th. Devant le caractère peu invalidant de la BPCO, cette patiente a été considérée comme ayant une HTAP associée au SGS.

A l'inverse, une seule patiente avec HTP du groupe 3 (patiente n°22) présentait un antécédent de BPCO post-tabagique compliquée d'insuffisance respiratoire chronique sous OLD. Les EFR du bilan initial d'HTP révélaient un syndrome obstructif sévère (rapport de Tiffeneau à 37% et VEMS à 26%th) sans syndrome restrictif (CPT à 100%th et CVF à 69%th). L'imagerie thoracique était en faveur d'un syndrome emphysème-fibrose, de description récente au cours de la sclérodémie [21]. Nous avons pris le parti de la classer en groupe 3 pour les raisons citées en patients & méthodes.

Nos 4 patientes avec syndrome des anti-synthétases ont été classées comme ayant une HTP du groupe 3. Pour l'une d'entre elle, l'atteinte respiratoire occasionnant le syndrome restrictif et justifiant l'appartenance au groupe 3 était principalement due à une atteinte diaphragme spécifique, et responsable d'une paralysie diaphragmatique. Cette paralysie diaphragmatique a été responsable d'une détresse respiratoire avec séjour en réanimation. La CPT au diagnostic d'HTP était de 55,8%th et la CVF de 47%th. La patiente présentait certes une atteinte interstitielle au diagnostic, mais elle était modérée et non évolutive. Pour les trois autres patientes, le scanner initial montrait une atteinte interstitielle limitée aux bases et aux zones sous-pleurales, mais les valeurs de CPT et/ou CVF étaient < 70%.

Trois patients avaient un antécédent de silicose, tous trois étant des hommes fumeurs ayant travaillé en chantier naval ou fonderie. Les patients n°4 et n°20 avaient une ScS cutanée limitée et pas de syndrome restrictif ou obstructif (ce malgré une atteinte interstitielle basale/sous-pleurale pour le patient n°20) : ce patienta été considéré comme ayant une HTAP associée à la sclérodémie avec syndrome d'Erasmus. A l'inverse, le patient n°39 souffrait de ScS diffuse avec une atteinte interstitielle pulmonaire basale/sous-pleurale, des lésions d'emphysème post-tabagique et aux EFR une CPT à 54%th et une CVF à 58,4%th : sa silicose a été considérée comme un probable élément causal parmi d'autres de son HTP du groupe 3.

Aucun patient n'avait d'antécédent d'embolie pulmonaire.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de répartition des autres antécédents :

- Auto-immunité spécifique d'organe : 4 patients dans le groupe HTAP (3 hypothyroïdies post-thyroïdite et 1 cholangite) et aucun dans le groupe HTP3.
- Déficit immunitaire secondaire compliqué d'infections opportunistes : aucun patient dans le groupe HTAP contre 2 patients dans le groupe HTP3.

- Patiente n° 26 (SAS) HTP3 : deuxième épisode de varicelle cutanée survenue sous mycophénolate mofetil (MMF) prescrit en relais du cyclophosphamide IV (6 perfusions) pour pneumopathie interstitielle et myopéricardite.
- Patiente n°35 (SAS) : tuberculose de hanche puis pseudotumeur colique (colectomie) en rapport avec une diverticulite sigmoïdienne – ces deux épisodes étant survenus sous traitement par glucocorticoïdes – puis méningoencéphalite herpétique sous traitement par azathioprine.
- Hémopathie lymphoïde : 2 patients avec HTAP (LLC stade A et gammopathie monoclonale IgG lambda) contre 1 patient HTP3 (IgG Kappa)
- Cancer : 1 patient avec HTAP (adénocarcinome mammaire, chirurgie et radio-chimiothérapie adjuvante).
- Macroangiopathie (cardiopathie ischémique, AOMI, artériopathie athéromateuse des troncs supra-aortiques) : 8 patients avec HTAP et 1 patient avec HTP3. Tous ces patients étaient atteints de sclérodermie sauf un atteint de connectivite mixte (cardiopathie ischémique isolée). Deux de ces patients ont été amputés des membres inférieurs (intrication AOMI et microangiopathie de la sclérodermie).

Les traitements immunosuppresseurs sont décrits au chapitre 3.3.1.

3.3. Description des patients au diagnostic d'hypertension pulmonaire

3.3.1. Phénotype de la connectivite

Le tableau 9 présente l'historique des différents signes cliniques spécifiques de connectivite que les patients ont présentés tout au long de leur suivi de leur connectivite jusqu'au diagnostic d'HTP.

Un certain nombre de signes cliniques étaient présents de manière significativement différente entre le groupe des patients sclérodermiques (n = 30) et celui des patients non-sclérodermiques (n = 10) :

- Prédominant chez les sclérodermiques : phénomène de Raynaud (29 vs. 7 ; p = 0,042), acrocyanose (18 vs. 2 ; p = 0,031), sclérodactylie/doigts boudinés (30 vs. 5 ; p = 0,0004), télangiectasies (27 vs. 2 ; p = 0,0001), reflux gastro-oesophagien (RGO, 22 vs. 3 ; p = 0,024). La différence était à la limite de la significativité pour les calcinoses (16 vs. 2, p = 0,082).
- Prédominant chez les non-sclérodermiques : arthralgies (7 vs. 8 ; p = 0,024), arthrites (3 vs. 0 ; p = 0,012), myalgies (8 vs. 1 ; p < 0,0001), main de Jaccoud (3 vs. 0 ; p = 0,012). La différence était à la limite de la significativité pour les myosites (2 vs. 0, p = 0,058).
- La présence d'un ulcère digital ischémique était répartie de manière uniforme entre les deux groupes (13 vs. 3, p = 0,71)

| | Sclérodermiques (n=30) | | | | Non sclérodermiques (n=10) | | | |
|--|------------------------|---------------|---------------|--------------|----------------------------|---------------|--------|----------------|
| | HTAP (n=21) | HTP groupe | p | Total | HTAP (n=5) | HTP groupe | p | Total |
| Connectivite évolutive au diagnostic d'HTP | 9 | 7 | 0,1184 | 16 | 4 | 2 | 0,5238 | 6 |
| Phénomène de Raynaud | 21 | 8 | 0,3000 | 29 | 3 | 4 | 1,0000 | 7 |
| Acrocyanose | 13 [1] | 5 | 0,6942 | 18 | 1 | 1 | 1,0000 | 2 |
| Ulcère digital ischémique | 9 | 4 | 1,0000 | 13 | 2 | 1 | 1,0000 | 3 |
| Calcinose | 13 | 3 | 0,2360 | 16 | 1 | 1 | 1,0000 | 2 |
| Sclérodactylie ou doigts boudinés | 21 | 9 | 1,0000 | 30 | 3 | 2 | 1,0000 | 5 |
| Score de Rodnan (moy ± ET) | 8 ± 5 [2] | 11 ± 7 | 0,2442 | 9 ± 6 | 9 ± 5 | 29 [1] | 0,0800 | 14 ± 11 |
| Télangiectasies | 21 | 6 | 0,0207 | 27 | 1 | 1 | 1,0000 | 2 |
| RGO | 15 | 7 | 1,0000 | 22 | 2 | 1 | 1,0000 | 3 |
| Att. Gastrique (estomac pastèque) | 1 | 0 | 1,0000 | 1 | n/a | n/a | | |
| Att. Intestinale | 0 | 1 | 0,3000 | 1 | n/a | n/a | | |
| Att. Ano-rectale | 1 | 1 | 0,5172 | 2 | n/a | n/a | | |
| Crise rénale | 1 | 0 | 1,0000 | 1 | n/a | n/a | | |
| Arthralgies | 5 | 3 | 0,6662 | 8 | 3 | 4 | 1,0000 | 7 |
| Arthrites | 0 | 0 | 1,0000 | 0 | 1 | 2 | 1,0000 | 3 |
| Myalgies | 1 | 0 | 1,0000 | 1 | 4 | 4 | 1,0000 | 8 |
| Myosite | 0 | 0 | 1,0000 | 0 | 1 | 1 | 1,0000 | 2 |
| Main de Jaccoud | 0 | 0 | 1,0000 | 0 | 2 | 1 | 1,0000 | 3 |

Tableau 9 : comparaison des signes cliniques de connectivite selon que HTAP ou HTP groupe 3, au diagnostic d'HTP, chez les patients sclérodermiques et non sclérodermiques. Entre [] le nombre de patients pour lesquels la donnée est manquante.

Tous les patients sclérodermiques validaient les critères ACR/EULAR 2013 de classification de la sclérodermie systémique (tableau 10) sans même tenir compte du nombre de points attribués par la présence d'une HTAP.

| Item | Sous-item | Points |
|---|--|--------|
| Sclérose cutanée des doigts s'étendant au-dessus des articulations métacarpo-phalangiennes (critère suffisant) | n/a | 9 |
| Epaississement des doigts (compter seulement l'item le plus élevé) | - Doigts boudinés | 2 |
| | - Sclérodactylie (ne dépassant pas les MCP mais au-dessus des IPP) | 4 |
| Lésions digitales (compter seulement l'item le plus élevé) | - Ulcération pulpaire | 2 |
| | - Cicatrice pulpaire | 3 |
| Télangiectasies | n/a | 2 |
| Anomalies capillaroscopiques | n/a | 2 |
| HTAP et/ou pneumopathie interstitielle | - HTAP | 2 |
| | - Pneumopathie interstitielle | 2 |
| Phénomène de Raynaud | n/a | 3 |
| Auto-anticorps spécifique de la sclérodermie (score maximal = 3) | - Anticentromère | 3 |
| | - Anti-topoisomérase I (anti-Scl-70) | |
| | - Anti-ARN polymérase III | |

Tableau 10 : critères ACR/EULAR 2013 de classification de la sclérodermie systémique.

Concernant l'atteinte cutanée, tous présentaient une sclérodactylie ou des doigts boudinés. Aucun cas de sclérodermie « *sine scleroderma* » n'était observé. Vingt-neuf patients (97%) avaient un phénomène de Raynaud et 27 (90%) avaient des télangiectasies.

Concernant les atteintes viscérales :

- Atteinte digestive : notre cohorte présentait 22 cas (73%) de RGO, 1 cas (3%) d'atteinte gastrique à type de gastrite antrale télangiectasique ou « estomac-pastèque » (« watermelon stomach ») et 2 cas (7%) d'atteinte ano-rectale.
- Atteinte rénale : un seul cas (3%) de crise rénale sclérodermique était noté (3%).
- Atteinte interstitielle pulmonaire : 16 patients avaient une PID basale / sous-pleurale et 2 avaient une atteinte extensive, soit un total de 18 patients (60%).

Chez les patients sclérodermiques, la seule caractéristique clinique dont la proportion est statistiquement différente entre HTAP vs. HTP groupe 3 est la présence actuelle ou passée de télangiectasies : respectivement 21% vs. 6% (p = 0,02).

Parmi les patients avec une connectivité autre que la sclérodermie (n=10), des signes cliniques classiquement observés au cours de la sclérodermie systémique étaient présents de manière non exceptionnelle : ulcères digitaux ischémiques chez 3 patients, calcinose sous-cutanées chez 2 patients, télangiectasies chez 2 patients (20%) et sclérodactylie chez 5 patients (50%).

Il est intéressant de noter que 6 des 10 patients avec une connectivité autre que la sclérodermie validaient les critères ACR/EULAR 2013 pour la sclérodermie systémique (cf tableau 11). Nous signalons également la présence d'un rhumatisme de Jaccoud (ou « main de Jaccoud ») chez 3 de ces patients.

| Patient | Epaississement des doigts | | Lésions digitales | | Télangiectasies (2) | Capillaroscopie anormale (2) | Raynaud (3) | Auto-anticorps (3) | | | TOTAL (+2 pour HTP) |
|---------|---------------------------|--------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|------------------------------|-------------|--------------------|--------|-------------|---------------------|
| | Doigts boudinés (2) | Sclérodactylie (4) | Ulcération pulpaire (2) | Cicatrice pulpaire (3) | | | | AC | Scl-70 | ARN pol-III | |
| N°1 | | ✓ | | | | ✓ | ✓ | | | | 11 |
| N°15 | | ✓ | ✓ | | | | ✓ | | | | 11 |
| N°19 | ✓ | | | | | ✓ | ✓ | | | | 9 |
| N°27 | | ✓ | | | ✓ | | ✓ | | | | 11 |
| N°32 | | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | ✓ | | | 16 |
| N°35 | | ✓ | ✓ | | | | ✓ | | | | 11 |

Tableau 11 : critères ACR/EULAR 2013 de classification de la sclérodermie systémique appliqués à nos patients avec connectivite non sclérodermique. AC = anticentromère

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de répartition d'un quelconque signe clinique entre HTAP vs. HTP groupe 3 chez les patients non-sclérodermiques.

L'hypertension pulmonaire était la seule manifestation évolutive de la connectivite chez 18 patients (45%) des cas : 13 sur 26 patients avec HTAP (50%) vs. 5 sur 14 patients avec HTP du groupe 3 (36%). Cette différence n'était pas significative. A l'inverse, dans 55% des cas, la connectivite présentait d'autres manifestations évolutives, sous la forme de l'aggravation d'un acrosyndrome (phénomène de Raynaud ou acrocyanose), de l'apparition d'ulcères digitaux et/ou de calcinose ou d'une atteinte articulaire et musculaire.

Seize patients sclérodermiques sur 30 (53%) avaient une autre atteinte d'organe évolutive au décours du diagnostic d'HTP contre 6 sur 10 patients avec une autre connectivite (60%). Autrement dit, il y a à peu près autant de patients qui développent une HTP de manière isolée que de patients qui développent une HTP avec un cortège d'autres signes. Ainsi, le fait d'avoir ou non une atteinte d'organe évolutive à un temps T ne préjuge pas de la survenue prochaine de l'HTP.

Nous avons connaissance de la réalisation d'une capillaroscopie pour 31 patients sur 40. Dans tous les cas, celle-ci était pathologique. Voici les détails des anomalies constatées :

| | Méga-capillaires | Plages désertiques |
|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Présent vs. absent | 18 (31%) vs. 3 (10%) | 13 (42%) vs. 4 (13%) |
| Donnée non disponible | 10 | 14 |

Parmi ces 31 patients ayant bénéficié d'une capillaroscopie, 3 avaient une connectivite non sclérodermique (les 7 autres patients avec connectivite non sclérodermique n'ont pas bénéficié de cet examen à notre connaissance) : 2 connectivites mixtes / indifférenciées (n°1 et 19) et un syndrome des anti-synthétases (n°31). Tous trois avaient un phénomène de Raynaud, et le patient n°31 avec SAS également une acrocyanose. C'est pour ces raisons que cet examen a été réalisé.

Nous présentons dans le tableau 12 ci-après les différents traitements que les patients ont reçus dans le cadre de leur connectivite, avant ou au décours du diagnostic d'HTP, pour des atteintes d'organes autres que l'HTP.

Tous les patients avec SAS et tous ceux avec une connectivite mixte ont reçu une corticothérapie. 4 patients sclérodermiques ont également été traités par corticoïdes : n°11 et 21 pour arthralgies et patients n°37 et 39 pour raison indéterminée. Deux patients sclérodermiques ont reçu un traitement par cyclophosphamide (n°3 et 29) en raison d'une PINS évolutive au diagnostic d'HTP

| Patient | Connectivite | HCQ | Cortico-thérapie | Immuno-suppresseur | Commentaire |
|---------|-----------------------------|-----|------------------|--|---|
| N°1 | Connectivite indifférenciée | Oui | Oui | MTX (atteinte articulaire) puis leflunomide (atteinte interstitielle pulmonaire). | |
| N°2 | ScS cutanée limitée | | | AZA pour hépatite auto-immune (atteinte histologique caractéristique malgré négativité des Ac anti-mitochondries | |
| N°3 | ScS cutanée limitée | | | CYC i.v.(bolimensuels 750 mg/m ²) puis relais MMF pour pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) évolutive au diagnostic d'HTP. MMF interrompu car hépatotoxicité. | |
| N°8 | ScS cutanée limitée | Oui | | | Au début de sa maladie en raison de signes articulaires |
| N°11 | ScS cutanée limitée | | Oui | CYC i.v. (6 boli mensuels, dose ?) avec relais mycophénolate (arrêt pour hépatite) pour PINS de sclérodémie. CTC pour arthralgies. | |
| N°19 | Connectivite mixte | Oui | Oui | CYC i.v. (6 boli mensuels, 500 mg/m ²) puis relais AZA au diagnostic de connectivite devant atteinte systémique sévère. HCQarrêté secondairement car toxicité oculaire, et AZA arrêté car neutropénie. | |
| N°22 | ScS cutanée limitée | | Oui | | Pour arthralgies |
| N°26 | Anti-synthétase | | Oui | CYC i.v. (3 bolimensuels 600 mg/m ² , non poursuivi jusqu'à 6 pour cause d'hyperthermie récidivante) et relais MTX pour atteinte arthromusculaire diffuse corticodépendante). Un an après, CYC 6 nouveaux boli (500-600 mg/m ²) pour récurrence myopéricardique et pulmonaire, avec relais AZA mal toléré donc MMF. | |
| N°27 | Anti-synthétase | Oui | Oui | | |
| N°29 | ScS diffuse | | | CYC i.v.(6 boli, dose ?)pour PINS de sclérodémie, puis dix ans après à nouveau 6 nouveaux boli (600 mg/m ²) pour aggravation de la PINS concomitamment au diagnostic d'HTP. | |
| N°31 | Anti-synthétase | | Oui | CYC i.v. (4 boli mensuels) pour atteinte respiratoire. 4 ans après, à l'arrêt des CTC, déficit moteur et musculaire majeur (détresse respiratoire, troubles de la déglutition → réanimation) : CTC + IgIV (attaque puis entretien sur 4 mois) et relais MTX. | |
| N°32 | Connectivite indifférenciée | | Oui | Ciclosporine | Pour glomérulonéphrite extra-membraneuse |
| N°34 | Connectivite mixte | Oui | Oui | | |
| N°35 | Anti-synthétase | | Oui | | |

Tableau 12 : traitements immunosuppresseurs reçus dans le cadre de la connectivite, hors HTP. AZA = azathioprine ; CTC = corticoïdes ; CYC = cyclophosphamide ; IgIV = immunoglobulines intra-veineuses ; HCQ = hydroxychloroquine ; MMF = mycophénolate mofétil ; MTX = méthotrexate).

La prescription d'hydroxychloroquine a concerné 5 patients : 1 patient sclérodermique (n°8 au début de sa maladie en raison des signes articulaires), 1 patients sur 4 avec SAS et 3patients sur 5 avec connectivite mixte / indifférenciée (n°1, 19 &34).

Enfin, nous rapportons la prescription de colchicine pour 2 patients (n°6&27) en raison de calcinoses majeures et invalidantes.

3.3.2. Phénotype de l'hypertension pulmonaire au diagnostic

Les tableaux 13-A et 13-B ci-après résument les caractéristiques cliniques, biologiques et hémodynamiques de l'HTP à son diagnostic, selon le groupe d'HTP et selon la connectivite sous-jacente.

Le délai entre la date présumée de la survenue de la dyspnée et le diagnostic d'HTP était relativement long, en moyenne 19 ± 16 mois tous patients confondus. Ce délai n'était pas significativement différent entre patients sclérodermiques et patients avec autre connectivite (18 ± 16 vs. 24 ± 16 mois ; $p = 0,38$). Dix-sept patients (47,5%) présentaient un délai ≥ 1 an, et 11 patients (27,5%) un délai ≥ 2 ans. Parmi ces 11 patients, 10 étaient en dyspnée stade III et 1 en stade IV de la NYHA au diagnostic.

Les patients avec une HTAP avaient des caractéristiques hémodynamiques plus sévères, avec des valeurs de PAPs et de RVP significativement plus élevées que chez les patients avec HTP3, et un débit cardiaque plus bas. Le T6M était également moins bon au diagnostic dans le groupe HTAP par rapport au groupe HTP3, avec un indice de Borg significativement plus élevé (6 ± 2 vs. 3 ± 1 ; $p = 0,0249$) et une distance parcourue plus faible bien que cela n'atteignait pas la significativité diagnostique (267 ± 91 m vs. 352 ± 88 m ; $p=0,086$). D'ailleurs, la distance parcourue au T6M était corrélée au chiffre de PAPm : plus la PAPm était importante, plus la distance était faible ($p = 0,003$), mais pas au débit ou à l'index cardiaque ($p = 0,28$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients avec ScS et ceux avec autre connectivite sur les différents résultats du cathétérisme cardiaque droit initial, hormis la POD qui peut être le témoin d'un moins bon contrôle volémique lors de la réalisation de ce cathétérisme. La FEVG était plus altérée en échocardiographie dans le groupe ScS que dans le groupe des autres connectivites, tout comme la fonction rénale (créatininémie et urémie plus élevées).

L'élévation sérique du NT-proBNP était très hétérogène selon les patients, avec une moyenne à 2620 ng/L et des extrêmes à 37 et 10320. Il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes sur la valeur du NT-proBNP au diagnostic.

En termes de gravité initiale, 10 patients (25%) des patients avaient des signes d'insuffisance cardiaque droite au diagnostic (œdèmes des membres inférieurs (OMI) et/ou turgescence jugulaire/reflux hépato-jugulaire) mais un seul patient présentait des lipothymies/syncopes récentes et répétées. Huit patients (20%) avaient un index cardiaque < 2 L/min/m², seuil considéré comme de très mauvais pronostic [64].

| HTAP vs. HTP grp 3 | | | | |
|---|-----------------|--|------------------------|-------|
| | HTAP (=26) | | HTP groupe 3 (n=14) | p |
| Âge au diagnostic d'HTP | 66 ± 13 | | 62 ± 10 | 0,114 |
| Clinique et T6M au diagnostic | | | | |
| Dyspnée évoluant depuis (mois) | 16 ± 16 [3] | | 25 ± 16 [5] | 0,159 |
| Dyspnée stade NYHA | 3 ± 1 [1] | | 3 ± 1 [1] | 0,474 |
| Œdème des membres inférieurs | 5 [2] | | 2 [3] | 1,000 |
| Turgescence ou reflux hépato-jugulaire | 7 [2] | | 2 [3] | 0,686 |
| Malaises / syncopes | 2 [0] | | 0 [2] | 1,000 |
| Distance T6M | 267 ± 91 [10] | | 352 ± 88 [7] | 0,086 |
| Echelle de dyspnée de BORG | 6 ± 2 [17] | | 3 ± 1 [10] | 0,028 |
| SpO ₂ t ₀ (%) | 96 ± 3 [15] | | 95 ± 4 [9] | 0,685 |
| SpO ₂ t _{6min} (%) | 82 ± 8 [16] | | 88 ± 8 [10] | 0,209 |
| Différence SpO ₂ t ₀ -t _{6min} | 14 ± 9 [16] | | 7 ± 6 [10] | |
| Cathétérisme cardiaque droit diagnostic | | | | |
| PAPm (mmHg) | 42 ± 11 [0] | | 36 ± 5 [0] | 0,072 |
| PAPs (mmHg) | 67 ± 14 [0] | | 59 ± 9 [0] | 0,019 |
| PAPd (mmHg) | 24 ± 7 [0] | | 21 ± 3 [0] | 0,118 |
| PAPO (mmHg) | 8 ± 4 [0] | | 7 ± 3 [0] | 0,441 |
| POD (mmHg) | 6 ± 3 [1] | | 5 ± 5 [1] | 0,945 |
| DC (L/min) | 3,8 ± 1 [1] | | 5,0 ± 1,6 [0] | 0,010 |
| IC (L/min/m ²) | 2,4 ± 0,6 [4] | | 3,0 ± 1,0 [0] | 0,067 |
| RVP (U.Wood) | 10,1 ± 4,8 [3] | | 7,0 ± 2,9 [1] | 0,028 |
| Test NO négatif | 16 [6] | | 11 [2] | 0,626 |
| Echocardiographie transthoracique diagnostique | | | | |
| FEVG (%) | 59 ± 7 [5] | | 63 ± 9 [4] | 0,183 |
| Fraction de raccourcissement du VD (%) | 36 ± 7 [14] | | 39 ± 8 [9] | 0,739 |
| VIT (m/s) | 3,8 ± 0,5 [15] | | 3,9 ± 0,3 [8] | 0,942 |
| PAPs (mmHg) | 75 ± 16 [3] | | 65 ± 11 [3] | 0,071 |
| Epanchement péricardique | 5 [3] | | 3 [3] | 1,000 |
| Dilatation cavités droites | 15 [4] | | 8 [3] | 1,000 |
| Septum paradoxal | 9 [5] | | 4 [3] | 1,000 |
| Biologie au diagnostic | | | | |
| NT-proBNP (ng/L) | 2466 ± 2559 [5] | | 2984 ± 3257 [5] | 0,689 |
| Uricémie (μM) | 454 ± 112 [19] | | 364 ± 83 [12] | 0,500 |
| pH | 7,5 ± 0,04 [15] | | 7,4 ± 0,05 [6] | 0,046 |
| PaO ₂ (kPa) | 9,5 ± 2,2 [15] | | 9,8 ± 2,1 [6] | 0,702 |
| PaCO ₂ (kPa) | 4,0 ± 0,5 [15] | | 5,1 ± 1,1 [6] | 0,005 |
| ASAT (xN) | 1,1 ± 0,2 [1] | | 1,5 ± 1,7 [2] | 0,432 |
| ALAT (xN) | 1,1 ± 0,3 [1] | | 1,5 ± 1,4 [2] | 0,713 |
| Urémie (mM) | 8,0 ± 2,8 [1] | | 5,9 ± 3,7 [0] | 0,006 |
| Créatininémie (μM) | 92 ± 25 [0] | | 86 ± 70 [0] | 0,025 |
| C-reactive protéine (mg/L) | 9 ± 13 [4] | | 35 ± 52 [1] | 0,081 |

Tableau 13-A : paramètres cliniques, hémodynamiques, échocardiographiques et biologiques de l'HTP au diagnostic, en comparant patients avec HTAP et patients HTP du groupe 3

| HTAP vs. HTP du groupe 3 | | | | |
|---|-----------------|--|------------------------|-------|
| | HTAP (=26) | | HTP groupe 3 (n=14) | p |
| Âge au diagnostic d'HTP | 66 ± 13 | | 62 ± 10 | 0,114 |
| Clinique et T6M au diagnostic | | | | |
| Dyspnée évoluant depuis (mois) | 16 ± 16 [3] | | 25 ± 16 [5] | 0,159 |
| Dyspnée stade NYHA | 3 ± 1 [1] | | 3 ± 1 [1] | 0,474 |
| Œdème des membres inférieurs | 5 [2] | | 2 [3] | 1,000 |
| Turgescence ou reflux hépato-jugulaire | 7 [2] | | 2 [3] | 0,686 |
| Malaises / syncopes | 2 [0] | | 0 [2] | 1,000 |
| Distance T6M | 267 ± 91 [10] | | 352 ± 88 [7] | 0,086 |
| Echelle de dyspnée de BORG | 6 ± 2 [17] | | 3 ± 1 [10] | 0,028 |
| SpO ₂ t ₀ (%) | 96 ± 3 [15] | | 95 ± 4 [9] | 0,685 |
| SpO ₂ t _{6min} (%) | 82 ± 8 [16] | | 88 ± 8 [10] | 0,209 |
| Différence SpO ₂ t ₀ -t _{6min} | 14 ± 9 [16] | | 7 ± 6 [10] | |
| Cathétérisme cardiaque droit diagnostic | | | | |
| PAPm (mmHg) | 42 ± 11 [0] | | 36 ± 5 [0] | 0,072 |
| PAPs (mmHg) | 67 ± 14 [0] | | 59 ± 9 [0] | 0,019 |
| PAPd (mmHg) | 24 ± 7 [0] | | 21 ± 3 [0] | 0,118 |
| PAPO (mmHg) | 8 ± 4 [0] | | 7 ± 3 [0] | 0,441 |
| POD (mmHg) | 6 ± 3 [1] | | 5 ± 5 [1] | 0,945 |
| DC (L/min) | 3,8 ± 1 [1] | | 5,0 ± 1,6 [0] | 0,010 |
| IC (L/min/m ²) | 2,4 ± 0,6 [4] | | 3,0 ± 1,0 [0] | 0,067 |
| RVP (U.Wood) | 10,1 ± 4,8 [3] | | 7,0 ± 2,9 [1] | 0,028 |
| Test NO négatif | 16 [6] | | 11 [2] | 0,626 |
| Echocardiographie transthoracique diagnostique | | | | |
| FEVG (%) | 59 ± 7 [5] | | 63 ± 9 [4] | 0,183 |
| Fraction de raccourcissement du VD (%) | 36 ± 7 [14] | | 39 ± 8 [9] | 0,739 |
| VIT (m/s) | 3,8 ± 0,5 [15] | | 3,9 ± 0,3 [8] | 0,942 |
| PAPs (mmHg) | 75 ± 16 [3] | | 65 ± 11 [3] | 0,071 |
| Epanchement péricardique | 5 [3] | | 3 [3] | 1,000 |
| Dilatation cavités droites | 15 [4] | | 8 [3] | 1,000 |
| Septum paradoxal | 9 [5] | | 4 [3] | 1,000 |
| Biologie au diagnostic | | | | |
| NT-proBNP (ng/L) | 2466 ± 2559 [5] | | 2984 ± 3257 [5] | 0,689 |
| Uricémie (μM) | 454 ± 112 [19] | | 364 ± 83 [12] | 0,500 |
| pH | 7,5 ± 0,04 [15] | | 7,4 ± 0,05 [6] | 0,046 |
| PaO ₂ (kPa) | 9,5 ± 2,2 [15] | | 9,8 ± 2,1 [6] | 0,702 |
| PaCO ₂ (kPa) | 4,0 ± 0,5 [15] | | 5,1 ± 1,1 [6] | 0,005 |
| ASAT (xN) | 1,1 ± 0,2 [1] | | 1,5 ± 1,7 [2] | 0,432 |
| ALAT (xN) | 1,1 ± 0,3 [1] | | 1,5 ± 1,4 [2] | 0,713 |
| Urémie (mM) | 8,0 ± 2,8 [1] | | 5,9 ± 3,7 [0] | 0,006 |
| Créatininémie (μM) | 92 ± 25 [0] | | 86 ± 70 [0] | 0,025 |
| C-reactive protéine (mg/L) | 9 ± 13 [4] | | 35 ± 52 [1] | 0,081 |

Tableau 13-B : paramètres cliniques, hémodynamiques, échocardiographiques et biologiques de l'HTP au diagnostic, en comparant patients sclérodermiques et patients avec autre connectivite.

Quatre de nos patients ont eu la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit avant leur inclusion dans notre registre, en faveur d'une HTP « *borderline* ». Ce terme n'ayant pas été retenu lors du dernier symposium mondial sur l'HTP [79] nous n'avons inclus ces patients que lorsque le cathétérisme cardiaque droit indiquait une PAPm ≥ 25 mmHg. Ce cas de figure n'a pas concerné que des patients sclérodermiques puisque sur ces 4 patients, 1 avait un SAS. Voici brièvement l'historique du diagnostic de l'HTP pour ces patients :

- Patiente n°6 (ScS cutanée limitée) : premier cathétérisme cardiaque réalisé en décembre 2012 avec une PAPm à 24 mmHg, puis diagnostic d'HTP fait 9 mois plus tard avec une PAPm à 29 mmHg. La patiente était toujours en vie à la fermeture du registre.
- Patiente n°23 (ScS cutanée limitée) : premier cathétérisme réalisé en mai 2015 avec une PAPm à 23 mmHg, puis en mars 2014 (+10 mois) à 22 mmHg, et ce n'est qu'en mai 2015 (+12 mois) qu'apparaît une PAPm à 31 mmHg. La patiente était toujours en vie à la fermeture du registre.
- Patiente n°36 (ScS diffuse) : premier cathétérisme cardiaque réalisé en novembre 2008 avec une PAPm à 24 mmHg, puis diagnostic d'HTP fait 2 ans plus tard avec une PAPm à 29 mmHg. La patiente était décédée à la fermeture du registre.
- Patiente n°31 (SAS) : premier cathétérisme cardiaque réalisé en novembre 2009 avec PAPm normale à l'état basal (20 mmHg) mais pathologique après remplissage (31 mmHg) ce pourquoi elle a bénéficié d'une ETT annuelle par la suite et l'HTAP a été diagnostiquée en octobre 2012 (+36 mois) avec une PAPm à 35 mmHg. La patiente était toujours en vie à la fermeture du registre.

Certains des patients sclérodermiques de notre cohorte ont eu une échocardiographie transthoracique (ETT) réalisée 12 à 18 mois avant l'échocardiographie faite au moment du diagnostic d'hypertension pulmonaire. La plupart du temps, il s'agissait d'une ETT annuelle dans le cadre du dépistage de l'HTAP. Au total, 17 patients sclérodermiques sur 30 ont bénéficié d'une surveillance annuelle par ETT (tableau 14). Il n'y avait pas de différence significative sur les valeurs de DLCOc entre les deux groupes aux EFR réalisées avant ou au moment du diagnostic d'HTP. Il en était de même pour la valeur de PAPs à la dernière ETT réalisée avant le diagnostic. Par contre les valeurs de PAPs et PAPd étaient significativement moins élevées au diagnostic chez les patients avec surveillance ETT que chez les patients sans surveillance (respectivement 37 ± 7 mmHg vs. 46 ± 13 soit $p=0,0196$; 21 ± 5 vs. 27 ± 7 soit $p=0,0244$). De même, le débit cardiaque était significativement plus préservé chez les patients dépistés que chez les non-dépistés ($4,4 \pm 1,2$ L/min vs. $3,5 \pm 0,9$; $p=0,024$).

| | Surveillance ETT | Pas de surveillance | p |
|--|------------------|---------------------|--------|
| Nombre de patients | 17 | 13 | |
| Délai entre diagnostic de connectivite et diagnostic d'HTP (année) | 10 ± 9 | 7 ± 10 | 0,1792 |
| ETT | | | |
| L Délai entre dernière ETT de surveillance et ETT diagnostique (mois) | 11 ± 7 | 25 ± 22 | |
| L VIT à la dernière ETT de surveillance (m/sec) | 3,2 ± 0,8 | 2,7 | 0,4390 |
| L PAPs à la dernière ETT de surveillance (mmHg) | 53 ± 19 | 49 ± 20 | 0,6329 |
| L PAPs à l'ETT diagnostique (mmHg) | 67 ± 16 | 82 ± 12 | 0,0158 |
| EFR | | | |
| L Délai entre dernière EFR de surveillance et EFR diagnostiques (mois) | 13 ± 10 | 38 ± 16 | |
| L DLCOc aux dernières EFR de surveillance (%th) | 37 ± 11 | 49 ± 11 | 0,0946 |
| L DLCOc aux EFR diagnostiques (%th) | 34 ± 14 | 32 ± 11 | 0,7166 |
| Cathétérisme cardiaque droit diagnostique | | | |
| L PAPm (mmHg) | 37 ± 7 | 46 ± 13 | 0,0196 |
| L PAPs (mmHg) | 62 ± 13 | 72 ± 13 | 0,0583 |
| L PAPd (mmHg) | 21 ± 5 | 27 ± 7 | 0,0244 |
| L Débit cardiaque (L/min) | 4,4 ± 1,2 | 3,5 ± 0,9 | 0,0243 |
| L Index cardiaque (L/m ² /min) | 2,7 ± 0,7 | 2,2 ± 0,6 | 0,0691 |

Tableau 14 : comparaison des patients ayant eu une surveillance annuelle par ETT et ceux qui n'en ont pas eu parmi le sous-groupe des patients sclérodermiques.

3.3.3. Traitement initial de l'hypertension pulmonaire

3.3.3.1. Traitement immunosuppresseur

Comme précisé dans l'introduction, un traitement par cyclophosphamide IV ± glucocorticoïdes peut être proposé pour tenter de traiter l'HTAP compliquant un lupus systémique ou une connectivite mixte, et peut-être un syndrome de Goujerot-Sjögren. Dans notre expérience, 5 patients étaient concernés : n°1, 15, 19, 20 & 34, traités par cyclophosphamide à la dose de 500-600 mg/m² (sauf 750 mg/m² pour le patient n°20, sclérodermique) toutes les 4 semaines pour un total de 6 perfusions. Hormis le patient n° 20, tous les autres avaient bien une connectivite mixte / indifférenciée / syndrome de chevauchement.

Le patient n°20 présentait une ScS diffuse, pour laquelle nous venons d'indiquer qu'il ne s'agit pas d'une indication validée. Il s'agissait ici d'une tentative ultime de sauvetage d'une HTAP de type MVOP rapidement évolutive et en échec d'une trithérapie spécifique de l'HTP, sachant qu'à l'époque (2007) peu de données étaient disponibles sur l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur dans l'HTAP des connectivites. Un traitement par Imatinib, en cours d'évaluation à cette époque, a même été testé en dernier recours sans succès chez ce patient.

Les 4 autres patients étaient toujours en vie à la date d'arrêt d'enregistrement des données de survie. La patiente n°15 n'a eu que 3 perfusions de cyclophosphamide sur les 6 prévues, en raison d'une mauvaise tolérance. La patiente n°34 a même vu se normaliser ses paramètres hémodynamiques lors du cathétérisme cardiaque droit réalisé au décours de ce traitement par cyclophosphamide.

Une seule patiente classée « connectivite mixte / indifférenciée » (n°32) n'a pas reçu de cyclophosphamide. La première explication est le fait que cette connectivite indifférenciée est un syndrome de chevauchement lupus – sclérodermie et que par analogie à la non-prescription d'un tel traitement dans la sclérodermie, il a été décidé de ne pas réaliser ce traitement chez elle. La deuxième explication est que la patiente avait déjà reçu par le passé des immunosuppresseurs (cf supra), le praticien responsable ne voulant pas l'exposer davantage aux effets indésirables potentiels.

3.3.3.2. Traitements spécifiques de l'HTAP

Vingt-sept patients (68%) ont débuté un traitement spécifique de l'HTAP en monothérapie, et 9 (22%) en bithérapie. La raison de la bithérapie initiale d'emblée était, pour ces 9 patients, la sévérité du retentissement de l'HTP : dyspnée NYHA 4, ou NYHA 3 associée à un index cardiaque < 3L/min/m², signes échocardiographiques de retentissement cardiaque droit.

La classe médicamenteuse prescrite était, pour 30 patients (75%), un antagoniste des récepteurs de l'endothéline-1 (ARE) – majoritairement du bosentan (n=25) – et pour 15 patients (38%) un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5). Nous n'avions aucun patient mis en première intention sous PGI2 ou analogues. Parmi les 25 patients sous bosentan, 19 avaient une sclérodermie systémique dont 12 avec des ulcères digitaux ischémiques et 13 avec une calcinose.

Tous les patients avec HTAP ont reçu un ou plusieurs traitement(s) spécifique(s) de l'HTAP.

Parmi nos patients avec HTP du groupe 3, 12 (86%) ont reçu un traitement spécifique de l'HTAP (9 patients une monothérapie et 3 une bithérapie soit 12 patients).

Pour 3 patients (8%), il n'y a pas eu d'initiation immédiate de traitement spécifique de l'HTAP après le cathétérisme diagnostique. Le patient n°10 était atteint d'HTAP et n'a reçu un traitement qu'au décours du 2^e cathétérisme cardiaque, correspondant à la « première visite de suivi » (VS1). Les deux autres avaient une HTP3 : le patient n°3a reçu un traitement après discussion en RCP au décours de VS1, et le patient n°39 était en situation palliative et est décédé quatre mois après le diagnostic.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de répartition de classe médicamenteuse selon qu'il s'agissait d'une HTP liée à une sclérodermie ou liée à une autre connectivite.

3.3.3.3. Traitements non spécifiques et transplantation pulmonaire.

Vingt-deux patients de notre cohorte (51%) étaient concernés par la prescription d'AVK, dont un seul avait un antécédent de fibrillation auriculaire comme autre justification d'une anticoagulation curative au long cours. En revanche, sur les 4 patients diagnostiqués à partir de 2014 (date de publication de l'étude COMPERA étudiant l'impact des AVK sur la survie dans l'HTP), aucun n'a été mis sous AVK pour l'indication de l'HTP, mais 1 patient était sous coumadine pour une thrombose veineuse profonde.

Vingt patients (50%, 14 HTAP et 6 HTP3) de notre cohorte étaient concernés par la prescription de diurétiques déplétifs (furosémide). Aucun n'avait d'antécédent d'insuffisance cardiaque documentée, et seuls deux patients avaient une insuffisance rénale chronique mais de

niveau faible à modéré donc ne constituant pas une indication aux diurétiques. Ainsi, l'indication de ce diurétique était bien l'HTP.

La proportion de patients sous oxygène était la même dans les deux groupes, à la phase initiale (5 patients avec HTAP et 3 patients avec HTP3, soit 20%)

Aucun patient n'a été inscrit sur liste de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire. Cette thérapeutique a néanmoins été discutée en consultation pour 3 patients (n°2, 11 et 15)

3.4. Evolution

3.4.1. Suivi par cathétérisme cardiaque droit

Il y a eu en moyenne $1,5 \pm 1,2$ cathétérisme cardiaque droit de suivi (n'incluant donc pas le cathétérisme diagnostique) par patient sur toute la période du suivi. Un seul patient (n°15) cumulait 6 cathétérismes cardiaques droits. Parmi les 9 patients (22,5%), tous sclérodermiques et dont 5 étaient atteints d'HTP3, voici les motifs pour lesquels nous n'avons pas de cathétérisme de suivi (soulignés et en caractère gras ceux qui étaient atteints d'HTAP) :

- Trois sont décédés moins d'un an après le diagnostic (patient n°7, 13 & 39) et aucun cathétérisme de contrôle n'a été effectué.
- Deux patients étaient âgés et invalides/grabataires (n°14 et 33): tous deux étaient suivis au CHU de Nantes et sont décédés respectivement 38 et 15 mois après le diagnostic.
- Deux patients ont été diagnostiqués en mai 2015 (n°23 et 38) soit un mois avant la date d'arrêt d'inclusion des patients, et ont eu entre-temps un cathétérisme cardiaque droit de suivi, 4 et 9 mois respectivement après le diagnostic initial.
- Une patiente a été perdue de vue (suivie à Morlaix) (n°24) et est décédée 4 ans après le diagnostic.
- Une patiente (n°29) refusait le cathétérisme.

Parmi les 31 patients qui ont eu au moins un cathétérisme cardiaque droit de suivi, le premier cathétérisme (VS1) – a été réalisé en moyenne au bout de $8,7 \pm 6,2$ mois, avec des extrêmes à 2 et 30 mois, dont 5 patients (16%) à plus d'un an. A l'inverse, ceux qui ont eu VS1 entre 3 et 6 mois tel qu'il est actuellement recommandé ne représentaient qu'à peine la moitié des patients (14 patients, soit 45%).

Dix-sept patients ont une VS2. Neuf d'entre eux soit la moitié ont eu la réalisation de cette VS2 dans un délai inférieur ou égal à un an par rapport à la précédente. Parmi les 6 autres patients avec un délai > 14 mois, ce délai allait de 17 à 36 mois.

De nombreux problèmes intercurrents, spécifiques ou non de la connectivité, ont interféré avec le suivi « standard » de l'HTP et à titre d'exemples, nous présentons dans le tableau 15 ci-après les quelques patients pour lesquels ce délai entre deux visites de suivi était > 14 mois (uniquement

pour diagnostic → VS1 et VS1 → VS2). Nous soulignons et marquons en caractère gras les patients atteints d'HTAP :

| Patient | Délai (mois) | Raison du retard |
|-------------|------------------|---|
| N°19 | Diag. – VS1 = 30 | Neutropénie prolongée attribuée à l'azathioprine. |
| N°22 | Diag. – VS1 = 18 | Opposition de la patiente. |
| N°30 | Diag. – VS1 = 16 | Episodes récurrents de surinfection bronchopulmonaire. |
| N°32 | Diag. – VS1 = 16 | Opposition de la patiente. |
| N°37 | Diag. – VS1 = 22 | Nombreux problèmes intercurrents : plusieurs épisodes d'hépatite médicamenteuse, anémie, troubles trophiques, infection pulmonaire, avec plusieurs hospitalisations en court et moyen séjour. |
| N°2 | VS1 – VS2 = 19 | Nombreux problèmes intercurrents : infections opportunistes graves (pneumocystose, infection disséminée à CMV), anémie hémorragique, escarres. |
| N°9 | VS1 – VS2 = 17 | Opposition de la patiente. |
| N°19 | VS1 – VS2 = 36 | Pas d'explications particulières à la lecture des courriers. |
| N°22 | VS1 – VS2 = 29 | Syndrome emphysème-fibrose : orientation vers un programme de réhabilitation respiratoire. |
| N°32 | VS1 – VS2 = 33 | Anémie nécessitant transfusion, troubles trophiques sur AOMI avec plusieurs épisodes d'érysipèle. |
| N°40 | VS1 – VS2 = 27 | Pas d'explications particulières à la lecture des courriers |

Tableau 15 : motifs de retard à la réalisation des cathétérismes cardiaques droits de suivi.

Enfin, les patients pour lesquels il y a eu un cathétérisme cardiaque droit annuel tout au long du suivi sont au nombre de 18. Sur ces 18 patients, 10 patients n'ont eu qu'un seul cathétérisme de suivi dans notre recueil, donc un suivi peu représentatif d'une régularité des cathétérismes sur le long terme. Ainsi, seuls 8 patients ont eu ≥ 3 cathétérismes, réalisés de manière annuelle.

Nous présentons dans le tableau 16 ci-après les données hémodynamiques de suivi, avec les valeurs de PAPm, de l'index cardiaque et des RVP (moyenne \pm écart type) pour la cohorte globale, selon le groupe d'HTP et selon la connectivité sous-jacente.

Il apparaît que pour les patients vivants suivants par cathétérisme cardiaque droit, les paramètres hémodynamiques restent, en moyenne, assez stables les deux premières années voire s'améliore en ce qui concerne l'index cardiaque dans le groupe HTAP et le groupe sclérodermique. Il n'y a pas de différence significative entre patients HTAP et patients HTP3, ou entre patients sclérodermiques et patients avec autre connectivité (hormis l'index cardiaque à $t = [6-18]$ mois entre patients sclérodermiques et patients avec autre connectivité, mais les effectifs sont faibles). Il semble que le temps sélectionne des patients survivants dont les paramètres restent stables voire s'améliorent sous traitement.

| | Cohorte globale | | HTAP vs. HTP3 | | | | ScS vs. Autre | | | | | |
|----------------------------|-----------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------------|---------|---------------|---------|-------|
| | Valeurs | N = ... | HTAP | | HTP3 | p | ScS | Autre | | p | | |
| T = Diagnostic | | | | | | | | | | | | |
| PAPm (mmHg) | 40 ± 8 | 40 / 40 | 42 ± 11 | 26 / 26 | 36 ± 5 | 14 / 14 | 0,072 | 40 ± 9 | 30 / 30 | 39 ± 6 | 10 / 10 | 0,82 |
| IC (L/m ² /min) | 2,6 ± 0,9 | 36 / 40 | 2,4 ± 0,6 | 22 / 26 | 3,0 ± 1,0 | 14 / 14 | 0,067 | 2,5 ± 0,7 | 26 / 30 | 2,9 ± 1,2 | 10 / 10 | 0,42 |
| RVP (W) | 9 ± 4 | 36 / 40 | 10,1 ± 4,8 | 23 / 26 | 7 ± 3 | 13 / 14 | 0,028 | 9,5 ± 4,8 | 27 / 30 | 7,4 ± 2,8 | 9 / 10 | 0,29 |
| T = [6-18] mois | Moy. = 11 ± 4 | | Moy. = 10 ± 4 | | Moy. = 12 ± 4 | | | Moy. = 11 ± 4 | | Moy. = 9 ± 4 | | |
| PAPm (mmHg) | 39 ± 13 | 22 / 22 | 42 ± 13 | 14 / 15 | 36 ± 9 | 7 / 7 | 0,41 | 40 ± 14 | 14 / 14 | 39 ± 8 | 7 / 8 | 0,91 |
| IC (L/m ² /min) | 2,6 ± 0,7 | 20 / 22 | 2,4 ± 0,7 | 12 / 15 | 2,8 ± 0,7 | 7 / 7 | 0,2 | 2,4 ± 0,6 | 13 / 14 | 2,9 ± 0,8 | 6 / 8 | 0,013 |
| RVP (W) | 8 ± 5 | 20 / 22 | 10 ± 5 | 13 / 15 | 6 ± 4 | 7 / 7 | 0,096 | 10 ± 5 | 14 / 14 | 6 ± 4 | 7 / 8 | 0,22 |
| T = [18-30] mois | Moy. = 21 ± 4 | | Moy. = 21 ± 2 | | Moy. = 22 ± 6 | | | Moy. = 20 ± 2 | | Non pertinent | | |
| PAPm (mmHg) | 37 ± 11 | 11 / 11 | 42 ± 9 | 7 / 7 | 30 ± 11 | 4 / 4 | 0,12 | 37 ± 10 | 10 / 10 | | | n/a |
| IC (L/m ² /min) | 2,9 ± 0,5 | 9 / 11 | 2,9 ± 0,6 | 6 / 7 | 2,8 ± 0,3 | 3 / 4 | 1 | 2,9 ± 0,5 | 8 / 10 | Non pertinent | | n/a |
| RVP (W) | 7 ± 2 | 10 / 11 | 7 ± 3 | 7 / 7 | 6 ± 1 | 3 / 4 | 0,26 | 7 ± 2 | 9 / 10 | 2 valeurs | | n/a |

Tableau 16 : valeurs de PAPm, IC et RVP au diagnostic, à 6-18 mois et à 18-30 mois dans la cohorte globale et en comparaison HTAP – HTP3 et ScS – autre connectivite/

3.4.2. Evolution de la connectivite : atteintes d'autres organes

Nous avons identifié 6 patients – dont 1 HTAP pour 5 HTP3 – qui de manière certaine voient leur connectivite évoluer après le diagnostic d'HTP, via d'autres atteintes d'organes que celle de l'HTP (atteinte pulmonaire interstitielle, musculaire, cutanée, etc.) :

- Patient n°1 (HTAP), considérée comme une connectivite indifférenciée à anticorps anti-Ku (syndrome de chevauchement sclérodermie-myosite) : Cette patiente a présenté en 2015, soit quatre ans après le diagnostic d'HTAP, une poussée de scléromyosite (myopathie nécrosante auto-immune à la biopsie musculaire et majoration de la sclérose cutanée avec un score de Rodnan à 9/51). Elle validait les critères diagnostiques de la sclérodermie systémique selon la classification ACR/EULAR 2013.
- Patient n°7 (HTP3, ScS diffuse) : concomitamment au diagnostic d'HTP, survenue rapidement progressive d'une pneumopathie interstitielle diffuse, apparition et aggravation des d'ulcérations digitales ischémiques avec surinfection et défaillance rénale potentiellement attribuable à une crise rénale sclérodermique (biopsie rénale non réalisée) puis défaillance multiviscérale et décès.
- Patient n°11 (HTP3, ScS cutanée limitée) : au décours du diagnostic d'HTP, aggravation d'une PID traitée 4 ans avant le diagnostic d'HTP (6 perfusions mensuelles de cyclophosphamide IV puis relais par MMF). Trois mois après le diagnostic d'HTP, aggravation de la dyspnée sans aggravation des paramètres hémodynamiques d'HTP. Devant cette poussée de PID, un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide IV (6 nouvelles perfusions) a donc été repris.
- Patient n°16 (HTP3, ScS limitée) : survenue d'une pneumopathie interstitielle diffuse avec décision de traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide.

- Patiente n°19 (HTP3, connectivite mixte / indifférenciée) : survenue d'une PIDet d'une neutropénie sous azathioprine
- Patiente n°27 (HTP3, SAS) : nombreuses et fréquentes récurrences de calcinose pseudo-tumorales (cf figure ci-contre).

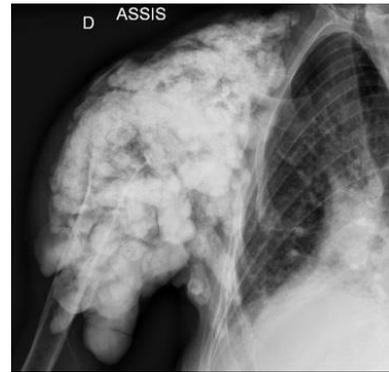


Figure 5 : calcinose pseudo-tumorales de la patiente n°27

Il est à noter que les patients sclérodermiques n'ont pas présenté de modification significative du score de Rodnan au cours du suivi.

3.4.3. Survenue de complications infectieuses graves

Nous présentons ci-dessous les patients qui ont présenté des complications infectieuses graves, menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, au décours du diagnostic d'HTP (nous avons présenté au chapitre 3.2 les patients ayant présenté de telles complications avant le diagnostic) :

- Patiente n°1 (connectivite indifférenciée à anticorps anti-Ku) : choc septique à point de départ pulmonaire en 2013, survenu sous prednisone seule (bithérapie bosentan et tadalafil pour l'HTAP diagnostiquée en 2011), avec défaillance cardiaque droite et hospitalisation en réanimation. Suite à cet épisode, intensification du traitement tant de la connectivite (cyclophosphamide avec relais MMF) que de l'HTAP (trithérapie avec époprosténol).
- Patiente n°2 (ScS cutanée limitée) : pneumocystose pulmonaire et infection disséminée à CMV en 2010, avec détresse respiratoire et séjour en réanimation, concomitamment à un traitement par azathioprine prescrit pour hépatite auto-immune (monothérapie par sildenafil pour l'HTAP diagnostiquée en 2009)
- Patiente n°35 (SAS à anticorps anti-Jo1): nombreuses complications contemporaines de lignes successives d'immunosuppresseurs :
 - o Pour rappel, tuberculose de hanche, pseudotumeur colique et méningo-encéphalite herpétique avant le diagnostic d'HTP.
 - o Puis plusieurs années après, en 2015 soit un an après le diagnostic d'HTP, infection ostéo-articulaire disséminée à mycobactérie atypique, survenu sous MMF en traitement d'entretien d'une PID (monothérapie par bosentan pour l'HTAP).

3.4.4. Survenue de cancers

- Patiente n°12 (ScS cut. limitée) : lymphome diffus à grandes cellules B (syndrome de Richter) stade 4, survenu 2 ans après le diagnostic d'HTP, traitée alors par bosentan et sildenafil.

- Patiente n°19 (connectivite mixte / indifférenciée) : tumeur bronchopulmonaire d'allure maligne non biopsiable, diagnostiquée 9 ans après l'HTP (traitée par sildénafil, et la connectivite par prednisone 10mg/j)
- Patiente n°30 (ScS cut. limitée) : tumeur pulmonaire d'allure maligne, non biopsiée, diagnostiquée 2 ans après l'HTP (traitée par sitaxentan et sildénafil).

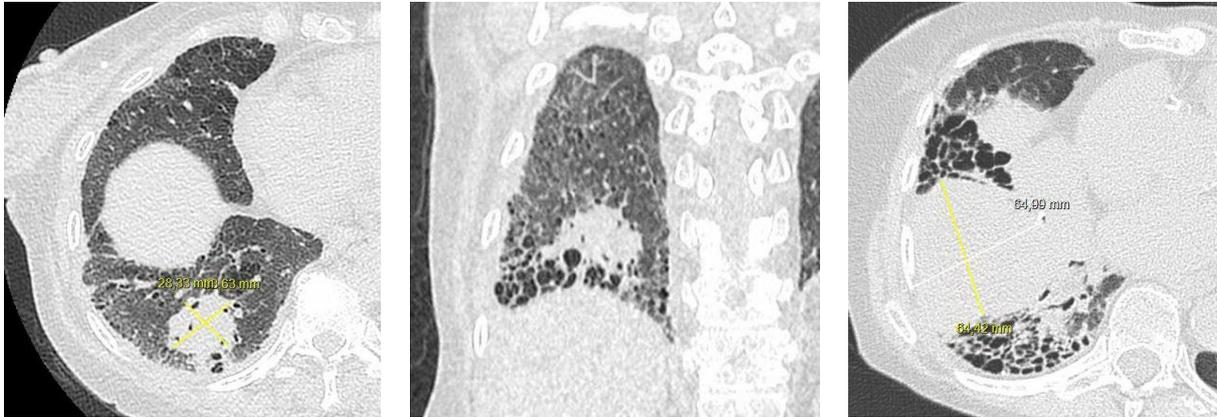


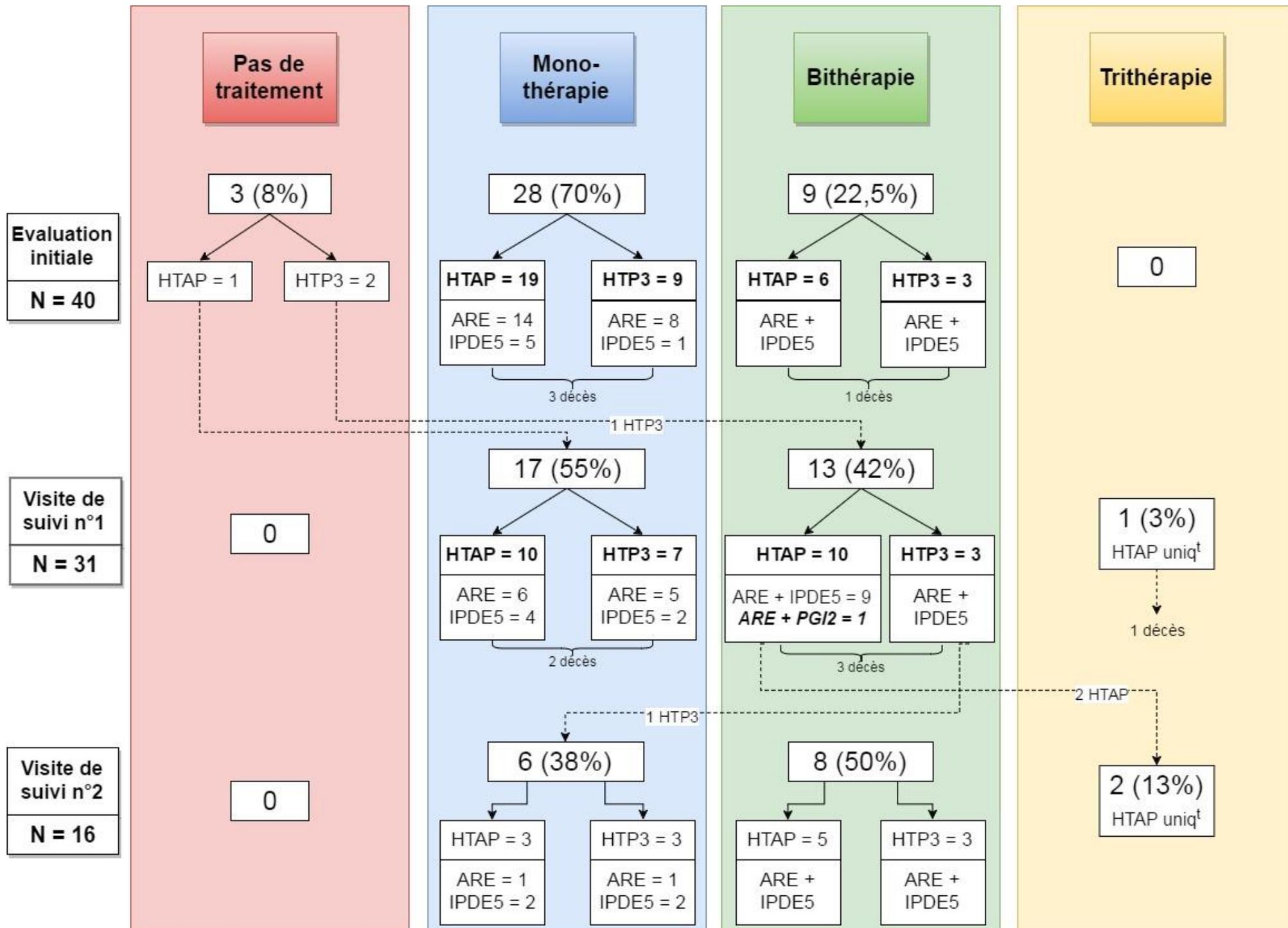
Figure 6 : images TDM, fenêtrage pulmonaire, des tumeurs bronchopulmonaires des patientes n°19 (à gauche et au milieu) et n°30 (à droite)

3.4.5. Traitements spécifique de l'HTAP au cours du suivi

Au décours du 1^{er} cathétérisme cardiaque droit de contrôle, c'est-à-dire de la visite de suivi n°1 (VS1), la proportion de patients mis sous bithérapie augmente, en conséquence d'une réponse insuffisante d'un certain nombre de patients sous monothérapie. Les ARE restent la classe la plus prescrite, mais la proportion de patients sous IPDE-5 augmente. Au décours du 3^e cathétérisme cardiaque droit de contrôle, les patients sous bithérapie sont majoritaires, et la proportion de prescription des IPDE-5 supplante celle des ARE.

Au fur et à mesure des visites de suivi (VS), la prédominance de la prescription des ARE sur les IPDE-5 tend à s'inverser, passant de 31 patients (78%) sous ARE vs. 15 (38%) sous IPDE-5 initialement, à respectivement 12 (75%) vs. 14 (88%) après VS2 et 4 (57%) vs. 6 (86%) après VS3

Page suivante, figure 7 : vue chronologique de la répartition des traitements spécifiques de l'HTAP au diagnostic, VS1 et VS2



La place des analogues de la PGI2 reste modeste tout au long du suivi ; tout comme la proportion de patients sous trithérapie. Les analogues de la PGI2 ont été prescrits pour 7 patients :

- soit en bithérapie pour 1 patient (avec le bosentan, patient n°21),
- soit en trithérapie pour 6 patients, qui s'est constituée alors de manière séquentielle (patients n° 4, 5, 8, 10, 11 et 20). Cette trithérapie ne concernait, à VS1 et VS2, que des patients avec HTAP : époprosténol à VS1 pour le patient n°20 et tréprosténol à VS2 pour les patients n°4 & n°8. Puis cela a concerné, au décours de VS3, le patient n°5 (HTAP – tréprosténol) mais également le patient n°11, atteint d'HTP3 (époprosténol). Enfin, au décours de VS4, cela a concerné le patient n°10 (HTAP – tréprosténol).

Nous avons également colligé les effets indésirables de ces traitements, et qui ont conduit à leur arrêt. Il s'agit presque exclusivement d'hépatite sous ARE : 3 arrêts du bosentan (9%) sur 3 arrêts tous médicaments confondus à VS1, et 2 arrêts de bosentan (12%) et 1 arrêt d'ambrisentan à VS2 ; soit un cumul de 16% d'arrêt de bosentan. En comparaison, nous n'avons noté qu'un seul arrêt d'IPDE-5, en raison de tremblements majeurs.

Enfin, nous rapportons le suivi de traitement pour les patients atteints d'HTP du groupe 3 : pour les 10 patients sur 14 qui ont eu un 1^{er} cathétérisme cardiaque de suivi (VS1), le traitement spécifique de l'HTAP a été poursuivi. Puis, pour les 6 patients qui ont eu un 2^e cathétérisme (VS2), le traitement a toujours été poursuivi, et ainsi de suite pour les cathétérismes suivants. Comme indiqué ci-dessus, une patiente (n°11) a eu une trithérapie séquentielle. Seule une patiente (n°22, syndrome emphysème-fibrose secondaire à une sclérodémie cutanée limitée) a vu son traitement interrompu suite à une décision en RCP. En effet, cette patiente initialement sous bithérapie ARE + IPDE-5 puis sous monothérapie IPDE-5 (intolérance hépatique au bosentan et respiratoire à l'ambrisentan) a vu sa dyspnée se majorer progressivement, en rapport avec une insuffisance respiratoire grave (hypoventilation alvéolaire et hypoxémie sur les gaz du sang, VEMS oscillant entre 29% et 33%th) alors qu'en parallèle il n'y a eu aucun d'épisode de décompensation cardiaque droite et qu'aux contrôles échocardiographiques il n'y avait pas de dilatation de l'oreillette droite ni du ventricule droit (ce dernier apparaissant normokinétique). La patiente est malheureusement décédée quelques mois plus tard.

Chez les 9 patients qui n'ont pas eu de VS1 pour les motifs indiqués au chapitre 3.4.1, il n'y a pas eu de modification de traitement (passage d'une mono- à une bithérapie ou l'inverse). Chez les 14 patients qui ont eu VS1 mais pas VS2, seuls 2 ont eu des modifications de traitement :

- Patiente n°1 après son choc septique avec défaillance cardiaque droite (passage bithérapie à trithérapie),
- Patiente n°25 qui est passée d'une monothérapie par ARE à une bithérapie ARE + IPDE-5 en raison de malaises à répétition attribuée à l'HTAP (patiente décédée deux ans après de son HTAP, pas de trithérapie en raison de l'état de santé trop précaire).

3.5. Mortalité

Après un suivi moyen de 37 ± 26 mois, 23 patients (55%) sont décédés. La survie médiane de la cohorte globale était de 52 mois, et la survie à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 88%, 57% et 30%. Dans la population de patients sclérodermiques, 21 patients sur 30 sont décédés (70%) avec une médiane de survie de 35 mois ; et à 1, 2, 3 et 5 ans des taux de survie de respectivement 88%, 70%, 50% et 22%. Chez nos patients avec connectivité non sclérodermique, 2 sur 10 sont décédés (20%), tous deux suivis pour un SAS. Aucun patient avec connectivité mixte / indifférenciée / syndrome de chevauchement n'est décédé.

Nous avons voulu comparer la mortalité à 48 mois, selon le groupe d'HTP et selon le type de connectivité sous-jacente :

- Il n'existait pas de différence significative sur la survie entre les patients avec HTP du groupe 1 (HTAP) et ceux avec HTP du groupe 3 ($p = 0,10$).
- Il existait une différence significative sur la survie entre les patients sclérodermiques et les patients avec autre connectivité ($p = 0,023$).
- Enfin nous avons voulu comparer la survie selon le groupe d'HTP, au sein des patients sclérodermiques : les patients sclérodermiques avec HTP3 avait une survie significativement moins bonne que les patients sclérodermiques avec HTAP ($p = 0,027$).

Nous avons ensuite évalué l'impact pronostique de différents paramètres clinico-biologiques de la connectivité ou de l'HTP sur la survie globale à 48 mois, aussi bien dans la population globale de notre étude que dans le sous-groupe des patients avec HTAP (tableau 17). Aucun facteur n'était discriminant en analyse univariée, avec cependant une tendance pour la sclérodactylie et les télangiectasies dans la population globale, et les calcinose dans le sous-groupe des patients avec HTAP. Nous n'avons donc pas réalisé d'analyse multivariée.

| | Population globale | | Sous-groupe des patients HTAP | |
|--|--------------------|------|-------------------------------|------|
| | N(+) / N(-) | p | N(+) / N(-) | p |
| Raynaud | 36 / 4 | 0.66 | 24 / 2 | 0.48 |
| Acrocyanose | 20 / 19 (*) | 0.21 | 14 / 12 | 0.42 |
| Ulcères digitaux | 16 / 24 | 0.74 | 11 / 15 | 0.43 |
| Calcinose | 18 / 22 | 0.40 | 14 / 12 | 0.08 |
| Sclérodactylie ou doigts boudinés | 35 / 5 | 0.08 | 24 / 2 | 0.47 |
| Télangiectasies | 29 / 11 | 0.08 | 22 / 4 | 0.17 |
| Main de Jaccoud | 3 / 37 | 0.15 | 2 / 24 | 0.32 |
| RGO | 25 / 40 | 0.39 | 17 / 9 | 0.43 |
| Arthralgies | 15 / 25 | 0.79 | 8 / 18 | 0.97 |
| Arthrites | 3 / 37 | 0.65 | 1 / 25 | N/A |
| Myalgies | 9 / 31 | 0.11 | 5 / 21 | 0.33 |
| Myosite | 2 / 38 | 0.88 | 1 / 25 | N/A |

Tableau 17 : étude de corrélation « signe clinique de la connectivité au diagnostic d'HTP » avec « décès ». N(+) / N(-) : nombre de patients présentant ou non ce signe, (*) 1 patient pour lequel valeur non déterminée. Valeur-p se rapporte à l'hypothèse que la présence du signe clinique en question, chez un patient donné, soit associée au décès.

En raison d'un trop faible nombre d'évènement, il n'a pas été possible d'évaluer l'impact pronostic des paramètres cliniques suivants : atteinte gastrique (estomac pastèque), atteinte intestinale, atteinte ano-rectale et crise rénale ; et dans le sous-groupe HTAP les paramètres arthrites et myalgies.

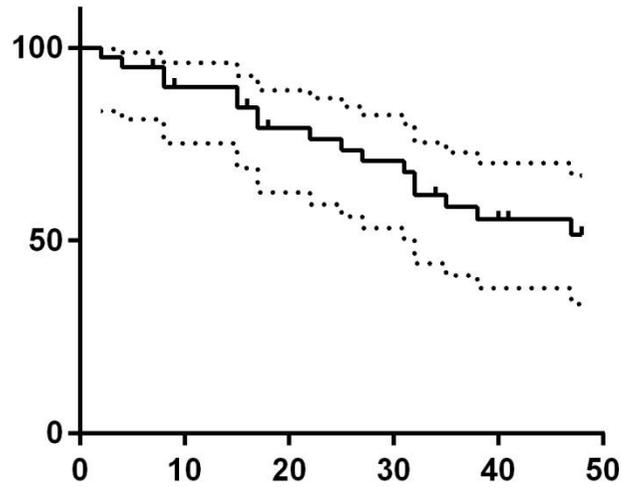
Parmi les paramètres suivants, recueillis au moment du diagnostic de l'HTP, aucun n'était corrélé au pronostic : âge, sexe, ancienneté de la connectivite, NT-proBNP, uricémie, ratio CVF/DLCO > 1, DLCOc < 39%th, distance au T6M, PAPm, résistances vasculaires pulmonaires, index cardiaque, prescription initiale d'ARE vs. IPDE-5 en monothérapie, bi-thérapie initiale d'emblée vs. aucun traitement ou monothérapie (que ce soit dans la population globale ou dans le sous-groupe des patients avec HTAP).

Nous avons également répertorié les causes de décès :

- Décompensation cardiorespiratoire : 12 patients sur 23 (52%)
- Cause infectieuse : 4 patients sur 23 (17%)
- Autre : 1 patient (4%, défaillance multiviscérale post-opératoire d'occlusion de pontage périphérique)
- Inconnue : 5 patients sur 23 (22%)

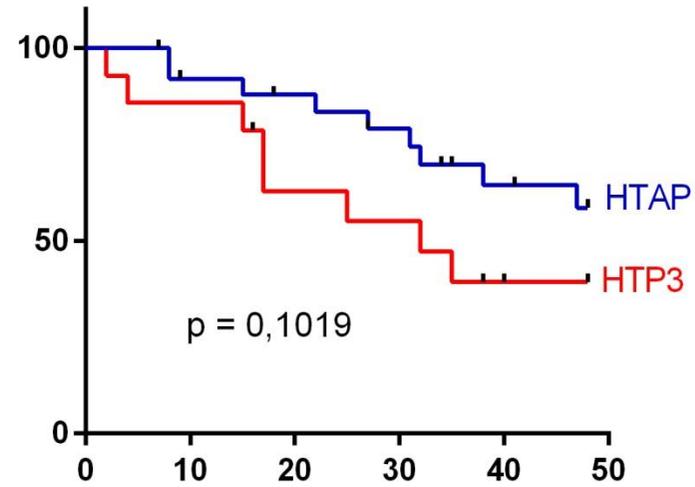
Page suivante, figure 8 : courbes de survie de la cohorte globale, selon le groupe d'HTP, selon la connectivite sous-jacente et selon le groupe d'HTP chez les sclérodermiques. En abscisse, durée de suivi (en mois), censurée à 48 mois. En ordonnée, Taux de survie (en %). En dessous de chaque graphique, tableau indiquant le nombre de sujets à risque (après décès et censure) à 0, 7, 15, 22, 31, 38 et 48 mois.

Cohorte globale



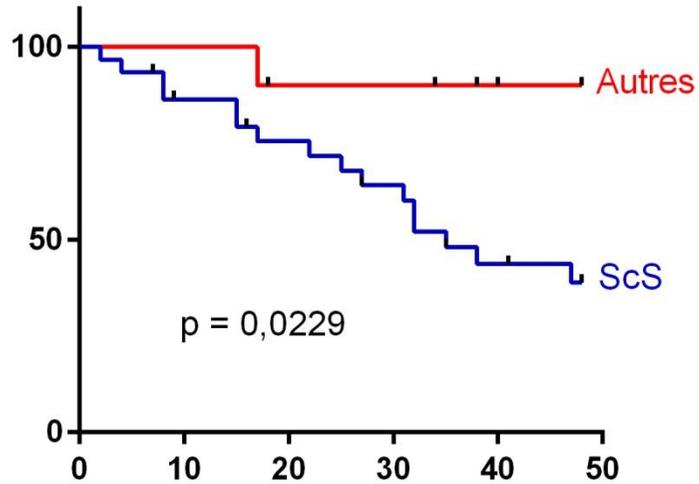
| Durée de suivi (mois) | 0 | 7 | 15 | 22 | 31 | 38 | 48 |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Nbre de sujets à risque | 40 | 38 | 34 | 28 | 24 | 18 | 13 |

HTAP vs. HTP3



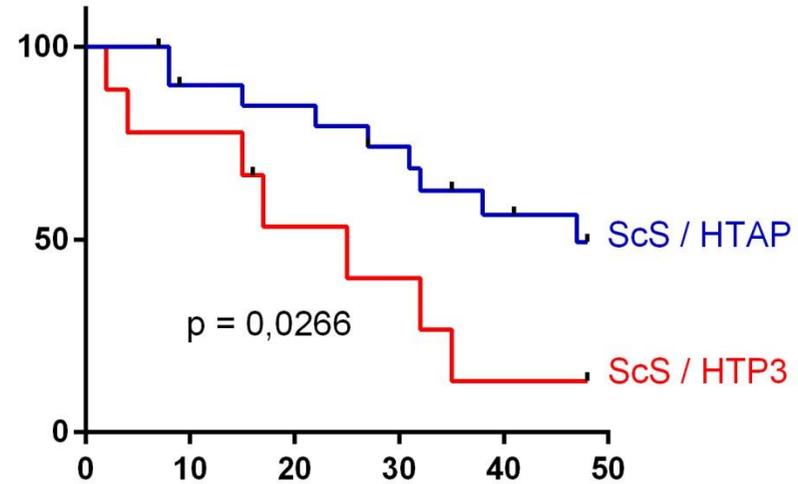
| Durée | 0 | 7 | 15 | 22 | 31 | 38 | 48 |
|-------|----|----|----|----|----|----|----|
| HTAP | 26 | 26 | 22 | 20 | 17 | 13 | 10 |
| HTP3 | 14 | 13 | 12 | 10 | 8 | 5 | 3 |

ScS vs. Autres connectivites



| Durée | 0 | 7 | 15 | 22 | 31 | 38 | 48 |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|
| ScS | 30 | 28 | 24 | 20 | 16 | 11 | 8 |
| Autres | 10 | 10 | 10 | 9 | 9 | 7 | 5 |

ScS : HTAP vs HTP3



| Durée | 0 | 7 | 15 | 22 | 31 | 38 | 48 |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|
| ScS / HTAP | 21 | 21 | 17 | 16 | 13 | 10 | 7 |
| ScS / HTP3 | 9 | 8 | 7 | 5 | 4 | 2 | 1 |

Parmi nos 13 patients décédés de décompensation cardiorespiratoire, 3 étaient très suspects de présenter une forte composante de MVOP. Tous trois étaient atteints de sclérodémie cutanée limitée et aucune autopsie n'a été réalisée pour confirmer cette hypothèse diagnostique. Nous résumons pour chacun, dans le tableau 18 ci-dessous, les critères de la MVOP (nous n'avons pas utilisé le critère hémorragie broncho-alvéolaire car cet examen n'a été effectué pour aucun de ces patients), puis l'évolution jusqu'au décès :

| Patient | DLCOc (%th) au diagnostic | Critères TDM (*) | | | PaO2 (kPa) N = 10-13 | OAP sous vaso-dilatateur | Cathétérisme diagnostique | | |
|---------|---------------------------|------------------|---|---|----------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------|
| | | A | B | C | | | PAPm (mmHg) | IC (L/m ² /min) | RVP (U.Wood) |
| N°4 | 40 | 1 | 0 | 1 | 8,5 | 0 | 50 | ND | 13,5 |
| N°20 | 34 | 1 | 1 | 1 | 8 | 1 | 35 | 2,3 | 7,7 |
| N°21 | 46.5 | 1 | 1 | 1 | ND | 0 | 50 | ND | ND |

Tableau 18 : caractéristiques des 3 patients suspects de MVOP. (*) Critères TDM : verre dépoli (A), épaissements septaux (B), adénopathies médiastinales (C).

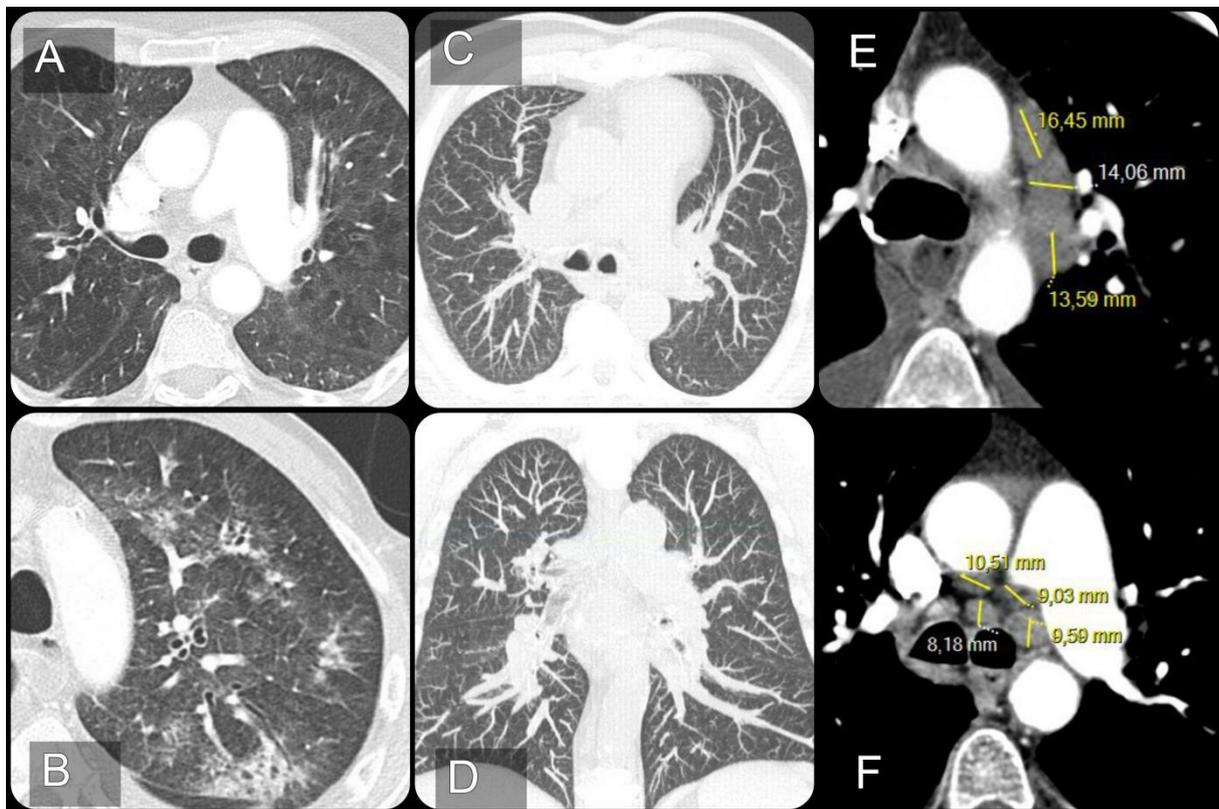


Figure 9 : images TDM des 3 patients suspects de MVOP : verre dépoli (A et B), épaissements septaux (C et D), adénopathies médiastinales (E et F).

- N°4 : diagnostic de l'HTAP en février 2009 avec l'instauration d'une bithérapie d'emblée (ARE + IPDE-5). Puis réévaluation à 3 mois (juin 2009) sans modifications de traitement, 18 mois (septembre 2010) avec le passage à une trithérapie (tréprosténil) et 34 mois (décembre 2011) avec l'augmentation de posologie de l'IPDE-5. Décès en janvier 2013 après 47 mois de recul.

- N°20 : diagnostic de l'HTAP en avril 2007 avec l'instauration d'une monothérapie par ARE. Puis réévaluation à 13 mois (mai 2008) où le patient, entre-temps mis sous bithérapie ARE + IDPE5, est mis sous trithérapie (époprosténol). Décès en juillet 2008 après 15 mois de recul.
- N°21 : diagnostic de l'HTAP en novembre 2008 avec l'instauration d'une monothérapie par ARE. Puis réévaluation à 6 mois (mai 2009) avec le passage à une bithérapie ARE + PGI2 (époprosténol). Décès en juillet 2009 après 8 mois de recul.

Pour les 26 patients atteints d'HTAP, en dehors du simple critère de mortalité, nous avons voulu déterminer lesquels pouvaient être qualifiés de « répondeurs » et de « non-répondeurs » au traitement selon les recommandations ESC/ERS [3]. Pour cela, nous avons évalué pour chaque patient, cathétérisme après cathétérisme, l'évolution des différents critères suivants : classe fonctionnelle NYHA de la dyspnée, index cardiaque, modification éventuelle du traitement au décours du cathétérisme, taux de NT-proBNP et présence de signes droits cliniques ou échographiques. Les patients étaient considérés comme répondeurs s'ils étaient vivants, en classe fonctionnelle NYHA II (ou classe III après traitement si classe IV avant traitement), s'ils avaient un index cardiaque $> 2,4 \text{ l/m}^2/\text{min}$ (ou passant de < 2 à > 2 sous traitement), une amélioration du NT-proBNP, l'absence ou l'amélioration nette sous traitement des signes droits cliniques ou échographiques et s'il n'y avait pas de décision de modifier le traitement spécifique de l'HTAP au décours de chaque visite de suivi.

Nous avons identifié 10 patients considérés comme répondeurs (n°1, 2, 9, 15, 18, 28, 32, 34, 37 et 40), tous des femmes, d'âge moyen 58 ± 16 ans au diagnostic d'HTP. Quatre patients avaient une connectivité mixte (sur un total de 5 dans notre cohorte), 5 ont une sclérodémie (4 cutanées limitées et 1 diffuse) et 1 patient un SGS. Le nombre de cathétérismes cardiaques de suivi était en moyenne de $3 \pm 1,4$ donc supérieur à la moyenne de notre cohorte globale (cf chapitre 3.4.1) et la durée de suivi de 53 ± 24 mois. Pour 4 de ces 10 patients (n°1, 15, 37 et 40) il a fallu une bithérapie séquentielle pour atteindre l'objectif, les autres étant considérés comme répondeurs avec une monothérapie (n°2, 18, 28, 32, 34) ou une bithérapie d'emblée (n°9).

A l'inverse, nous avons identifié 6 patients (n°4, 5, 8, 10, 20, 21) qui étaient clairement non-répondeurs au traitement de l'HTAP et qui d'ailleurs sont décédés de cause cardiopulmonaire. Il s'agissait de trois femmes et de trois hommes, ainsi tous les hommes du groupe HTAP étaient non-répondeurs. L'âge moyen était de 63 ± 7 ans. Tous ces patients étaient atteints de sclérodémie cutanée limitée, dont trois suspects de MVOP (décrits ci-dessus). Le nombre de cathétérismes cardiaques de suivi était en moyenne de 3 ± 1 donc – comme pour les patients répondeurs – supérieur à la moyenne de notre cohorte globale (cf chapitre 3.4.1) et la durée de suivi de 37 ± 22 mois. Quatre d'entre eux ont été mis sous trithérapie séquentielle, le cinquième a été mis en monothérapie orale puis bithérapie avec un analogue de la PGI2, et le sixième en mono- puis bithérapie orale puis monothérapie IV avec un analogue de la PGI2.

Pour les 10 autres patients, il n'est pas possible de se prononcer de manière formelle en raison d'un suivi trop court pour 2 patients (n°23 et 38) ; de l'absence de réévaluation par cathétérisme cardiaque en raison de l'âge, des comorbidités ou d'un décès précoce pour 4 patients (n°6, 13, 14 et 17) ; d'une perte de vue pour 1 patient (n°24) ; d'un nombre trop important de données manquantes

entre le cathétérisme diagnostique et le seul cathétérisme de suivi avant décès pour 1 patient (n°25) ; et enfin d'une cause de décès ne permettant pas de conclure pour 2 patients :

- N°12 : stabilité des paramètres de l'HTAP sous bithérapie instaurée après le cathétérisme diagnostique, avec une visite de suivi, puis décès en rapport avec un syndrome de Richter 27 mois après le diagnostic.
- N°36 : stabilité des paramètres de l'HTAP sous monothérapie au décours de 3 cathétérismes cardiaques, puis décès d'une défaillance multiviscérale post-opératoire pour une chirurgie d'occlusion de pontage périphérique 22 mois après le diagnostic

Enfin, nous souhaitons faire souligner deux points concernant le groupe des dix patients avec connectivite non-sclérodermiques :

- 1) Les deux patients décédés dans ce groupe étaient atteints de syndrome des anti-synthétases. La cause de décès était dans les deux cas une décompensation cardiorespiratoire en lien avec l'HTP, soit primitivement (n°35) soit secondairement à un sepsis (n°27, cause de décès classée en « infection »).
- 2) Nous avons comparé la mortalité selon que ces patients validaient ou non le score ACR/EULAR 2013 pour la sclérodermie. A l'issue de toute la période de suivi, les deux patients décédés décrits ci-dessus validaient les critères ACR/EULAR de la sclérodermie. Cependant nous n'avons pas mis en évidence de différence de mortalité entre les deux groupes ($p = 0,41$; effectifs trop faibles).

4. DISCUSSION

4.1. Rappel des principaux résultats.

Le but de cette étude était de décrire de manière rétrospective les caractéristiques des 40 patients suivis au CHU de Nantes pour une hypertension pulmonaire pré-capillaire associée à une connectivite, diagnostiquée entre janvier 2003 et juin 2015. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude analysant, toutes connectivites confondues, les paramètres clinico-biologiques de cette connectivite lorsqu'elle se complique d'hypertension pulmonaire et lors du suivi. Les résultats principaux de notre étude sont :

- L'hypertension pulmonaire associée aux connectivites survenait chez des sujets âgés (64 ± 12 ans), majoritairement des femmes, et avec de nombreuses comorbidités
- La connectivite était parfois fruste lorsqu'a été diagnostiquée l'hypertension pulmonaire, avec dans notre expérience 8 patients (20%) dont la connectivite a été diagnostiquée grâce à l'hypertension pulmonaire (concomitamment ou plusieurs mois après). Pour les trois patients pour lesquels le diagnostic de sclérodermie systémique n'a été posé qu'un, deux ou

trois ans après celui de l'HTP, il n'y avait pas eu de recherche d'anticorps anti-nucléaires au moment du diagnostic d'HTP. Cette recherche est habituellement faite, de même qu'un bilan hépatique et une sérologie du VIH, chez tout patient présentant une HTAP [3]. Il est donc fondamental, lors du diagnostic d'une HTP qui pourrait paraître idiopathique, d'interroger le patient sur un éventuel phénomène de Raynaud et de rechercher une sclérose cutanée ou des télangiectasies qui sont parfois très discrètes voire absentes. En cas de positivité des anticorps anti-nucléaires sans signes cliniques de sclérodémie, il importe de réaliser une capillaroscopie à la recherche de signes précoces de sclérodémie (mégacapillaires et microhémorragies).

- Il était difficile de classer certains patients dans le groupe 1 (HTAP) ou dans le groupe 3 (HTP secondaires aux maladies pulmonaires chroniques). Certains patients ont parfois été reclassés au cours de leur suivi, en particulier en cas d'aggravation d'une pneumopathie interstitielle.
- Certains patients atteints de connectivité non-sclérodémique avaient en réalité des caractéristiques cliniques proches de la sclérodémie, principalement les patients étiquetés « connectivité mixte / indifférenciée / syndrome de chevauchement ». Six patients sur 10 dans notre expérience validaient les critères ACR/EULAR 2013 de la sclérodémie. Néanmoins leur pronostic était nettement meilleur que celui des patients sclérodémiques, avec seulement deux décès à la fermeture du registre (ces deux patients étant atteints de syndrome des anti-synthétases).
- Hormis la présence de télangiectasies qui, chez les patients sclérodémiques, semblait davantage prédictif d'une HTAP que d'une HTP3, aucun signe clinique de connectivité ne permettait de prédire le sous-groupe d'hypertension pulmonaire
- Lorsqu'une capillaroscopie était réalisée chez les patients atteints de connectivité non sclérodémique, elle était systématiquement pathologique.
- Le suivi de l'hypertension pulmonaire associée à une connectivité était difficile, en raison de nombreux événements intercurrents qui étaient principalement des infections opportunistes parfois graves (hospitalisations en réanimation), mais aussi l'âge avancé et les comorbidités.
- Le pronostic de l'hypertension pulmonaire de la sclérodémie était mauvais (survie de 50% à 3 ans), d'autant plus s'il s'agit d'une HTP du groupe 3 (survie < 20% à 3 ans).
- Nous n'avons identifié aucune caractéristique propre à la connectivité sous-jacente ou à l'hypertension pulmonaire qui soit corrélée au pronostic. Cependant nos calculs atteignent presque la significativité statistique pour la sclérodactylie et les télangiectasies dans la population globale, et les calcinose dans le sous-groupe HTAP.

4.2. Sélection des patients et classification HTAP vs. HTP3

Nous avons exclu les patients avec polyarthrite rhumatoïde car d'après les données du registre français de l'hypertension pulmonaire, l'association PR – HTAP semble fortuite comme en

témoigne la fréquence de l'HTP chez les patients avec PR qui est similaire à celle de la population générale (données non encore publiées).

Quatre de nos patients ont été diagnostiqués au stade d'HTP « *borderline* ». La présence d'une HTP « *borderline* » rend les patients à haut risque de développer une hypertension pulmonaire authentique. Ils doivent donc être surveillés de manière rapprochée. Trois de ces patients étaient des femmes et atteintes de sclérodémie cutanée limitée, données similaires à l'étude de Valerio *et al.* En revanche notre quatrième patient était atteint de SAS, étiologie non rapportée dans cette dernière étude [2].

Concernant l'estimation de la fréquence de la survenue de l'événement « Hypertension pulmonaire » chez nos patients, il est important d'indiquer qu'il ne s'agit nullement d'une donnée précise de prévalence de l'HTP des connectivites au CHU de Nantes puisqu'un certain nombre de nos patients étaient suivis en routine dans un autre centre hospitalier et n'ont été adressés au CHU de Nantes que pour le diagnostic positif et étiologique de l'HTP et une visite uni- ou bi-annuelle de surveillance. Il s'agit encore moins d'une donnée d'incidence puisqu'il n'y a pas eu de recueil prospectif. Néanmoins, si nous comparons nos données à celles de la littérature en terme de prévalence, pour la sclérodémie notre estimation de 10,1% de fréquence de l'HTP dans la sclérodémie se situe dans la fourchette de 7,85-13% indiquée par Legendre et Mouthon [28]. Pour la connectivite mixte, notre estimation de 5,2% est supérieure à celle de la prévalence de 2% du registre national norvégien [34]. Cette différence peut être expliquée par le fait que l'étude du registre norvégien n'a inclus que des connectivites à anticorps anti-U1-RNP alors que parmi nos 5 patients classés en connectivite mixte / indifférenciée / syndrome de chevauchement, seuls 3 avaient cet anticorps. Pour le syndrome des anti-synthétase, l'estimation de fréquence de 16,7% dans notre registre est très différente des 7,9% dans la seule étude française multicentrique disponible [33] : cette discordance pourrait s'expliquer notamment par la non-exhaustivité du recueil de notre service pour cette pathologie. Enfin, concernant le syndrome de Goujerot-Sjögren, la seule étude sur le sujet n'indiquait pas de prévalence, peu de comparaisons sont possibles : cette étude multicentrique française avait rapporté 9 cas en France [48].

Notre cohorte ne contient aucun patient atteint de LES, alors que dans l'étude du registre français publiée en 2006, le LES représentait la deuxième connectivite associée à une HTP, après la sclérodémie systémique, respectivement 76% et 15% [24]. Ceci est certainement dû au reclassement des quelques patients, initialement considérés comme lupiques dans les dossiers médicaux, dans la catégorie « connectivite mixte / indifférenciée / syndrome de chevauchement » de par leur profil clinico-biologique. La dénomination « connectivite mixte » (« mixed connective tissue disease » dans la littérature anglo-saxonne), décrite initialement par G.-C. Sharp en 1972 [80], regroupe un ensemble de connectivites dont les manifestations clinico-biologiques ne permettent pas de les classer de manière claire en ScS, lupus, PR, myosite auto-immune ou SGS. Pour certains auteurs, l'association à l'auto-anticorps anti-U1-RNP, souvent à des titres élevés, est une condition sine qua non au diagnostic [81]. La dénomination « connectivite indifférenciée » ou « syndrome de chevauchement » (« undifferentiated connective tissue disease » ou « overlap syndrome »), quant à elle, fait référence à une connectivite ne pouvant être rangée dans aucune catégorie, y compris celle de connectivite mixte et, d'après une revue récente [82], les données de la littérature permettent de distinguer deux sous-groupes évolutifs : l'un « stable », avec le maintien du flou quant à la possibilité d'une reclassement (le profil immunologique est souvent mono-spécifique) et l'autre

« évolutif » avec une modification du phénotype au cours du suivi permettant le reclassement du patient dans un groupe précis (ScS, lupus, PR, etc). Or la distinction de ces deux entités, connectivité mixte et connectivité indifférenciée, n'est pas consensuelle. En effet, l'anticorps anti-U1 RNP n'est ni sensible ni spécifique à 100% des connectivités mixtes : on le trouve dans 75-90% des patients avec connectivité mixte, et dans 20-50% des patients lupiques [83]. Le nombre de patients de notre cohorte appartenant à ces deux catégories étant faible, nous avons donc préféré les regrouper dans un seul groupe. Cela démontre également la difficulté à classer correctement un patient dans telle ou telle connectivité. Pour beaucoup de ces situations, le fait d'avoir une PID ou une HTAP pourrait désormais permettre de valider les critères ACR/EULAR 2013 de la sclérodermie.

En cas de pathologie respiratoire associée, la classification d'un patient en HTAP ou HTP du groupe 3 est parfois difficile [84–86]. A titre d'exemple, dans notre travail, nous avons classé nos quatre patients avec syndrome des anti-synthétases en HTP du groupe 3. En effet, chez ces 4 patients, l'atteinte pulmonaire était soit une paralysie diaphragmatique (patient n°31) soit une PID (les trois autres patients). Dans les deux cas, ces atteintes étaient responsables d'un trouble ventilatoire restrictif et ce sont des étiologies reconnues de l'HTP du groupe 3. En ce qui concerne nos seuils de CPT et de CVF (> 70% pour parler d'HTAP), ces valeurs ont été proposées et publiées par le Centre national de référence de la sclérodermie systémique [36] bien que les auteurs aient insisté à l'époque sur le fait que cette distinction communément admise n'était validée par aucune étude dédiée. On retrouve ces mêmes critères dans d'autres articles de la littérature, avec des seuils comparables [34,87]. Il est important de noter que le seul fait d'avoir une PID n'est pas en soi suffisant pour affirmer formellement une HTP du groupe 3 et exclure une atteinte artériolaire de l'HTAP accessible à un traitement spécifique. En effet, compte-tenu du mécanisme d'action de ces traitements et de l'absence de preuve d'efficacité dans l'HTP des maladies respiratoires chroniques, un patient avec connectivité et une HTP étiquetée du groupe 3 qui s'améliorerait sous traitement spécifique pourrait être requalifié en HTAP ou tout au moins en atteinte mixte (HTAP et HTP du groupe 3). Dans le cadre de cette étude, nous avons voulu rendre le plus homogène possible notre population de patients.

Il est important de noter la présence d'une pneumoconiose (silice) chez 3 de nos 5 patients masculins (60%), tous trois atteints de sclérodermie. On retrouve des proportions similaires dans la littérature [88,89] mais ces proportions concernent la sclérodermie de l'homme, et non pas l'HTP associée à celle-ci. Ainsi, il est possible que la proportion de scléroses professionnelles au CHU de Nantes soit plus importante que les données de la littérature, et ceci pourrait être expliqué par la proximité des chantiers navals de Saint-Nazaire et d'une fonderie à Ancenis (cette dernière ayant été le lieu de travail de deux des trois patients décrits).

4.3. Phénotype clinique de la connectivité

La différence de fréquence de tel ou tel signe clinique de connectivité entre les patients sclérodermiques et les non-sclérodermiques est conforme à l'histoire naturelle de ces maladies. Dans notre expérience les manifestations articulaires et musculaires étaient plus fréquentes chez les patients non-sclérodermiques ; cependant certains auteurs estiment que la fréquence de l'atteinte musculaire est potentiellement sous-estimée dans la sclérodermie [90].

Mis à part la problématique des données manquantes (cf ci-après), le sous-groupe de patients sclérodermiques de notre cohorte est comparable, en termes de phénotype clinique, aux données de la littérature, exceptée pour la fréquence des télangiectasies. En effet, sur le plan cutané, on retrouve des proportions allant de 94 à 100% pour le phénomène de Raynaud [91], 49,2 et 57% pour les ulcères digitaux ischémiques [92,93] et de 20 à 42% pour les calcinose [91]. Concernant les manifestations viscérales, les données de la littérature rapportent des fréquences allant de 55 à 79% pour le RGO [91], 0 à 17% pour la crise rénale [91], 1 à 5,7% pour l'estomac-pastèque [94,95] et 20,8 à 71% pour la PID (« lung fibrosis ») [91]. Il n'y a pas de données robustes sur la fréquence de l'atteinte ano-rectale mais de nombreux experts estiment que la proportion est sûrement sous-estimée en pratique clinique habituelle.

En ce qui concerne la présence de télangiectasies dans la sclérodermie, les fréquences sont très hétérogènes : cela va de 8,3 à 29,4% chez Park *et al.* [96], à 41,7% chez Zhang *et al.* [97], 77,7% chez Hudson *et al.* [92] et jusqu'à 86% chez Hurabielle *et al.* [98]. Dans notre expérience, cette proportion est de 90%, et il y a significativement plus de télangiectasies chez les patients avec HTAP que chez les patients avec une HTP3. Hurabielle *et al.* notaient une association indépendante et significative entre la présence de télangiectasies pseudo-tumorales (diamètre > 5mm) et la survenue d'une HTP pré-capillaire [98]. Notre recueil n'a pas été conçu pour déterminer la taille et la forme des télangiectasies de nos patients mais certains de nos patients avaient effectivement de telles télangiectasies pseudo-tumorales. Il faut aussi rappeler que la recherche de télangiectasies est exigée pour appliquer l'algorithme DETECT de dépistage de l'HTAP, qui vise à identifier précocement les patients sclérodermiques éligibles à un cathétérisme cardiaque droit. Il est clair que tout patient sclérodermique ayant des télangiectasies doit être interrogé (dyspnée ? fatigabilité ?) et examiné dans l'idée de dépister précisément une HTAP. Il serait probablement intéressant de noter l'évolution dans le temps des télangiectasies, dans l'idée que leur augmentation en nombre/taille soit le témoin d'une atteinte micro vasculaire agressive pouvant se traduire par une HTAP.

Pour chaque signe clinique, nous avons indiqué le nombre de patients pour lesquels cette donnée était manquante. Notre recueil étant basé sur l'étude rétrospective des dossiers, une recherche exhaustive et documentée de toutes les atteintes n'a pas toujours été possible. Néanmoins, nous présentons une vue d'ensemble des signes cliniques présentés par nos patients, et notamment cutanés.

Nous avons montré que les patients sclérodermiques ont une fonction cardiaque gauche significativement moins bonne que les patients avec autre connectivite, atteinte souvent silencieuse et méconnue, allant dans le même sens que les données de la littérature [99]. Or nous avons également montré que les deux groupes (sclérodermiques et non sclérodermiques) n'étaient pas différents en termes de fréquence de l'atteinte macro-angiopathique. Ainsi, cette fonction cardiaque gauche moins bonne pourrait être le reflet de l'atteinte microcirculatoire spécifique de la sclérodermie. La fonction rénale est également moins bonne dans le groupe sclérodermie, qui pourrait là aussi être attribuée à l'atteinte microcirculatoire, un retentissement hémodynamique plus important.

Nous avons noté que six patients avec une connectivite non sclérodermique pouvaient être classés comme ayant une sclérodermie selon les critères ACR/EULAR 2013, en tenant compte de l'HTAP qui apporte 2 des 9 points nécessaires pour retenir le diagnostic [100]. Ces critères ont été

essentiellement établis pour la recherche clinique, afin d'obtenir des cohortes de patients homogènes dans les études, et cette classification a moins de valeur dans la « vraie vie ». Cependant, pour deux patients, on peut légitimement se poser la question s'ils ne présentent pas une authentique sclérodémie systémique. Il s'agit de la patiente n°1, étiquetée connectivité indifférenciée à anticorps anti-Ku, compte-tenu de la survenue secondairement d'un tableau de scléro-myosite. L'autre patiente, n°32, a tous les éléments pour une sclérodémie systémique (tableau cutané et anticorps anti-centromères) mais c'est la coexistence de signes lupiques (glomérulonéphrite extra-membraneuse et anticorps anti-ADNn, anti-SSa et anti-SSb) qui nous a fait retenir le diagnostic de syndrome de chevauchement / connectivité indifférenciée. Au total, nous souhaitons attirer l'attention sur le fait que des patients atteints de connectivité indifférenciée chez qui apparaît une HTAP ont souvent un phénotype proche de celui de la ScS. Notre travail illustre les difficultés de classification nosologique pour ce type de patients. Ceci n'est pas sans conséquence car habituellement les HTAP de la ScS ne sont pas éligibles à un traitement immunosuppresseur, alors que c'est une option thérapeutique qui se discute dans l'HTAP des connectivités mixtes. Il est possible que les patients avec une HTAP associée à une connectivité mixte, mais avec un phénotype très proche de la ScS, voire validant ses critères diagnostiques, soient moins répondeurs aux immunosuppresseurs. Peu de données sont disponibles dans la littérature sur cette question précise.

Concernant nos résultats sur la capillaroscopie, plusieurs études ont montré une corrélation entre les anomalies capillaroscopiques (mégacapillaires, plages avasculaires, désorganisation architecturale, microhémorragie) et la présence d'une HTAP. Une étude néerlandaise a montré une réduction de la densité capillaire significativement différente selon 4 groupes : sclérodémiques avec HTAP, sclérodémiques sans HTAP, HTAP idiopathique, et sujets sains [101]. Puis deux études ont confirmé ces résultats spécifiquement chez les patients sclérodémiques, montrant un phénotype capillaroscopique plus sévère chez les patients avec HTAP [102,103]. Cependant il n'a pas été prouvé à ce jour que la réduction de la densité capillaire précédait ou accompagnait la survenue de l'HTAP. Pour les connectivités non sclérodémiques, la littérature sur la capillaroscopie est peu abondante. Ohtsuka *et al.* notait une proportion de 50% de patients lupiques avec capillaroscopie négative [104]. Chez les patients non sclérodémiques, la capillaroscopie est souvent réalisée devant la présence d'un acrosyndrome, afin de ne pas méconnaître un syndrome de chevauchement qui pourrait évoluer vers une sclérodémie dans un second temps. En dehors d'un tel acrosyndrome, les patients atteints de LES, SGS, SAS, etc. ont généralement des dystrophies mineures non spécifiques ou même une capillaroscopie normale. L'étude française SCLEROCAP, prospective et multicentrique sous l'égide du groupe microcirculation de la Société française de médecine vasculaire, est actuellement en cours afin de déterminer le rôle pronostique du phénotype capillaroscopique dans la prédiction des complications graves de la ScS systémique. Elle s'attachera également à homogénéiser les pratiques de la capillaroscopie, dont la reproductibilité inter-observateur est à ce jour imparfaite. Une fois ces travaux réalisés, ce sera l'occasion de voir si un tel travail peut aussi être réalisé pour les connectivités non-sclérodémiques.

Nous avons noté que dans 55% des cas, lors du diagnostic d'HTP, la connectivité présentait d'autres manifestations évolutives et notamment l'aggravation d'un acrosyndrome (phénomène de Raynaud ou acrocyanose). Nous faisons l'hypothèse que ceci serait dû non pas à l'aggravation de la connectivité elle-même, mais à l'hypoxémie tissulaire acrale liée au bas débit cardiaque secondaire à l'HTP. Ainsi, une telle aggravation, et en particulier un aspect inhabituel d'acrocyanose, doit conduire tout clinicien à penser à l'hypothèse d'une HTAP en cours d'installation.

Nous avons relevé trois cas de rhumatisme de Jaccoud chez nos patients. Il importe de souligner cette atteinte, d'une part en raison de sa rareté, et d'autre part en raison du handicap manuel qui en résulte avec un impact potentiel sur le choix des traitements (difficulté majeure à l'utilisation d'une pompe avec administration de prostanolide en continu ou d'aérosols pluriquotidiens d'iloprost inhalé). Chez nos 3 patients, l'arthropathie de Jaccoud s'est installée et aggravée de manière concomitante à l'apparition de l'hypertension pulmonaire, suggérant une association syndromique particulière, peu décrite à ce jour [105].

Dans notre cohorte, les médicaments utilisés pour traiter la connectivite correspondent aux recommandations usuelles. Il faut noter l'absence de prescription d'hydroxychloroquine chez une patiente suivie pour une connectivite mixte (n°15). Nous souhaitons encore souligner que, dans notre pratique, le fait qu'un patient soit sous traitement immunosuppresseur ou sous corticothérapie au long cours a souvent freiné toute idée de mise sous traitement parentéral de l'HTAP lors des discussions en RCP, du fait du risque infectieux. Parmi nos deux seuls patients ayant été mis sous époprosténol, une est d'ailleurs décédée des suites d'un sepsis alors qu'elle était sous MMF.

4.4. Phénotype de l'HTP au diagnostic

Dans notre expérience, les patients avec HTAP avaient des paramètres hémodynamiques plus altérés que les patients avec HTP3 : différences significatives en terme de PAPs, de RVP et de débit cardiaque, en sachant que nous manquons probablement de puissance pour montrer une différence significative sur la PAPm ($p = 0,072$) et l'index cardiaque ($p = 0,067$) alors qu'une tendance nette se dégage. Ceci pourrait expliquer les valeurs également moins bonnes du T6M au diagnostic chez les patients avec HTAP par rapport aux patients avec HTP3, bien que là encore nous manquons probablement de puissance pour montrer une différence significative sur ce critère. Des valeurs similaires aux nôtres (267 ± 91 m dans le groupe HTAP vs. 352 ± 88 m dans le groupe HTP3) sont retrouvées dans d'autres registres : 266 ± 114 m dans le sous-groupe des patients HTAP > 65 ans du registre COMPERA [79], de 248 ± 130 m à 352 ± 109 m selon les sous-groupes (connectivite mixte ou ScS, anti-U1 RNP (+) ou (-)) chez Sobanski *et al.* [47]

Concernant le délai particulièrement long entre la survenue de la dyspnée et le diagnostic d'HTP, qui constitue une très probable perte de chance pour les patients, on retrouve des valeurs similaires dans la cohorte française d'HTP toutes étiologies confondues [24]. Le registre REVEAL identifiait une proportion de 21% de patients avec un délai > 2 ans [106]. Launay *et al.*, étudiant l'HTP compliquant le SGS, notaient un délai de $34,4 \pm 50,3$ mois, qu'ils expliquaient par la rareté de cette complication dans cette maladie [48]. Les patients avec une connectivite ont souvent de multiples raisons d'être dyspnéiques ou fatigables, ce qui explique parfois ce retard au diagnostic. Par ailleurs, certains patients ne sont pas toujours suivis dans des centres experts formés à l'identification précoce de l'HTAP, qui reste encore malheureusement une complication méconnue.

4.5. Traitements de l'HTP

Les indications de traitement immunosuppresseur de l'HTAP chez 5 de nos patients correspondent bien aux données suggérées par la littérature, exceptée pour le patient n°20 (porteur

d'une sclérodémie systémique diffuse) pour lequel ces données n'étaient pas encore disponibles. Les 4 autres patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur étaient toujours en vie à la fermeture du registre, témoignant d'une possible efficacité de cette stratégie thérapeutique en cas d'HTAP associée à une connectivité mixte. Il convient néanmoins de rester très prudent car aucun de ces patients n'a reçu de traitement immunosuppresseur seul, et ils ont tous reçu un traitement spécifique de l'HTAP de manière concomitante.

En ce qui concerne les traitements spécifiques de l'HTAP, dans notre expérience, ce sont les ARE, et notamment le bosentan, qui ont été les plus prescrits en première intention. Il y a deux principales raisons à cela : le bosentan a été un des premiers médicaments à administration orale mis sur le marché (en 2002) pour le traitement de l'HTAP et il a également un effet préventif sur la survenue de nouveaux ulcères digitaux ischémiques au cours de la ScS [107,108]. Or les trois quarts de nos patients étaient atteints de sclérodémie, dont la moitié avec des ulcères digitaux ischémiques anciens ou actifs.

Les analogues de la PGI-2 sont prescrits chez les patients avec une HTAP sévère : dyspnée stade III-IV de la NYHA, index cardiaque $< 2\text{L}/\text{m}^2/\text{min}$, signes échocardiographiques d'insuffisance cardiaque droite. Plusieurs de nos patients avaient une HTAP sévère au diagnostic, de mauvais pronostic, et cependant aucun n'a reçu de PGI-2 en première ligne de traitement. Il y a plusieurs raisons à cela :

- La présence d'un site implantable (chambre ou cathéter veineux central), nécessaire à l'administration de ces traitements, constitue un risque infectieux non négligeable chez des patients immunodéprimés autant par la connectivité sous-jacente que par les traitements immunosuppresseurs ou leur âge avancé. Ainsi, Le risque infectieux a été décrit comme étant plus important dans l'HTAP de la ScS que dans l'HTAP idiopathique, qui concerne une population plus jeune et immuno-compétente.
- De la même manière, l'administration parentérale peut être plus difficile pour ces patients en cas d'atteinte rhumatismale des doigts, en cas d'arthropathie de Jaccoud (3 de nos patients), de limitation des amplitudes articulaires en rapport avec la sclérose cutanée des doigts et des mains, ou en cas d'ulcères digitaux ischémiques.
- Par ailleurs, le pronostic de l'HTP des connectivités étant nettement plus défavorable que celui de l'HTAP idiopathique (tout du moins en ce qui concerne la sclérodémie), il est souvent nécessaire de concilier confort de vie du patient et bonne observance des traitements, d'où la préférence des traitements per os en première intention.

Malgré ces limites, ces traitements gardent toute leur place, notamment en cas d'échec des traitements per os de première ligne (ARE et IPDE-5). Ainsi, 7 patients (17%) en ont reçu au cours du suivi.

Environ la moitié de nos patients (HTAP et HTP3 confondues) ont reçu un traitement anticoagulant par AVK et cette proportion est comparable à celle observée dans l'HTAP non idiopathique du registre COMPERA. Le fait qu'aucun de nos patients diagnostiqués à partir de 2014 n'en ait reçu dans pour cette indication traduit l'application des recommandations issues de l'étude COMPERA : anticoagulation pour les formes idiopathiques, abstention pour les autres étiologies [62].

Dans le cas particulier de la sclérodémie systémique, la prescription d'un AVK s'accompagne d'un risque hémorragique non négligeable, notamment au niveau du tube digestif.

La moitié de notre cohorte a bénéficié dès la prise en charge initiale d'un traitement diurétique de l'anse pour soulager les symptômes de l'HTP. L'expérience clinique quotidienne montre que ce sont des médicaments très utiles, que ce soit en aigu pour passer un cap ou même en chronique devant des signes congestifs.

4.6. Evolution

D'après les dernières recommandations ESC/ERS 2015 [3], le délai entre l'instauration d'un traitement spécifique de l'HTAP et la première réévaluation par un cathétérisme cardiaque droit de contrôle doit être de 3 à 6 mois environ. Dans notre expérience ce délai était plus long, en moyenne $8,7 \pm 6,2$ mois avec des extrêmes à 2 et 30 mois ; et seulement la moitié des patients avaient un délai inférieur à 6 mois. Le constat était similaire pour les cathétérismes suivants. Ceci est principalement dû à la complexité de la prise en charge de ces patients : survenue de complications intercurrentes de la connectivité (évolution de la maladie par le biais d'autres atteintes d'organes, complications infectieuses ou médicamenteuses) et âge plus avancé que les patients avec HTAP idiopathique donc potentiellement moins mobiles et plus frileux à l'idée d'un nouvel examen invasif. C'est ainsi le cas de la patiente n°19 dont le délai de 30 mois entre le diagnostic et la première visite de suivi s'expliquait par une neutropénie prolongée sous azathioprine ou de la patiente n°30 institutionnalisée et souffrant d'insuffisance respiratoire chronique. L'absence de perspectives thérapeutiques raisonnables et la situation d'impasse thérapeutique est une autre explication : devant un patient âgé, polymédiqué et avec un handicap fonctionnel, il n'y aurait probablement pas de décision d'intensification thérapeutique même en cas d'aggravation des paramètres hémodynamiques. Ainsi chez ces patients, en l'absence de modification prévisible du traitement, il n'est pas forcément licite de les exposer à un nouvel examen invasif. Enfin, des difficultés de gestion face à une importante file active de patients fait qu'inévitablement certains patients ne sont pas réévalués dans des délais aussi rigoureux que ceux recommandés.

La survenue d'une HTP dans l'histoire naturelle de la connectivité sous-jacente aggrave profondément le pronostic, mais aucun facteur ne permet de prédire si d'autres complications d'organe de la connectivité vont également survenir. Dans notre expérience, cela a concerné 6 patients dont 5 avec HTP3. Parmi ces 5 patients, il s'agissait de l'aggravation de leur PID qui logiquement aggravait leur HTP. Pour le seul patient avec HTAP de ce groupe, la survenue d'un tableau de scléromyosite a même conduit à considérer qu'il s'agissait désormais d'une sclérodémie plutôt que d'une connectivité indifférenciée. Ainsi, il faut rester vigilant chez ces patients à la recherche d'autres complications d'organe, d'où la nécessité de poursuivre le suivi par le praticien interniste responsable. Or il n'y a pas, à notre connaissance, de données dans la littérature sur l'évolution des autres atteintes de la connectivité une fois que le diagnostic de l'HTP a été posé ; les études se focalisant sur la description de l'évolution de l'HTP.

Les patients atteints de connectivité sont souvent immunodéprimés donc à risque de complications infectieuses. Nous avons présenté ici quatre patients ayant présenté des complications infectieuses opportunistes particulièrement sévères, que ce soit avant ou après le diagnostic de

l'HTP. Ces complications aggravent donc le pronostic en partie parce qu'elles perturbent le suivi régulier de l'HTP, à l'inverse de patients plus jeunes et atteints d'HTAP idiopathique par exemple. Là encore, il y a peu de données dans la littérature sur la thématique des infections chez les patients avec connectivité associée à une HTP.

Moinzadeh *et al.* ont démontré un risque accru de cancer pour les patients sclérodermiques avec anticorps anti-ARN polymérase III comparé aux patients avec anti-centromères ou anti-Scl70 (topo-isomérase I) [109]. Aucun des trois patients pour lesquels nous rapportons la survenue de cancer n'avait cet auto-anticorps. Le seul patient positif pour l'anticorps anti-ARN polymérase III (n°1), n'était pas suspect de cancer. Il est important de noter que pour nos deux patients atteints de tumeur pulmonaire, la fragilité de leur état respiratoire ne permettait pas d'envisager une biopsie.

Nous avons montré qu'au fur et à mesure de leur suivi, les patients étaient davantage sous IPDE-5 que sous ARE. Ceci peut en partie être attribué à la survenue d'effets indésirables liés aux ARE, notamment sous la forme d'une intolérance hépatique : au total 6 arrêts cumulés (5 pour le bosentan, 1 pour l'ambrisentan) contre 1 arrêt pour le sildénafil. Il s'agit d'un effet indésirable classique de cette classe pharmaceutique, et notamment du bosentan (estimé à 10% contre 0,8-3% pour l'ambrisentan) [3]. Notons au passage qu'une étude récente pourrait conduire à prescrire davantage d'IPDE-5 par rapport aux ARE chez les patients sclérodermiques : cette étude rétrospective issue du registre PHAROS a comparé le délai entre l'initiation d'un traitement par IPDE-5, ARE ou les deux et la survenue d'un critère composite de morbi-mortalité (décès, hospitalisation en rapport avec l'HTP, transplantation pulmonaire, initiation d'un traitement par progestanoïde, aggravation des symptômes). Ce délai était significativement meilleur sous IPDE-5 ± ARE que sous ARE seul [87].

Nous avons montré qu'une proportion importante de patients classés HTP3 ont reçu un traitement spécifique de l'HTAP, y compris une trithérapie avec un analogue de la PGI2, et ce malgré l'absence d'indication claire selon les différentes recommandations (en raison de l'absence de preuve d'efficacité). Une des principales explications est la difficulté de classer certains patients en HTAP ou HTP3 et la classification que nous proposons dans ce travail n'était pas nécessairement celle prise en compte lors des RCP. Ensuite ce sont les recommandations récentes qui insistent sur l'absence d'indication formelle des traitements spécifiques pour l'HTP3, or beaucoup de nos patients ont été pris en charge avant la rédaction de ces recommandations. Enfin, absence de preuve d'efficacité n'implique pas forcément preuve de l'absence d'efficacité, et il est possible que certains patients aient réellement bénéficié de ces traitements. Compte-tenu du coût élevé de ces médicaments – du moins pour les plus récents et ceux à administration parentérale – les recommandations récentes, estimant qu'il n'y a pas de place pour ces traitements spécifiques dans l'HTP du groupe 3, mèneront sûrement à une moindre prescription dans cette indication (à titre d'exemple le coût mensuel du bosentan en 2005 était d'environ 2800 euros).

4.7. Mortalité

Nos données de mortalité confirment que l'HTP aggrave considérablement le pronostic de la connectivité sous-jacente, et sont concordants avec ceux de la littérature en ce qui concerne l'analyse du sous-groupe des patients sclérodermiques [43,49,102,110] : la survie à 1 an, 2 ans, 3 ans

et 4 ans était de 88%, 70%, 50% et 40% respectivement dans notre expérience comparée à 86%, 59%, 39% et 22% dans une étude suédoise [102]. Si l'on s'intéresse au poids de l'atteinte interstitielle pulmonaire sur la survie en cas d'HTP associée à la sclérodermie, on voit que la mortalité des patients avec atteinte interstitielle (ici avec HTP du groupe 3) est plus importante que les patients sans atteinte interstitielle (HTAP) : respectivement < 20% contre 50% dans notre expérience, comparée à 39% contre 64% dans l'expérience de l'hôpital John Hopkins [44]. La survie des patients atteints d'HTP liée à une connectivité non sclérodermique est meilleure que celle des patients avec sclérodermie : 76,4% contre 51,2% à 3 ans chez les patients incidents du registre REVEAL [110] et dans notre expérience uniquement 2 patients sur 10 (20%), atteints de syndrome des anti-synthétases. Enfin, Sobanski *et al.* ont noté une meilleure survie en cas de positivité de l'anticorps anti-U1-RNP que ce soit chez les patients toutes connectivités confondues ou uniquement chez les sclérodermiques : 78% contre 44% et 71% contre 41% respectivement, à 5 ans [47]. Nous avons pu faire le même constat dans notre cohorte, sans possibilité de calcul statistique cependant car cela ne concernait que trois patientes (n°15, 19 et 34) : aucune n'est décédée après respectivement 4, 4 et 3 ans de suivi.

Comme nous l'avons décrit au chapitre 1.5, plusieurs études ont permis de mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie dans l'HTP des connectivités. Nous n'avons pas pu confirmer ces résultats avec notre cohorte mais les effectifs ne sont pas comparables : méta-analyse de 22 études représentant un total de 2244 patients sclérodermiques dans l'étude de Lefèvre *et al.* [49], et 131 patients sclérodermiques dans l'étude du registre PHAROS [50]. Nous manquons donc de puissance pour reproduire ces résultats.

Au-delà du simple critère de mortalité, nous avons analysé, uniquement dans le sous-groupe des patients HTAP, le profil « répondeur » et « non répondeur » au traitement spécifique de l'HTAP. Pour cela nous nous sommes appuyés sur les critères de réponse proposés par les recommandations ESC/ERS de 2015 [3]. Ces recommandations définissent la réponse au traitement comme l'atteinte d'un statut dit « à bas risque » - correspondant grossièrement à une dyspnée NYHA II et une distance au T6M > 440m – en rapport avec l'arsenal thérapeutique disponible en 2015. Or tous nos patients ont été diagnostiqués avant 2015, et certains même bien avant (2003), ce qui constitue une limite à notre analyse. Par ailleurs, les auteurs de ces recommandations indiquent que ces objectifs (statut NYHA, distance au T6M, paramètres hémodynamiques, etc.) s'appliquent davantage aux patients avec HTAP idiopathique et qu'ils doivent donc être revus à la baisse en cas d'âge avancé ou de comorbidités importantes, ce qui est le cas chez nos patients. De manière pratique, nous avons utilisé un critère combiné prenant en compte principalement l'évolution de classe NYHA et de l'index cardiaque entre deux cathétérismes cardiaques, mais aussi l'évolution du NT-proBNP, des signes droits cliniques (notamment turgescence jugulaire et reflux hépatojugulaire) ou échographiques et du traitement médicamenteux. Nous n'avons pas tenu compte du test de marche compte-tenu de sa faible pertinence chez ces sujets souvent âgés et comorbides (arthrose voire arthrite, myalgies, amputation de jambe chez deux patients, etc). Nous avons choisi de restreindre cette analyse aux seuls patients atteints d'HTAP, car ces recommandations s'adressent en particulier à eux et le bénéfice des traitements spécifiques de l'HTAP est incertain chez les patients avec HTP3 [3]. Cette comparaison des patients « répondeurs » contre patients « non-répondeurs » montre des résultats similaires aux courbes de survie, à savoir que le pronostic des patients atteints de sclérodermie est nettement défavorable par rapport aux patients avec autre connectivité, en particulier les connectivités mixtes / indifférenciée : en effet, tous les patients du groupe « non-répondeur »

avaient une sclérodermie et la moitié des patients du groupe « répondeur » avaient une connectivité mixte / indifférenciée / syndrome de chevauchement.

Au sein du groupe des connectivites non-sclérodermiques, il semble que ce soit le syndrome des anti-synthétases qui présente le pronostic le plus défavorable, sans qu'aucune comparaison statistique ne soit réalisable dans notre travail. L'atteinte interstitielle pulmonaire est probablement en cause, ce qui irait dans le même sens que la mortalité accrue des patients sclérodermiques avec HTP3 par rapport à ceux avec HTAP.

Enfin, nous avons présenté les caractéristiques de trois patients fortement suspects de MVOP. Un seul a présenté un OAP sous vasodilatateur ce qui correspond aux données de la littérature en terme de fréquence de survenue de cet effet indésirable (jusqu'à 50%) [17]. Il est probable que d'autres patients de notre registre aient présenté une forte composante de MVOP. En effet, au diagnostic initial de l'HTP, les valeurs de DLCO de ces trois patients étaient tout à fait proches de la moyenne de notre cohorte globale (respectivement 40, 34 et 46% contre $35 \pm 12\%$). Or la spécificité du scanner dans le diagnostic de la MVOP est médiocre puisque, dans l'expérience du centre de référence sur une série de patients avec MVOP histologiquement prouvée, 25% avaient moins de 2 signes scannographiques évocateurs [17]. Ainsi, peut-être que d'autres patients de notre série – en particulier parmi les 13 décédés de « décompensation cardiorespiratoire » – présentaient une telle composante puisque la valeur moyenne de DLCO de la cohorte était basse, même si leur scanner n'était pas évocateur. D'ailleurs, les experts estiment que la fréquence de la composante MVOP est sous-estimée dans l'HTP des connectivites [7].

4.8. Forces et limites de notre étude

Notre étude présente plusieurs limites, essentiellement liées à son caractère monocentrique et rétrospectif principalement. Par ailleurs, le nombre relativement limité de patients et les données manquantes nous empêchent d'obtenir la puissance statistique nécessaire pour un nombre important d'analyse, notamment dans la comparaison HTAP vs. HTP3.

Néanmoins, notre étude porte sur un groupe homogène et non sélectionnés de patients avec HTP pré-capillaire, témoins de ce qui est fait dans la « vraie vie » et ainsi riches d'enseignement pour la prise en charge de ces patients : difficulté du suivi, importance des comorbidités et nécessité d'une systématisation de la prise en charge. L'identification des patients est exhaustive puisqu'issue du recrutement du service de médecine interne où sont adressés tous les patients atteints d'HTP associée à une connectivite et suivie dans le centre de compétence du CHU de Nantes. Les patients ont été très bien phénotypés sur le plan de la connectivite de même qu'au diagnostic d'hypertension pulmonaire. Enfin, tous les dossiers ont été revus dans le détail et de manière conjointe entre L. Journeau et C. Agard pour l'analyse des données.

5. CONCLUSION

Dans notre expérience, les patients ayant une hypertension pulmonaire pré-capillaire au cours d'une connectivite sont particulièrement âgés et sont le plus souvent atteints de sclérodémie systémique dans sa forme limitée. Nous n'avons aucun cas de lupus systémique mais plutôt des connectivites mixtes ou indifférenciées, avec parfois des éléments ayant fait évoquer un lupus systémique. Nos patients ont été classés en HTAP dans 2/3 des cas et en HTP secondaire aux maladies respiratoires chroniques (groupe 3) dans 1/3 des cas même si il n'est pas toujours aisé de classer formellement un patient dans chacun de ses groupes. La classification en HTP3 est presque exclusivement due à la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse secondaire à la connectivite (1 seul patient classé HTP3 avait une BPCO sévère avec insuffisance respiratoire chronique). Parmi les 5 hommes de notre cohorte, 3 avaient une pneumoconiose associée.

Tous nos patients sclérodermiques validaient les critères ACR/EULAR 2013 de la sclérodémie, mais notons que quelques patients ayant une connectivite autre que la sclérodémie avaient de manière non exceptionnelle des signes de sclérodémie (ulcères digitaux, calcinoses, sclérodactylie, télangiectasies). Il faut souligner que certaines atteintes propres à la connectivite comme les ulcérations digitales, les calcinoses sous-cutanées digitales ou pseudo-tumorales (1 patiente) ou le rhumatisme de Jaccoud (3 patients) peuvent compliquer la prise en charge de l'HTAP notamment quand est envisagé le recours à certains traitements de l'HTAP comme les prostanoïdes (pompe IV en continu, aérosols). Hormis pour la présence de télangiectasies, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de répartition d'un quelconque signe clinique entre les patients avec une HTAP et ceux avec HTP3, que ce soit chez les patients sclérodermiques ou avec une autre connectivite. Chez tous les patients avec une connectivite non-sclérodermique chez qui une capillaroscopie avait été réalisée, celle-ci était constamment pathologique. Au diagnostic d'HTP, d'autres manifestations d'évolutivité de la connectivite étaient observées dans 55% des cas.

Le délai entre la survenue de la dyspnée et le diagnostic d'HTP était relativement long (> 1 an) et sans différence significative entre patients sclérodermiques et non-sclérodermiques, témoignant de la difficulté du diagnostic malgré les programmes de dépistage proposés, en particulier chez les patients sclérodermiques. Il n'y avait aucune différence significative ou cliniquement pertinente entre les patients sclérodermiques et non-sclérodermiques sur les différents paramètres du phénotype d'HTP. Au diagnostic d'HTP, environ un quart des patients présentaient des signes de gravité cliniques ou hémodynamiques. Les patients avec une HTAP avaient des caractéristiques hémodynamiques plus sévères que les patients avec HTP3.

Nos patients ont globalement reçu des traitements conformes aux recommandations lorsque celles-ci étaient en vigueur, que ce soit des traitements immunosuppresseurs pour une pneumopathie interstitielle évoluant parallèlement à l'HTP, des traitements spécifiques de l'HTAP ou des traitements non spécifiques comme par exemple les AVK. Cependant, il faut noter que la quasi-totalité de nos patients classés HTP3 ont reçu des traitements spécifiques de l'HTAP, indications validées en RCP, et ce malgré l'absence d'indication formelle. Ceci témoigne de la difficulté de prise en charge médicamenteuse pour ce groupe 3 spécifiquement. Concernant les traitements spécifiques de l'HTAP, il s'agissait initialement en majorité d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline (du fait d'une majorité de patients avec sclérodémie limitée et ulcères digitaux), et du fait de sa plus grande ancienneté dans la pharmacopée. Dans certains cas, ce traitement a été interrompu pour

intolérance. Ainsi, la proportion de prescription d'IPDE-5 a progressivement augmenté au cours du temps. Peu d'analogues de la prostacycline ont été prescrits, du fait d'une part de la difficulté de maniement chez ces patients ayant fréquemment des handicaps manuels (rhumatismes), et d'autre part du fort risque infectieux que fait courir une voie veineuse centrale à demeure chez ces patients immunodéprimés.

Dans notre expérience, le suivi régulier de l'HTP a souvent été perturbé par la survenue de nombreuses co-morbidités : fréquentes infections à germes habituels ou bien infections opportunistes parfois graves (ex : pneumocystose), complications spécifiques de la connectivite autres que l'HTP, cancers, etc. Chez les patients survivants et chez qui une surveillance par cathétérisme cardiaque droit a été effectuée, les paramètres hémodynamiques sont restés assez stables entre le diagnostic et 12 - 24 mois de suivi.

L'évaluation de la mortalité a montré que l'HTP reste de pronostic très sombre lorsqu'elle complique une connectivite, conformément à ce qui a déjà été publié, avec seulement 45% de survie à 3 ans environ. Elle est nettement plus importante chez les patients sclérodermiques que chez les patients avec une autre connectivite. Au sein des patients avec sclérodémie, le pronostic de l'HTP est meilleur s'il s'agit d'une HTAP que d'une HTP3. Le décès est en majorité de cause cardiorespiratoire (décompensation) mais une part non négligeable de nos patients est décédée de sepsis, témoignant d'un état d'immunodépression important.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Morton J Kern. Cardiac catheterization techniques: Normal hemodynamics [Internet]. UpToDate [Internet]; 2013 [cité 18 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.uptodate.com/contents/cardiac-catheterization-techniques-normal-hemodynamics>
2. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure in Patients With Systemic Sclerosis: Transpulmonary Gradient Predicts Risk of Developing Pulmonary Hypertension. *Arthritis Rheum.* 1 avr 2013;65(4):1074-84.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1 oct 2015;46(4):903-75.
4. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 1 nov 2011;63(11):3522-30.
5. Arnaud L, Agard C, Haroche J, Cacoub P, Piette J-C, Amoura Z. Hypertension artérielle pulmonaire associée au lupus systémique. *Rev Médecine Interne.* nov 2011;32(11):689-97.
6. Tudor RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol.* févr 1994;144(2):275-85.
7. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Müller K-M, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol.* juin 2007;38(6):893-902.
8. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, Voskuyl AE, Vonk-Noordegraaf A, Smit EF, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J.* 1 août 2009;34(2):371-9.
9. Ghofrani H-A, Grimminger F. Modulating cGMP to treat lung diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(191):469-83.
10. Dorfmueller P, Chaumais M-C, Giannakouli M, Durand-Gasselin I, Raymond N, Fadel E, et al. Increased oxidative stress and severe arterial remodeling induced by permanent high-flow challenge in experimental pulmonary hypertension. *Respir Res.* 9 sept 2011;12:119.
11. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 1995;151(5):1628-31.
12. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* août 2003;22(2):358-63.
13. Huertas A, Perros F, Tu L, Cohen-Kaminsky S, Montani D, Dorfmueller P, et al. Immune Dysregulation and Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 25 mars 2014;129(12):1332-40.
14. Tamby MC, Humbert M, Guilpain P, Servettaz A, Dupin N, Christner JJ, et al. Antibodies to fibroblasts in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1 oct 2006;28(4):799-807.
15. Bussone G, Tamby MC, Calzas C, Kherbeck N, Sahbatou Y, Sanson C, et al. IgG from patients with pulmonary arterial hypertension and/or systemic sclerosis binds to vascular smooth muscle cells and induces cell contraction. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2012;71(4):596-605.
16. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* mai 2016;47(5):1518-34.
17. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(4):220-233.
18. Resten A, Maître S, Capron F, Simonneau G, Musset D. Hypertension pulmonaire : aspect tomographique de la maladie veino-occlusive. *J Radiol.* 19 mars 2008;84(11-C1):1739-45.
19. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation.* 21 août 2012;126(8):975-90.

20. Willerson JT. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 1 juin 2004;109(21_suppl_1):II-2-II-10.
21. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. janv 2011;63(1):295-304.
22. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. déc 2013;62(25):D92-9.
23. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. août 1987;107(2):216-23.
24. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2006;173(9):1023-30.
25. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From REVEAL. *Chest*. déc 2010;138(6):1383-94.
26. Kang KY, Jeon CH, Choi SJ, Yoon BY, Choi C-B, Lee CH, et al. Survival and prognostic factors in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension by echocardiography: results from a Korean nationwide registry. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2015 [cité 19 juin 2016]; Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12645/pdf>
27. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. *Rheumatology*. 1 oct 2012;51(10):1846-54.
28. Legendre P, Mouthon L. Hypertension artérielle pulmonaire des connectivites. *Presse Médicale*. sept 2014;43(9):957-69.
29. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk APJ, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis*. juin 2009;68(6):961-5.
30. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum*. 1 juin 2009;60(6):1831-9.
31. Prabu A, Patel K, Yee C-S, Nightingale P, Situnayake RD, Thickett DR, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology*. 1 déc 2009;48(12):1506-11.
32. Xia YK, Tu SH, Hu YH, Wang Y, Chen Z, Day HT, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population. *Rheumatol Int*. mai 2013;33(5):1211-7.
33. Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J*. 1 nov 2013;42(5):1271-82.
34. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg Ø, Lexberg ÅS, Time K, Dhainaut ASS, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology*. 1 juill 2013;52(7):1208-13.
35. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie BW, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest*. févr 2002;121(2):513-8.
36. Hachulla E, Launay D, Le Pavec J, Mouthon L, Guillevin L, de Groote P. Hypertension artérielle pulmonaire et sclérodémie systémique : les pièges. *Presse Médicale*. 1 avr 2011;40:1S46-1S53.
37. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol*. mai 2007;34(5):1005-11.
38. Nunes H, Uzunhan Y, Brauner M, Brillet P-Y, Kambouchner M, Valeyre D. Manifestations respiratoires des connectivites. In: *Traité de pneumologie*. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2009. p. 2007. (Traité).
39. Renard S, Habib G. Échographie : intérêt et limite pour le dépistage et le suivi de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Presse Médicale*. 1 avr 2011;40:1S14-1S20.
40. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: An Analysis of 17 Patients. *Rheumatology*. 1 oct 1996;35(10):989-93.

41. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *CHEST J.* 2003;123(2):344–350.
42. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* sept 2006;54(9):3043-50.
43. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis.* déc 2013;72(12):1940-6.
44. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: Impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 1 févr 2009;60(2):569-77.
45. Launay D, Humbert M, Berezne A, Cottin V, Allanore Y, Couderc L-J, et al. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *CHEST J.* 2011;140(4):1016–1024.
46. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2009;179(2):151-7.
47. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, Schreiber BE, Nihtyanova SI, Harvey J, et al. Characteristics and Survival of Anti-U1 RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol.* févr 2016;68(2):484-93.
48. Launay D, Hachulla E, Hatron P-Y, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary Arterial Hypertension: A Rare Complication of Primary Sjögren Syndrome: Report of 9 New Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* sept 2007;86(5):299-315.
49. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis–Associated Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum.* 1 sept 2013;65(9):2412-23.
50. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, 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.* 1 mars 2014;66(3):489-95.
51. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 1 déc 2005;52(12):3792-800.
52. Pauling JD, McHugh NJ. Evaluating factors influencing screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: does disparity between available guidelines influence clinical practice? *Clin Rheumatol.* févr 2012;31(2):357-61.
53. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, 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. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R193.
54. 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.* 1 juill 2014;73(7):1340-9.
55. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 [cité 1 févr 2016];17(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332896/>
56. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro–brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* janv 2008;58(1):284-91.
57. Sclérodémie systémique [Internet]. Haute autorité de santé; 2009 nov [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/lap_sclerodermie_web.pdf
58. Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Médicale.* oct 2014;43(10):e345-63.
59. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, Tshibaka C, Hanhan Z, Snow NJ, et al. Outcomes of Lung Transplantation in Patients with Scleroderma. *World J Surg.* nov 2005;29(11):1510-5.

60. Sagggar R, Khanna D, Furst DE, Belperio JA, Park GS, Weigt SS, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J*. 1 oct 2010;36(4):893-900.
61. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 3 oct 2006;114(14):1482-9.
62. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 7 janv 2014;129(1):57-65.
63. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 22 déc 2015;132(25):2403-11.
64. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 24 déc 2013;62(25, Supplement):D109-16.
65. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 21 mars 2000;132(6):425-34.
66. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*. août 2004;126(2):420-7.
67. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galié N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 24 déc 2015;373(26):2522-33.
68. Denton CP, Pope JE, Peter H-H, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FHJ, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. sept 2008;67(9):1222-8.
69. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galié N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):809-18.
70. Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, Gillies H, Blair C, Tislow J, et al. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) – A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med*. août 2016;117:254-63.
71. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galié N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. déc 2007;34(12):2417-22.
72. Oudiz RJ, Brundage BH, Galié N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, et al. Tadalafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. août 2012;60(8):768-74.
73. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 1 déc 2013;22(130):487-94.
74. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iosif V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 14 juin 2005;111(23):3105-11.
75. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive Therapy in Connective Tissue Diseases-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. juill 2006;130(1):182-9.
76. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 1 févr 2008;58(2):521-31.
77. Huang C, Li M, Liu Y, Wang Q, Guo X, Zhao J, et al. Baseline Characteristics and Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 11 mars 2016 [cité 6 sept 2016];95(10). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998855/>
78. PAHTool - Registre français de l'HTAP [Internet]. PAHTool. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: <https://registre-htap.aphp.fr/>
79. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 30 sept 2013;168(2):871-80.

80. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* févr 1972;52(2):148-59.
81. Perrin E, Leimgruber A, Spertini F, Bart P-A. Connectivite mixte : mise au point. *Rev Med Suisse [Internet].* 16 avr 2003;Allergo-immunologie(2433). Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2003/RMS-2433/22995>
82. Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *J Autoimmun.* févr 2014;48-49:50-2.
83. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun.* févr 2014;48-49:46-9.
84. Lecomte R, Perrin F, Journeau L, Espitia O, Piriou N, Horeau-Langlard D, et al. Syndrome des antisythétases compliqué d'une hypertension pulmonaire : 4 observations originales. *Rev Médecine Interne [Internet].* mars 2015 [cité 3 août 2015]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866315001125>
85. Montani D, Hervier B, Humbert M. Lettre de réponse de Montani et al. à l'article « Syndrome des antisythétases compliqué d'une hypertension pulmonaire : 4 observations originales » de Lecomte et al., *Rev Med Interne* 2015. *Rev Médecine Interne.* janv 2016;37(1):70-1.
86. Agard C, Lecomte R, Perrin F, Horeau-Langlard D. Réponse à la lettre de Montani D et al. concernant leurs commentaires sur l'article « Syndrome des anti-synthétases compliqué d'une hypertension pulmonaire : 4 observations originales » de Lecomte R. et al. *Rev Médecine Interne.* janv 2016;37(1):72-3.
87. Lammi MR, Mathai SC, Saketkoo LA, Domsic RT, Bojanowski C, Furst DE, et al. Association Between Initial Oral Therapy and Outcomes in Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol.* mars 2016;68(3):740-8.
88. Gaultier J-B, Hot A, Cathébras P, Grange C, Ninet J, Rousset H. Sclérodémie systémique chez l'homme. *Rev Médecine Interne.* mars 2008;29(3):181-6.
89. Smith V, Vanthuyne M, Vander Cruyssen B, Van Praet J, Vermeiren F, Smets H, et al. Over-representation of construction-related occupations in male patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* oct 2008;67(10):1448-50.
90. Lóránd V, Czirják L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Presse Médicale.* oct 2014;43(10):e315-28.
91. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 7 mai 2009;360(19):1989-2003.
92. Hudson M, Fritzler MJ, Baron M, Group CSR, others. Systemic sclerosis: establishing diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(3):159-165.
93. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol.* déc 2007;34(12):2423-30.
94. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, Herve S, Levesque H. Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2008;28(4):412-21.
95. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol.* janv 2014;41(1):99-105.
96. Park J-S, Park M-C, Song JJ, Park Y-B, Lee S-K, Lee S-W. Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2015 [cité 8 mars 2016];17(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384278/>
97. Zhang S, Xu D, Li M, Hou Y, Wang Q, Tian Z, et al. Telangiectasia as a potential clinical marker of microvascular lesions in systemic sclerosis patients from EUSTAR data in China. *Clin Exp Rheumatol.* août 2015;33(4 Suppl 91):S106-110.
98. Hurabielle C, Avouac J, Lepri G, de Risi T, Kahan A, Allanore Y. Skin telangiectasia identify a subset of Systemic Sclerosis patients with severe vascular disease. *Arthritis Care Res.* 16 oct 2015;
99. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1 oct 2013;42(4):1083-91.

100. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* nov 2013;65(11):2737-47.
101. Hofstee HMA, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2009;68(2):191-5.
102. Hesselstrand R, Wildt M, Ekmeahag B, Wuttge DM, Scheja A. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: prognosis still poor and prediction difficult. *Scand J Rheumatol.* 1 mars 2011;40(2):127-32.
103. Riccieri V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatology.* 1 août 2013;52(8):1525-8.
104. Ohtsuka T. Quantitative analysis of nailfold capillary abnormalities in patients with connective tissue diseases. *Int J Dermatol* [Internet]. 1999 [cité 8 mars 2016];38. Disponible sur: <http://www.readcube.com/articles/10.1046%2Fj.1365-4362.1999.00773.x>
105. Najm A, Le Goff B, Achille A, Espitia O, Durant C, Perrin F, et al. Trois observations de rhumatisme de Jaccoud au cours de la sclérodermie systémique. *Rev Médecine Interne.* oct 2016;37(10):708-13.
106. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, et al. Delay in Recognition of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* juill 2011;140(1):19-26.
107. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1 déc 2004;50(12):3985-93.
108. Agard C, Carpentier PH, Mouthon L, Clerson P, Gressin V, Bérezné A, et al. Use of bosentan for digital ulcers related to systemic sclerosis: a real-life retrospective French study of 89 patients treated since specific approval. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(5):398-402.
109. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R53.
110. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the reveal registry. *Chest.* 1 déc 2014;146(6):1494-504.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de Thèse : **Hypertension pulmonaire pré-capillaire associée aux connectivites : étude monocentrique de 40 patients diagnostiqués entre 2003 et 2015.**

RESUME

Les connectivites peuvent se compliquer d'hypertension pulmonaire (HTP) pré-capillaire, principalement du groupe 1 (HTAP) et du groupe 3 (HTP3). Peu d'études ont décrit les caractéristiques de la connectivite au diagnostic d'HTP ou au décours. Dans cette étude, il s'agissait de 40 patients, particulièrement âgés, le plus souvent atteints de sclérodémie systémique dans sa forme limitée, présentant une HTAP dans 2/3 des cas et une HTP dans 1/3 des cas. Ces deux groupes étaient comparables en termes de fréquence des signes cliniques de connectivite sauf les tégangiectasies qui étaient plus fréquentes dans le groupe HTAP. Concernant le phénotype de l'HTP au diagnostic, il n'y avait aucune différence pertinente entre les patients sclérodermiques et non-sclérodermiques ; par contre les patients avec HTAP avaient des caractéristiques hémodynamiques plus sévères que les patients avec HTP3. Le suivi régulier de l'HTP a souvent été perturbé par la survenue de comorbidités : infections parfois graves, opportunistes ou non, complications spécifiques de la connectivite autres que l'HTP, cancers, etc. La survie était mauvaise : ~45% à 3 ans, et nettement moins bonne chez les patients sclérodermiques que chez les patients avec une autre connectivite. Chez les patients avec sclérodémie, le pronostic était meilleur s'il s'agissait d'une HTAP que d'une HTP3.

MOTS-CLES

Hypertension (artérielle) pulmonaire, connectivite, sclérodémie.