



# ***HTAP AU COURS DES CONNECTIVITES***

**Pr H.ELKABLI**

*Service de Médecine interne*

*CHU IBN ROCHD –CASA*

*MARRAKECH LE 22/3/2013*

## DEFINITION

HTP: état hémodynamique et physiopathologique  
PAPm  $\geq$  25 mm Hg au repos par le cathétérisme  
cardiaque droit

Galiè N et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force on diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. Eur Heart J 2009;30:2493-537.

# MISE A JOUR DE LA CLASSIFICATION CLINIQUE DES HYPERTENSIONS PULMONAIRES Dana Point 2008.

J Am Coll Cardiol. 2009;544:1s-103s

## 1- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- 1.1- Idiopathique
- 1.2- Héritaire
- 1.3- Médicamenteuse et toxique
- 1.4- Associée à:
  - 1.4.1- connectivites
  - 1.4.2- Infection par le VIH
  - 1.4.3- Hypertension portale
  - 1.4.4- cardiopathies congénitales
  - 1.4.5- Schistosomiasis
  - 1.4.6- anémie hémolytique chronique
- 1.5- Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

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

## 2- Hypertension pulmonaire par cardiopathie gauche

- 2.1- systolique
- 2.2- diastolique
- 2.3- valvulaire

## 3- Hypertension pulmonaire due à des pathologies pulmonaires et/ou à l'hypoxie

- 3.1- BPCO
- 3.2- pathologies interstitielles
- 3.3- autres pathologies pulmonaires avec SD mixte
- 3.4- pathologies du sommeil
- 3.5- hypoventilation alvéolaire
- 3.6- long séjour en altitude
- 3.7- Anomalies du développement

## 4- Hypertension pulmonaire par maladie thrombo-embolique chronique

## 5- Hypertension pulmonaire de mécanismes non clairs et /ou multifactoriels

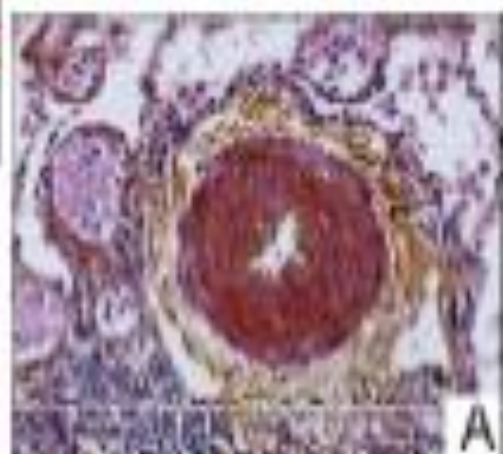
- 5.1- hémopathies
- 5.2- maladies de systèmes: sarcoidose, histiocytose, langerhansienne, LAM, neurofibromatose, vascularites
- 5.3- maladies métaboliques: stockage du glycogène, maladie de Gaucher, hyperthyroïdies
- 5.4- autres: obstruction pulm, Irréversible chr stade dialyse



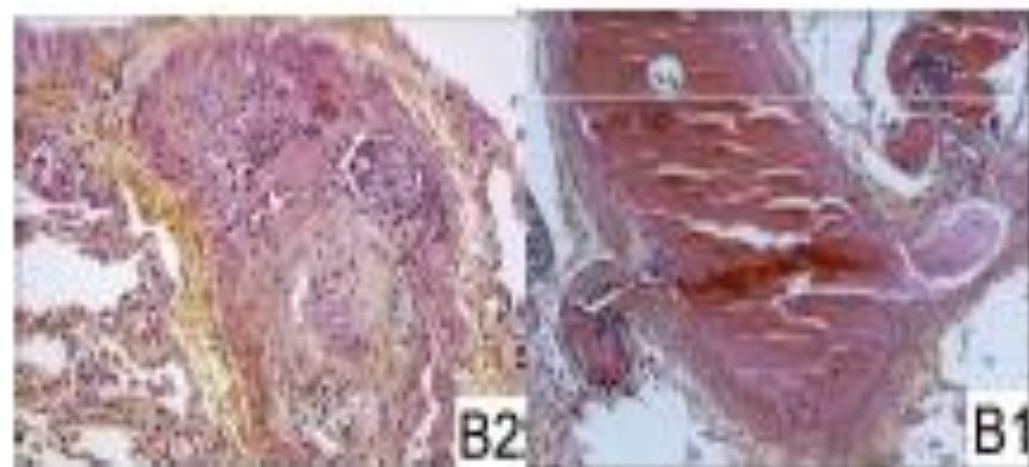
**Fibrose de l'intima**



**Thrombose artérielle**



**Hypertrophie de la média**



**Arteriopathie pléxiforme:** prolifération focale de cellules endothéliales entourées de myofibroblastes, de cellules musculaires lisses et de matrice extracellulaire



# CLASSIFICATION DES HYPERTENSIONS PULMONAIRES

Venise 2003 Révisée à Dana Point 2008

## 1- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

1.1- Idiopathique

1.2- Héritaire

1.3- Médicamenteuse et toxique

1.4- Associée à:

1.4.1- connectivites

1.4.2- Infection par le VIH

1.4.3- Hypertension portale

1.4.4- cardiopathies congénitales

1.4.5- Schistosomiasis

1.4.6- anémie hémolytique chronique

1.5- Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

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

## 2- Hypertension pulmonaire par cardiopathie gauche

• 2.1- systolique

• 2.2- diastolique

• 2.3- valvulaire

## 3- Hypertension pulmonaire due à des pathologies pulmonaires et/ou à l'hypoxie

3.1- BPCO

3.2- pathologies interstitielles

3.3- autres pathologies pulmonaires avec SD mixte

3.4- pathologies du sommeil

3.5- hypoventilation alvéolaire

3.6- long séjour en altitude

3.7- Anomalies du développement

## 4- Hypertension pulmonaire par maladie thrombo-embolique chronique

## 5- Hypertension pulmonaire de mécanismes non clairs et /ou multifactoriels

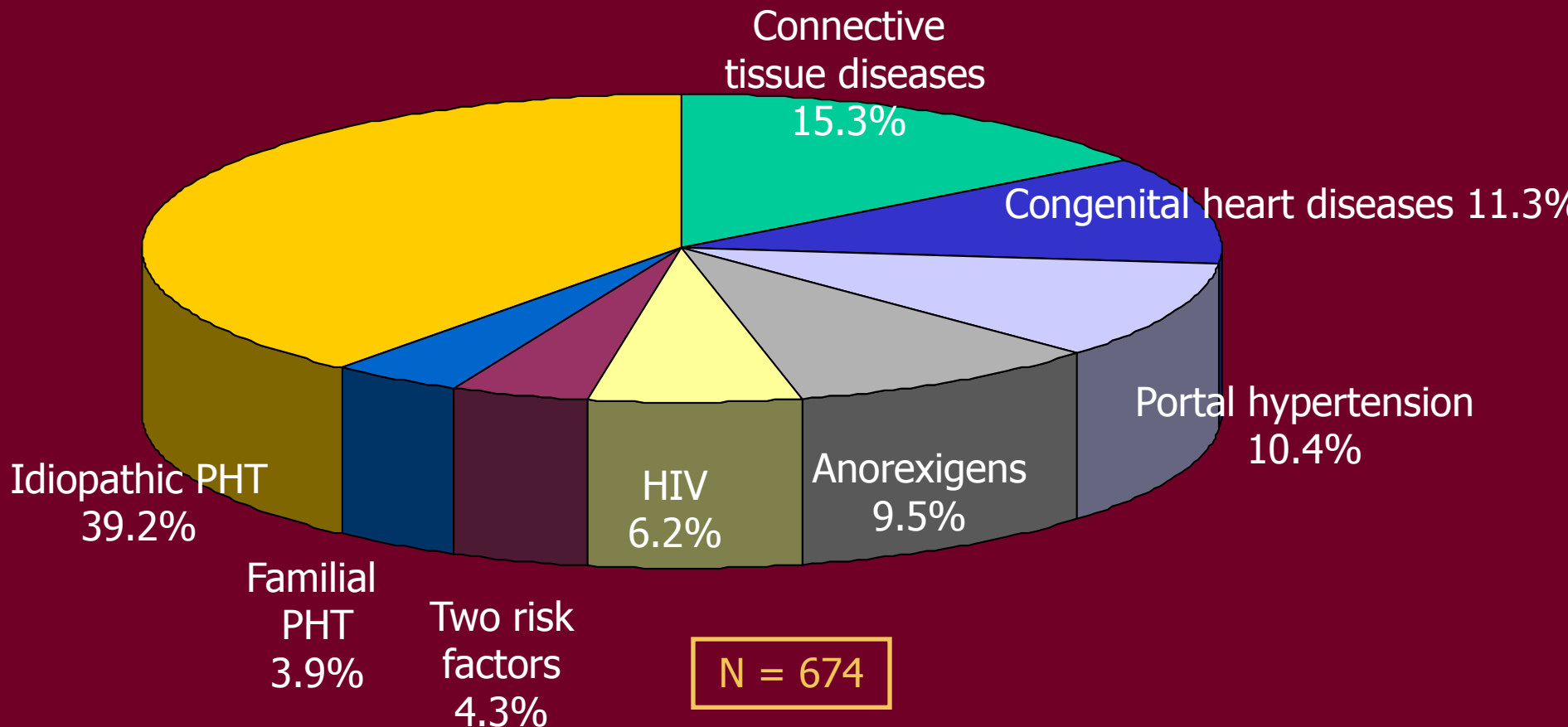
5.1- hémopathies

5.2- maladies de systèmes: sarcoidose, histiocytose langerhansienne, LAM, neurofibromatose, vascularites

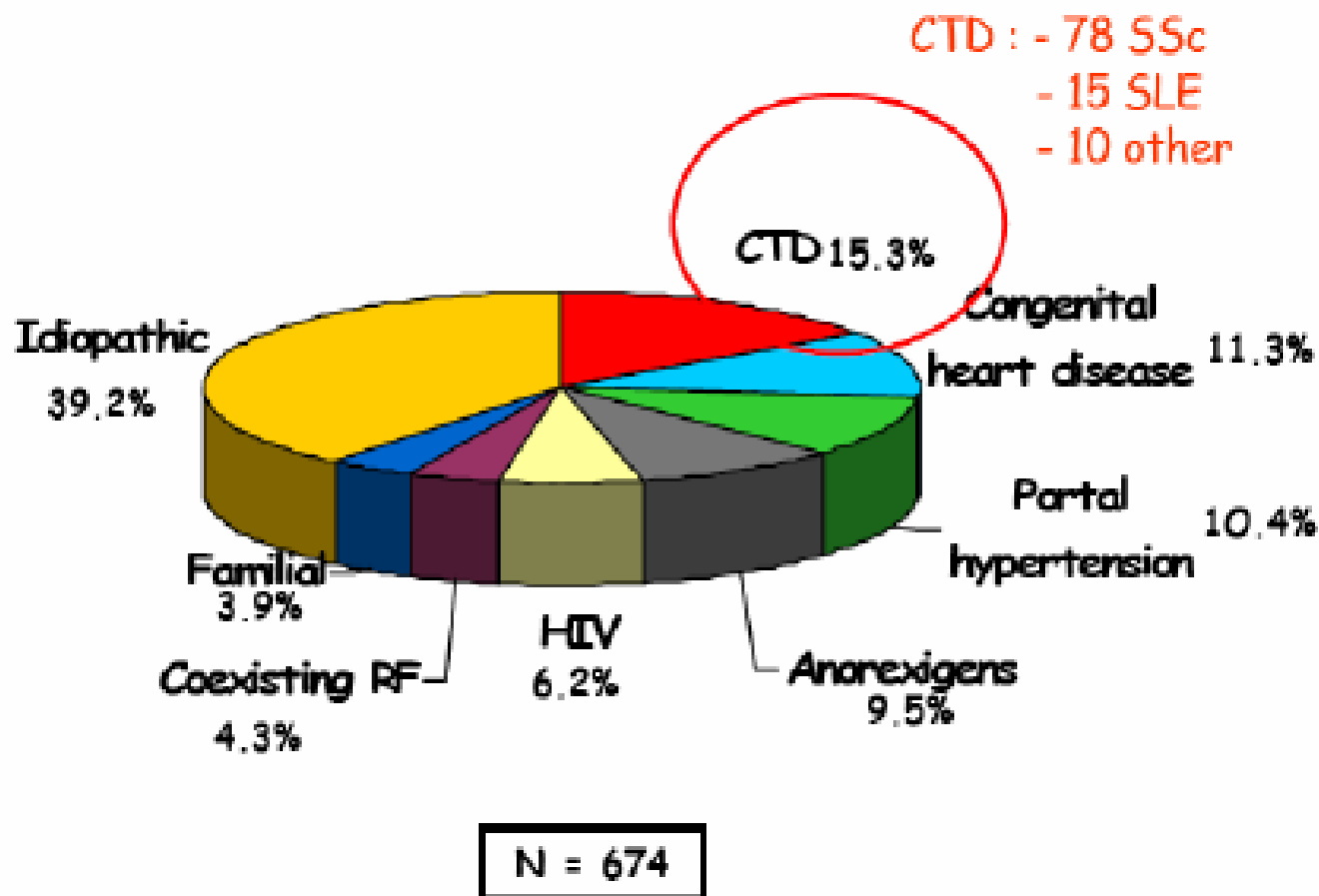
5.3- maladies métaboliques: stockage du glycogène, mdie de Gaucher, hyperthyroïdies

5.4- autres: obstruction pulm, IRénale chr stade dialyse

# HTAP DES MALADIES AUTOIMMUNES



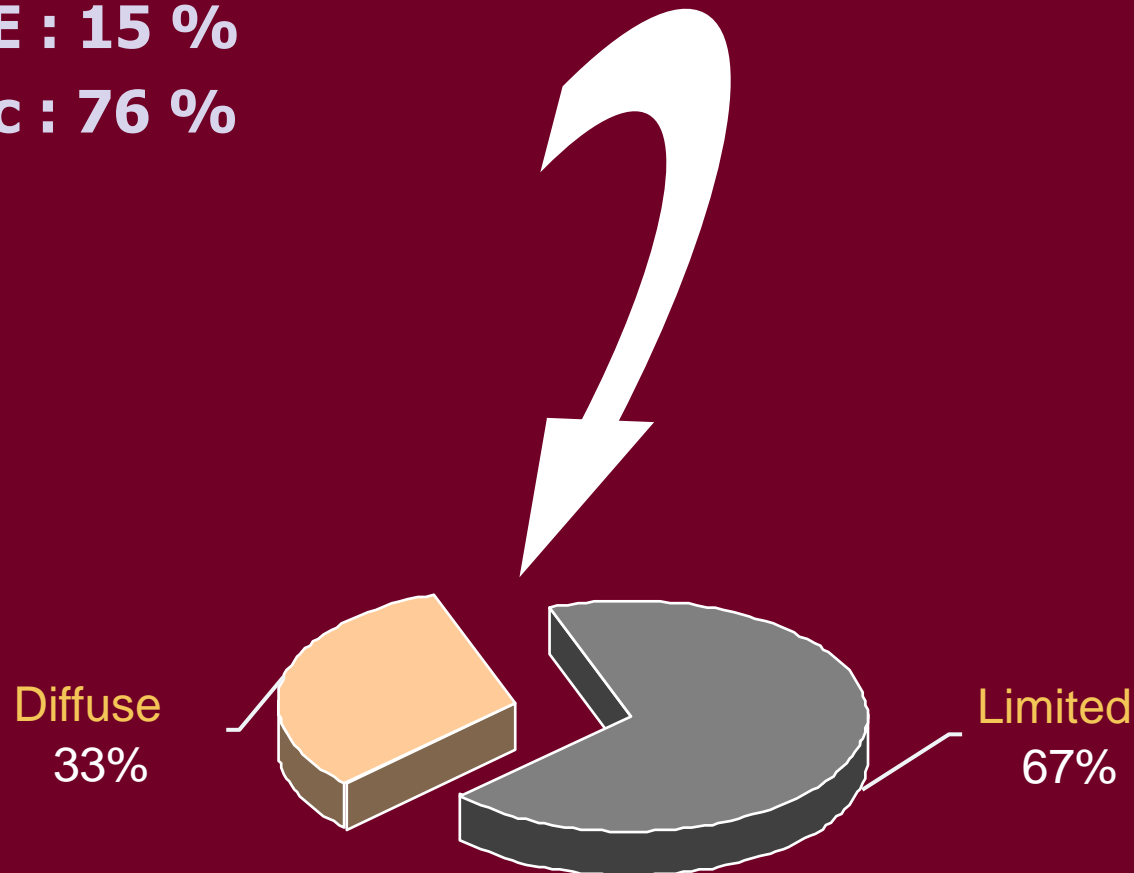
# L'HTAP en France: données du registre national



# HTAP ET SCLERODERMIE

□ La sclérodermie est la première maladie auto-immune, cause d'HTAP

- SLE : 15 %
- SSc : 76 %



# HTAP ET CONNECTIVITES

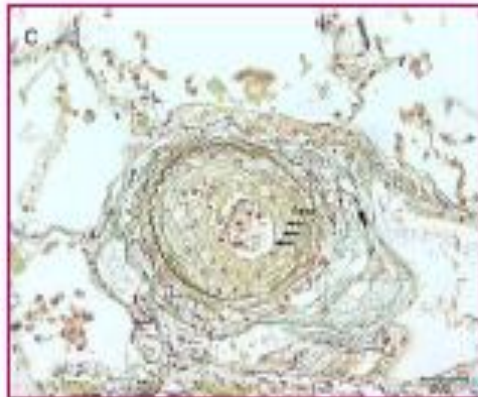
## Sclérodémie

- La plus pourvoyeuse d'HTAP parmi toutes les connectivites
- Peu d'études pour HTAP en cas de sclérodémie au stade de fibrose
- HTAP: 1ère cause de DC en cas de sclérodémie

# SYSTEMIC SCLEROSIS

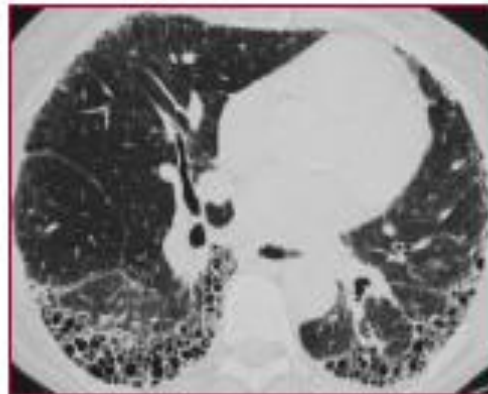
## ➤ Vascular hyperreactivity

Raynaud's syndrome  
Renal crisis  
Pulmonary arterial hypertension



## ➤ Fibrosis

Skin  
Lung  
Bowel  
Heart



## ➤ Autoimmunity

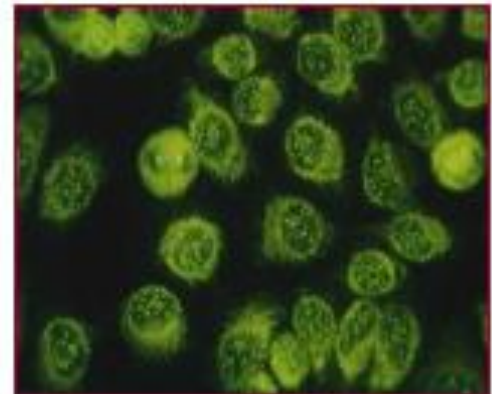
Antinuclear Abs

Anti-Scl70

Anti-centromere

Anti-ARNP $\alpha$  III

Anti-fibroblast Abs



# Systemic sclerosis: prevalence

Authors	States	technique	Prevalence /million
<b>USA</b>			
Michet	Rochester	Hospital	138
Mayes	Detroit	Multiples sources	242
Maricq	Caroline du sud	Population	190-750
<b>Océanie</b>			
Chandran	South Australia		147-208
Roberts-Thomson	South Australia	Multiples sources	233
<b>Asie</b>			
Shinkai	Japon	Public health	7
Tamaki	Tokyo	Public health	21-53
<b>Europe</b>			
Silman	West midland	Multiples sources	31
Asboe-Hansen	Danemark	Hospital	126
<b>Le Guern</b>	<b>Seine St Denis, France</b>	<b>Multiples sources</b>	<b>158</b>

# **Idiopathic PAH: When should we think to SSc ?**

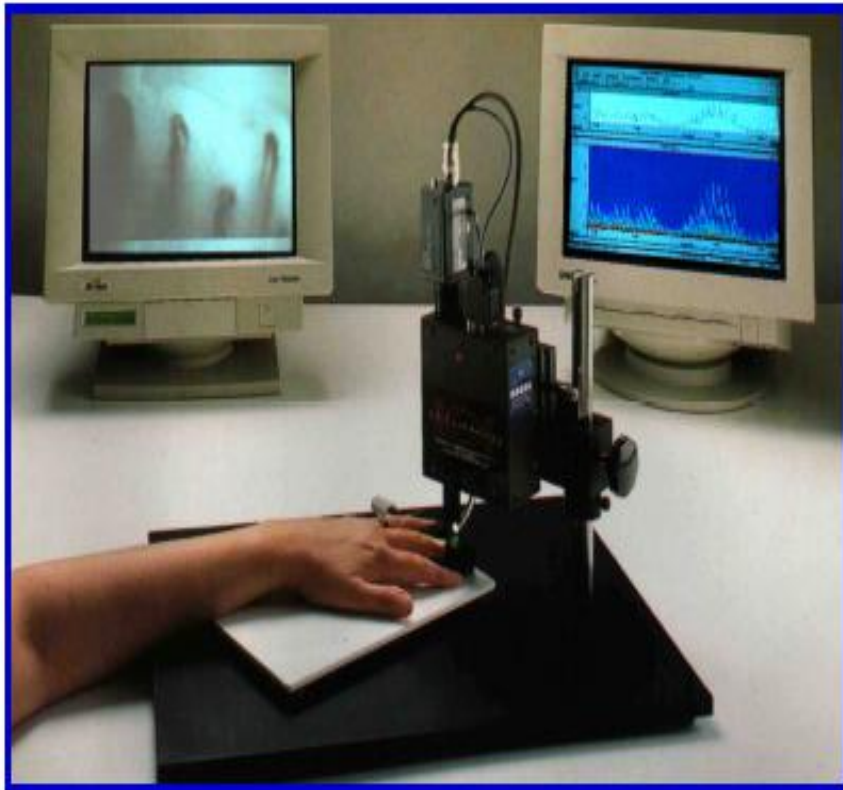
**Extra-thoracic signs that may be helpful:**

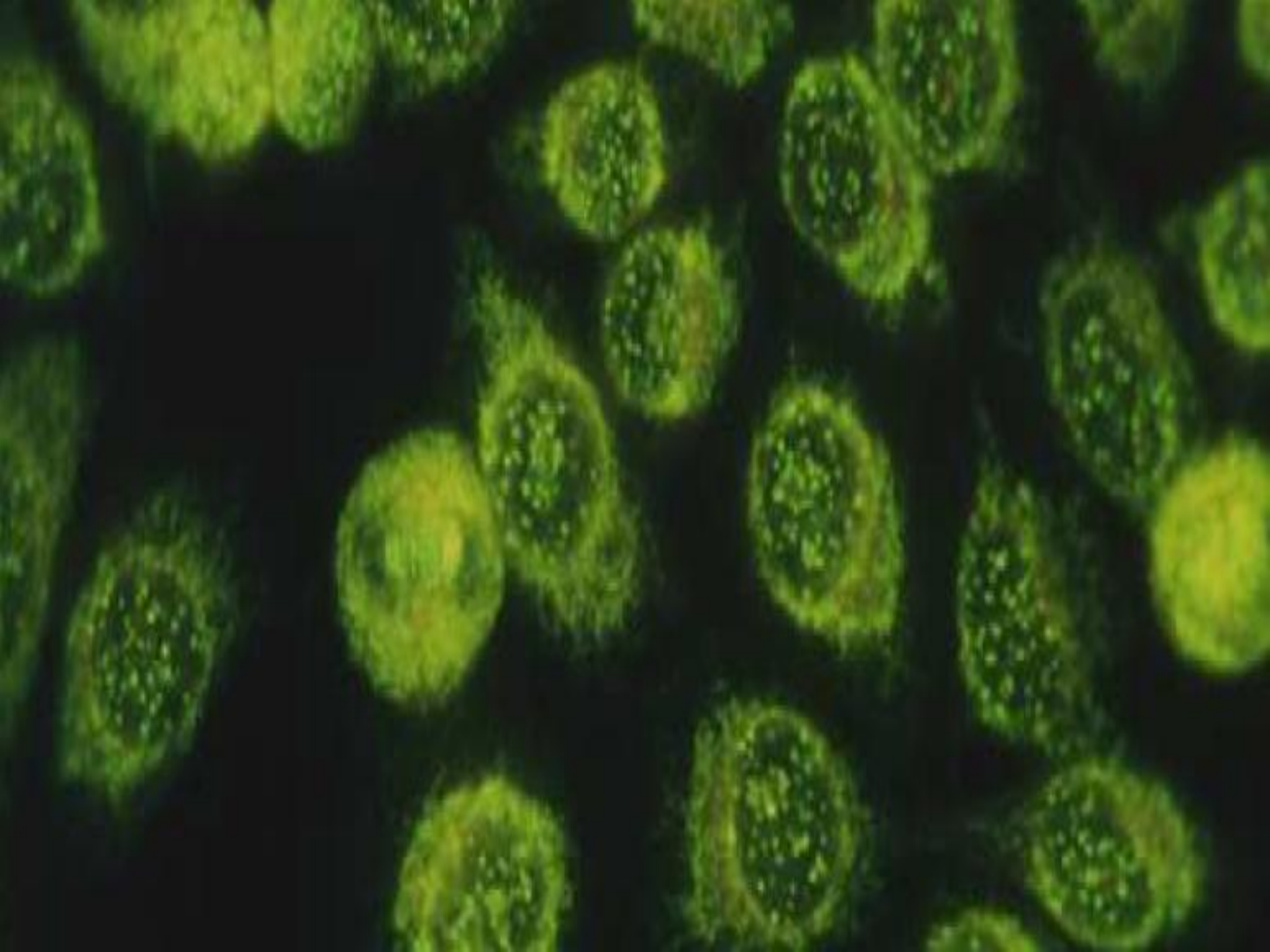
- **Raynaud's syndrome**
- **Esophagus involvement**
- **Skin involvement**
- **SSc related autoantibodies**
- **Megacapillaries**





# Capillaroscopy





# HTAP ET CONNECTIVITES

## Sclérodémie-Immunologie

Matai SC Arth Rheum 2009; 60: 569–577

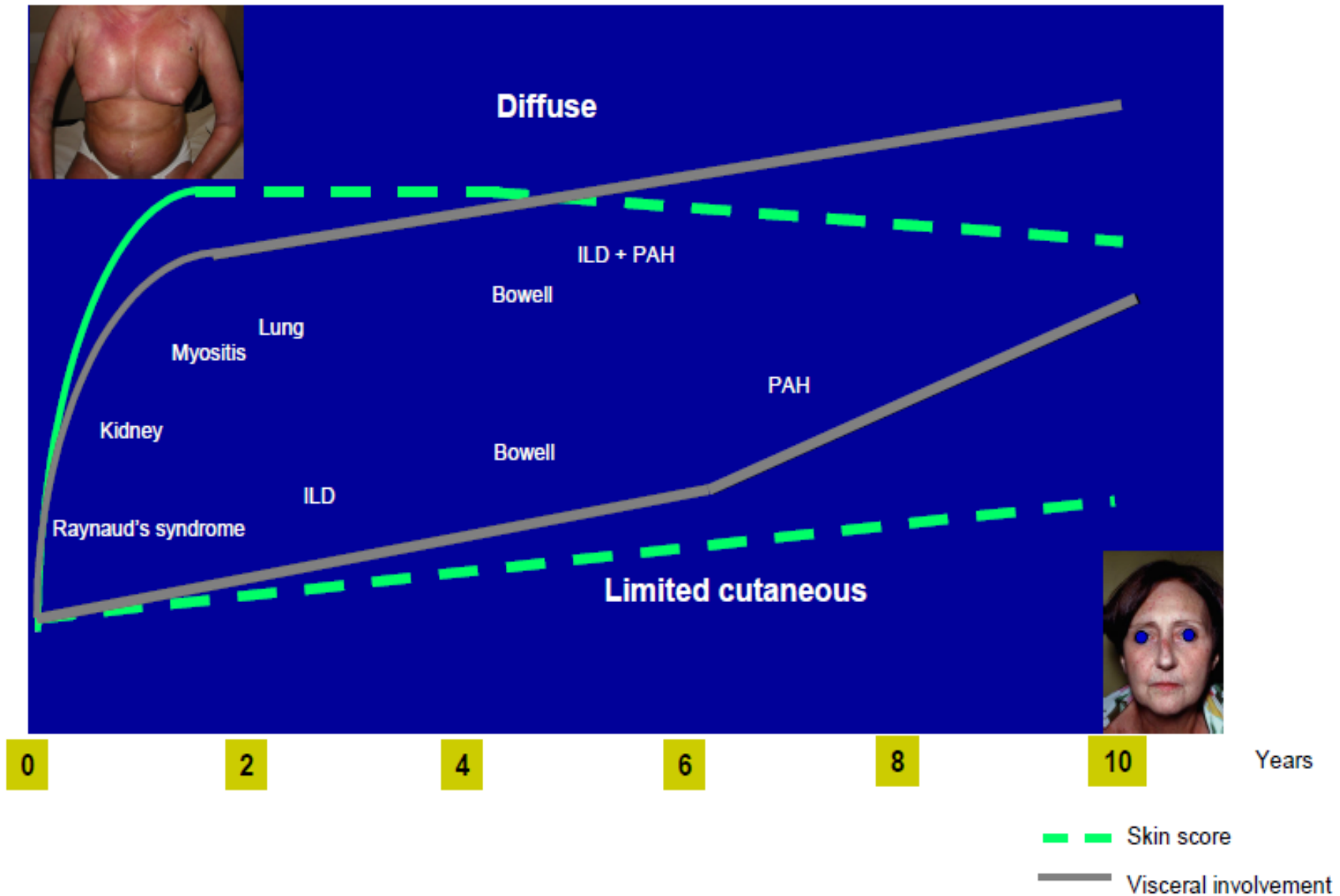
Table 1. Characteristics of the 59 patients with SSc<sup>a</sup>

	All patients (n = 59)	Patients with ILD-associated PH (n = 20)	Patients with PAH (n = 39)	P, ILD- associated PH vs. PAH
Age, years	60 ± 12	59 ± 9	60 ± 14	0.75
Sex, no. (%) female	52 (88)	18 (90)	34 (87)	0.75
No. (%) African American	12 (20)	7 (35)	5 (13)	0.04
WHO class at baseline, no. of patients				0.34
I	3	1	2	
II	16	3	13	
III	35	13	22	
IV	5	3	2	
Disease duration before diagnosis of PH, median (range) years	4 (1–36)	3 (1–20)	4.5 (1–36)	0.75
Definite SSc, no. (%)	55 (93)	19 (95)	36 (92)	0.53
MCTD, no. (%)	2 (3)	0 (0)	2 (5)	–
UCTD, no. (%)	2 (3)	1 (5)	1 (3)	–
No. (%) with 1stSSc	46 (78)	7 (35)	38 (97)	<0.01
ANA positive, no. (%)†	49 (88)	16 (85)	33 (89)	0.59
Scl70 positive, no. (%)†	7 (17)	2 (10)	0 (0)	<0.01
ACA positive, no. (%)†	16 (35)	1 (5)	15 (52)	<0.01
Gastrointestinal tract severity score, no. (%)				0.18
0	9 (15)	4 (20)	5 (13)	
1	39 (66)	11 (55)	28 (72)	

Ac anti scl 70 prédictifs de fibrose

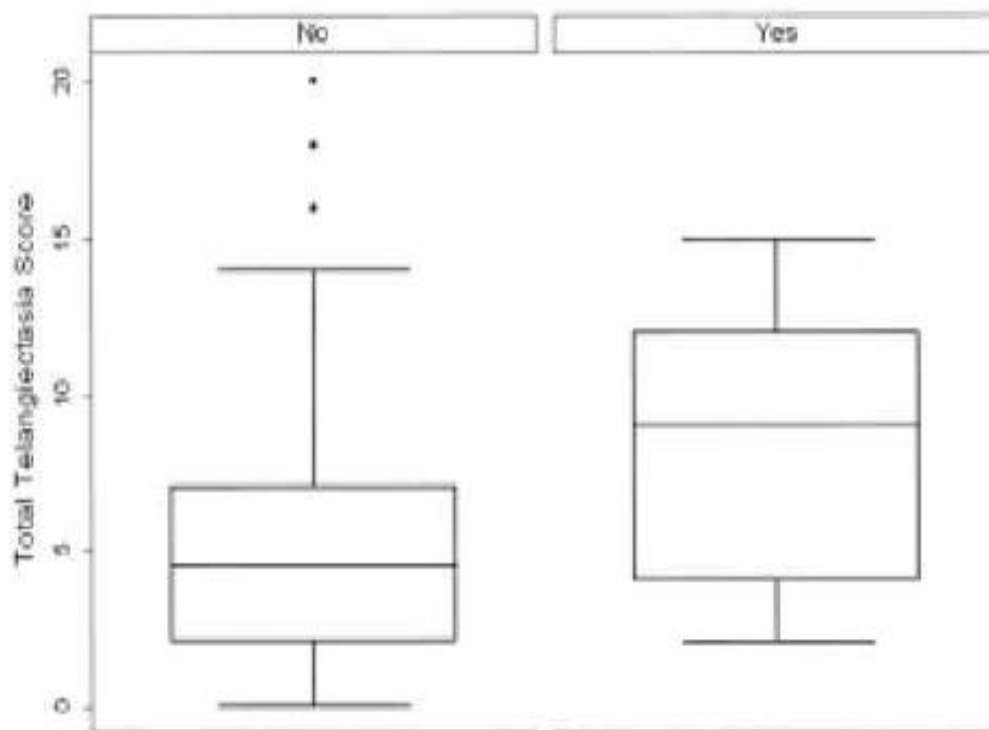
AC anti centromères d'HTAP sans fibrose

# SYSTEMIC SCLEROSIS : EVOLUTION



# Telangiectases in Scleroderma: A Potential Clinical Marker of Pulmonary Arterial Hypertension

Shah et al. J Rheumatol 2010



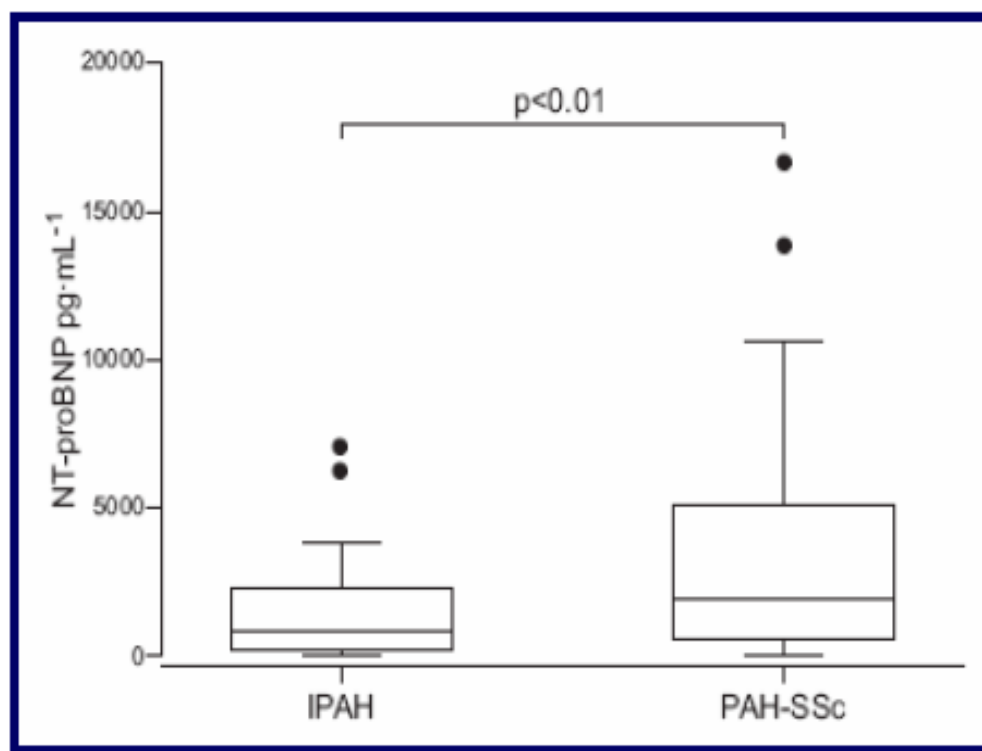
Graphs by PAH on Echocardiogram (RVSP > 45 mmHg) or Right Heart Catheterization

# Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in SSc-related pulmonary hypertension

Mathai et al. Eur Resp J 2010

NT-proBNP levels are

- 1) **significantly higher in PAH-SSc than IPAH** despite less severe haemodynamic perturbations,
- 2) **stronger predictors of survival in PAH-SSc**, suggesting that neurohormonal regulation may differ between PAH-SSc and IPAH.



Box and whisker plots of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels measured in IPAH and PAH-SSc patients.

## PAH-SSc: Prevalence

Reference	Methodology	Number of patients	SSc profile	PAH definition	PAH prevalence
RG Ungerer 1983 USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospective</li> <li>▪ Monocentric</li> <li>▪ 1973 to 1979</li> </ul>	49	Proximal SSc and CREST	▪ Mean PAP $\geq$ 20 mmHg and mean PCP $\leq$ 12 mmHg (right heart catheterization)	16%
I. Murata 1992 Japan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospective</li> <li>▪ Monocentric</li> <li>▪ 1988 to 1991</li> </ul>	71	SSc and MCTD	▪ $V_{TR} \geq 2,5$ m/s Doppler Echo	17%
R. Battle 1996 USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospective</li> <li>▪ Monocentric</li> </ul>	34	Diffuse or limited c SSc	▪ PAPs $\geq$ 30 mmHg Doppler Echo	35%
ET Koh 1996 Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospective</li> <li>▪ Monocentric</li> <li>▪ 1978 to 1994</li> </ul>	344	Diffuse or limited cutaneous SSc	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PAPm <math>\geq</math> 25 and cap m <math>\leq</math> 12 mmHg upon RHC, or</li> <li>▪ Ps VD &gt; 35 mmHg (echo)</li> <li>▪ or RV dilatation, P or T insufficiency, or paradoxical septum motion upon echo</li> </ul>	4,9%
AJ MacGregor, 2001 UK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospective</li> <li>▪ Monocentric</li> <li>▪ 1992 to 1997</li> </ul>	152	Diffuse or limited c SSc	▪ PAPs > 30 mmHg Doppler Echo	13%
D Mukerjee, 2003 UK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospective</li> <li>▪ Monocentric</li> <li>▪ 1998 to 2002</li> </ul>	722	Diffuse or limited c SSc	▪ mPAP > 25 mmHg at rest or > 30 at exercise pulmonary capillary < 14 mmHg	12 %
Hachulla et al 2005 France	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prospective</li> <li>▪ Multicentric</li> <li>▪ 2002-3</li> </ul>	599	Diffuse or limited c SSc	▪ mPAP > 25 mmHg at rest or > 30 at exercise pulmonary capillary < 14 mmHg	7.85%

# HTAP ET CONNECTIVITES

## Sclérodermie-dépistage échographique

- Nécessité d'une surveillance échocardiographique régulière annuelle selon les recommandations internationales et de la Société britannique de cardiologie dans un but de dépistage précoce même en l'absence de symptômes

# Détection de l'HTAP

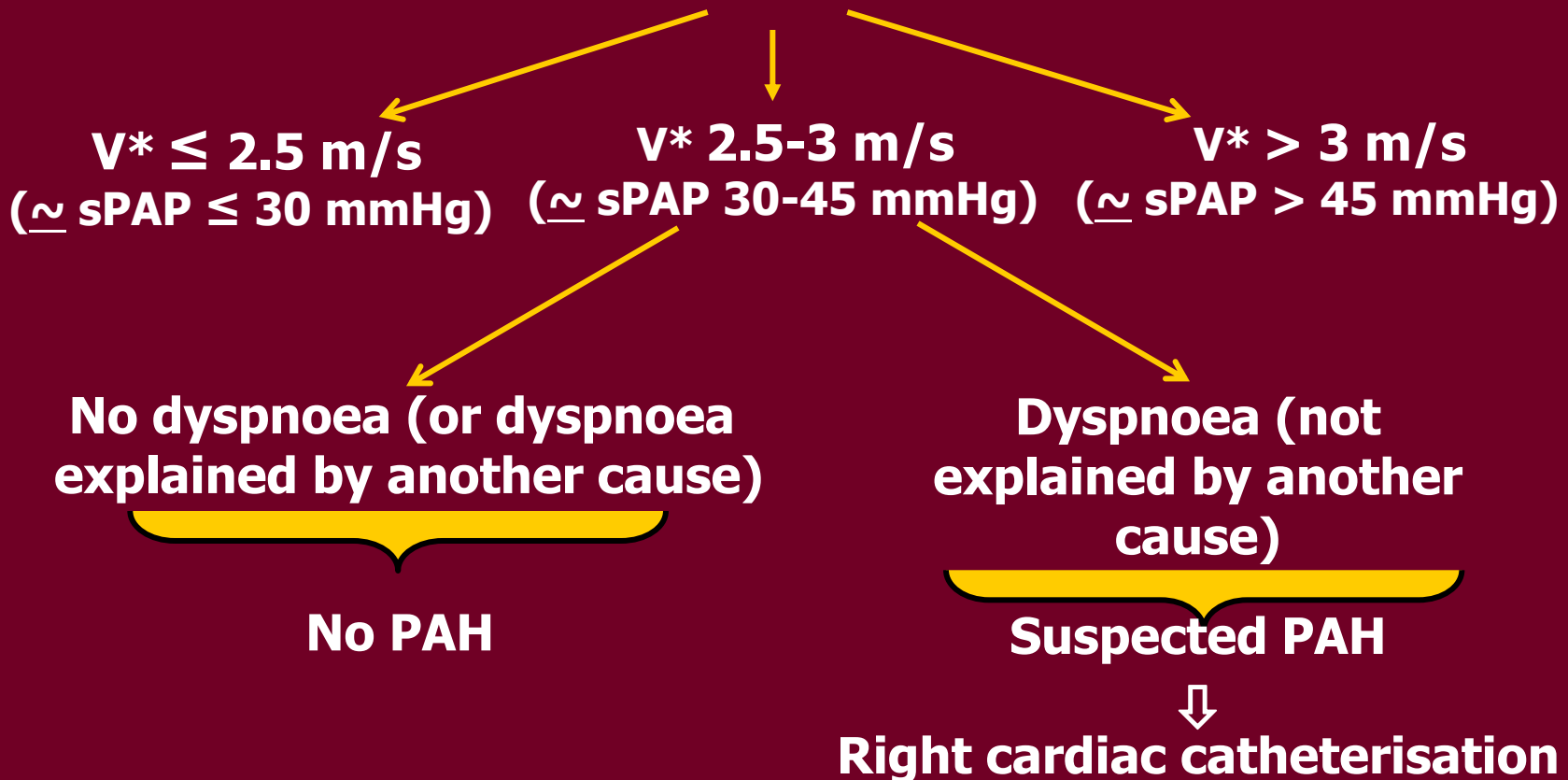
# Itinerair-Sclérodermie

---

- ❑ 617 patients étudiés systématiquement
- ❑ 10% d'HTAP après détection échographique et confirmation par cathétérisme

# EARLY DETECTION OF PULMONARY HYPERTENSION IN SSC

## Doppler ECHO ( $V^*$ )

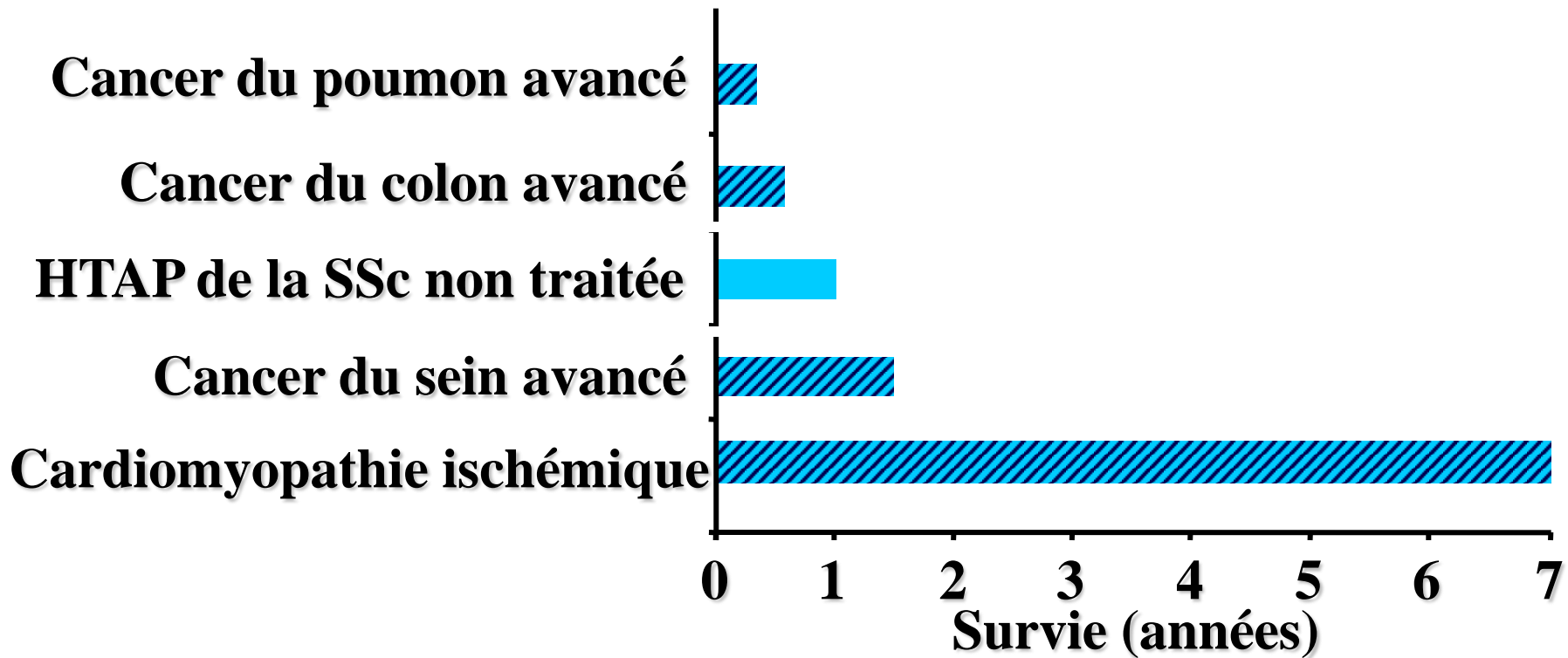


\* $V$ : systolic regurgitant tricuspid flow velocity

Hachulla E, et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3792-800.

# **Pronostic et mortalité de la sclérodermie**

# Le pronostic de l'HTAP de la sclérodermie est identique à celui des cancers avancés

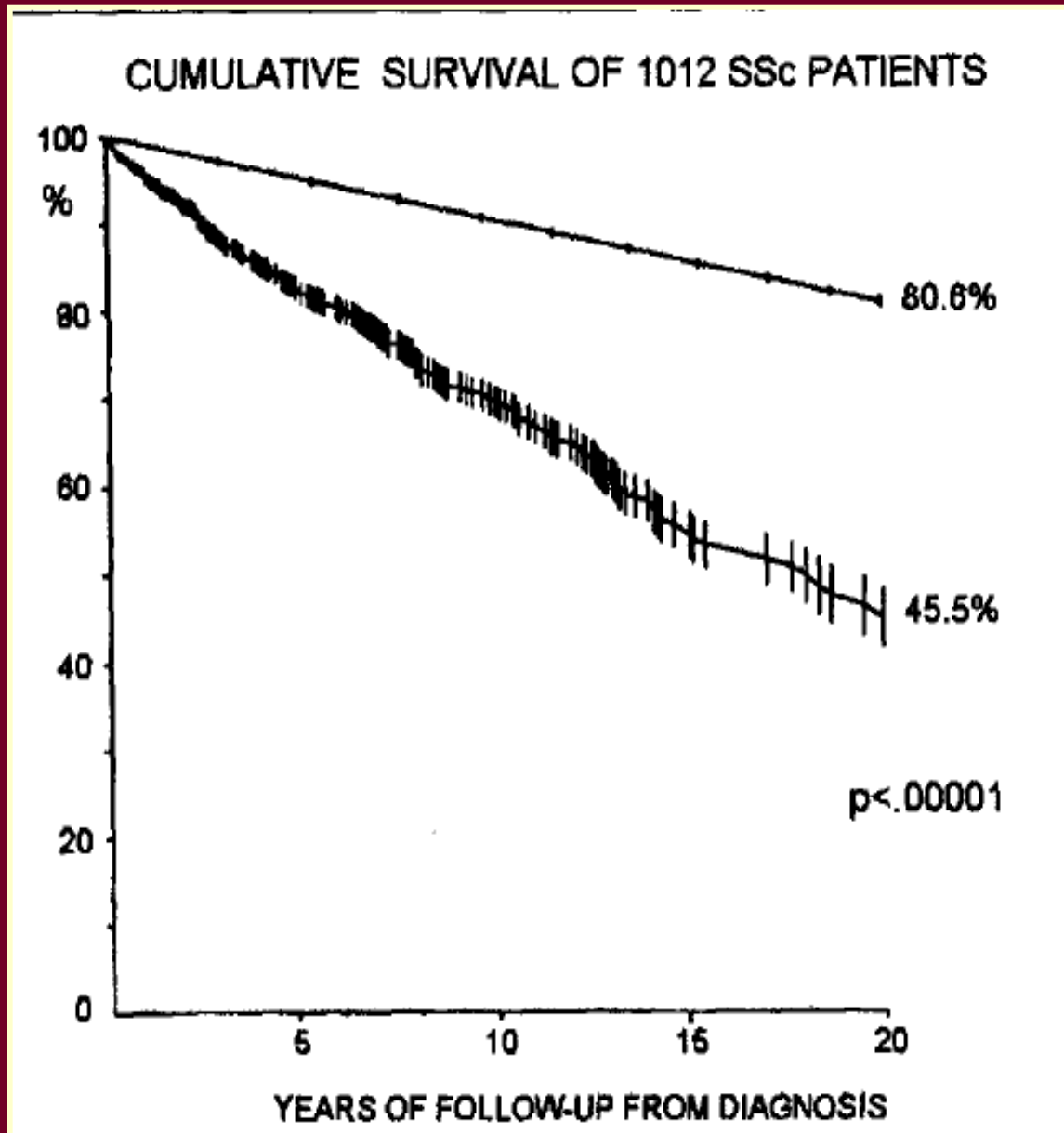


D'Alonzo GE, et al. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.

Kato I, et al. *Cancer* 2001; 92:2211-9.

Felker GM, et al. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-84.

# Surmortalité liée à la SCS



Comparaison  
à la population  
italienne

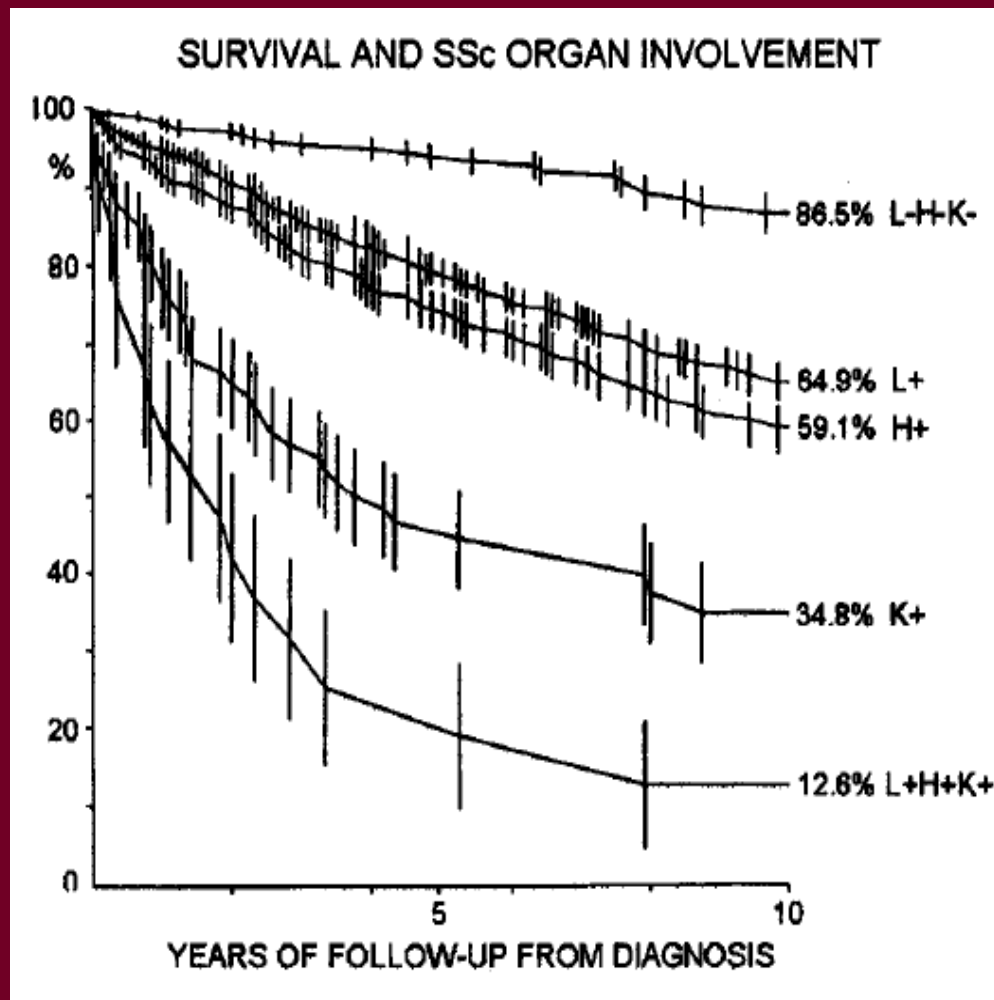
*Ferri et al, Medicine,  
2002*

# Elements pronostiques (I)

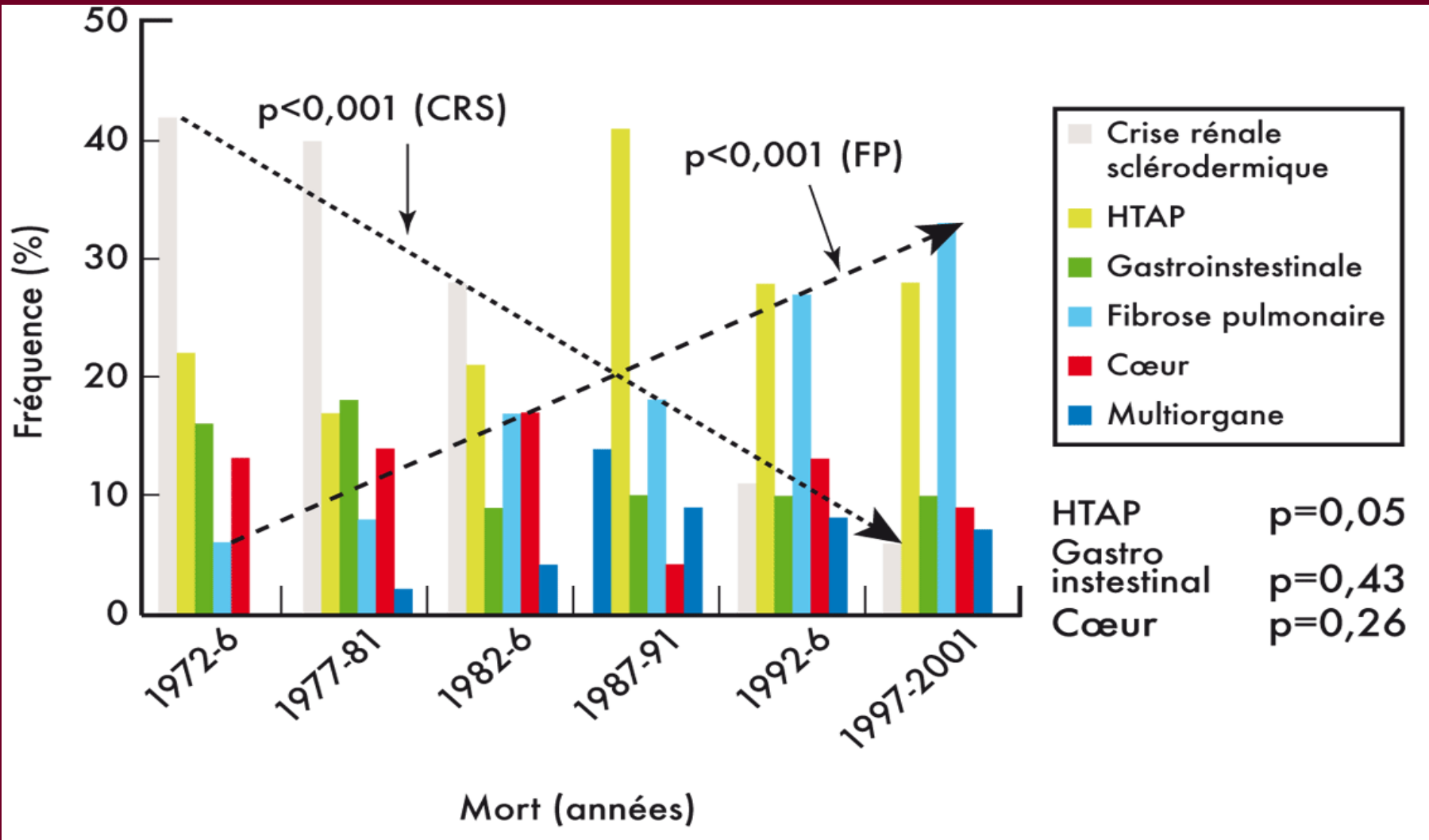
- ❑ La survie des patients ayant une atteinte viscérale est de 38% à 9 ans
- ❑ 72% sans atteinte viscérale ( $p < 0.001$ )

# SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

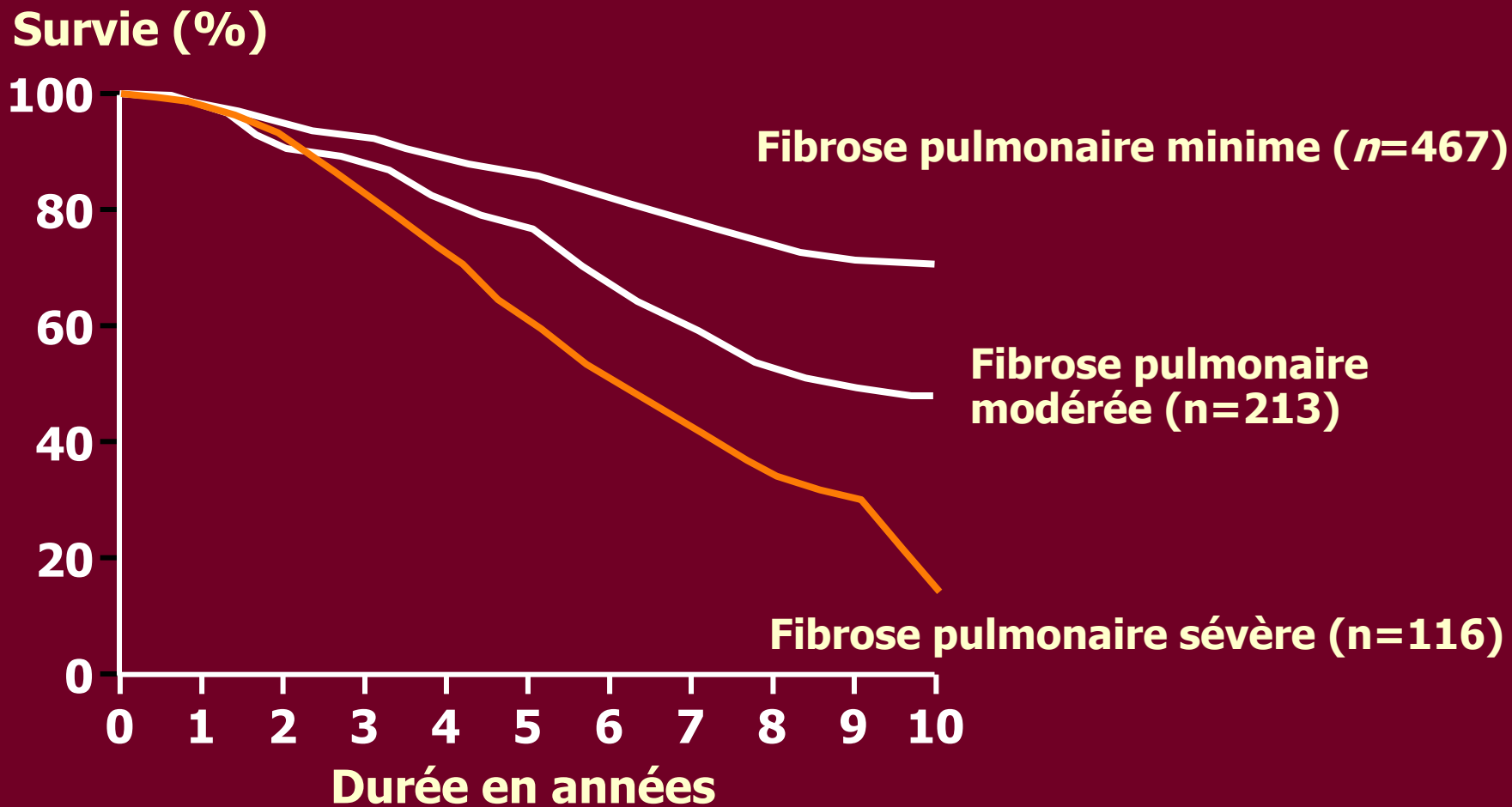
- When major visceral involvement occurs in scleroderma, the outcome is poor
  - Lung fibrosis
  - Cardiac involvement
  - Renal insufficiency
  - Pulmonary hypertension



# Modification des causes de décès entre 1972 et 2001



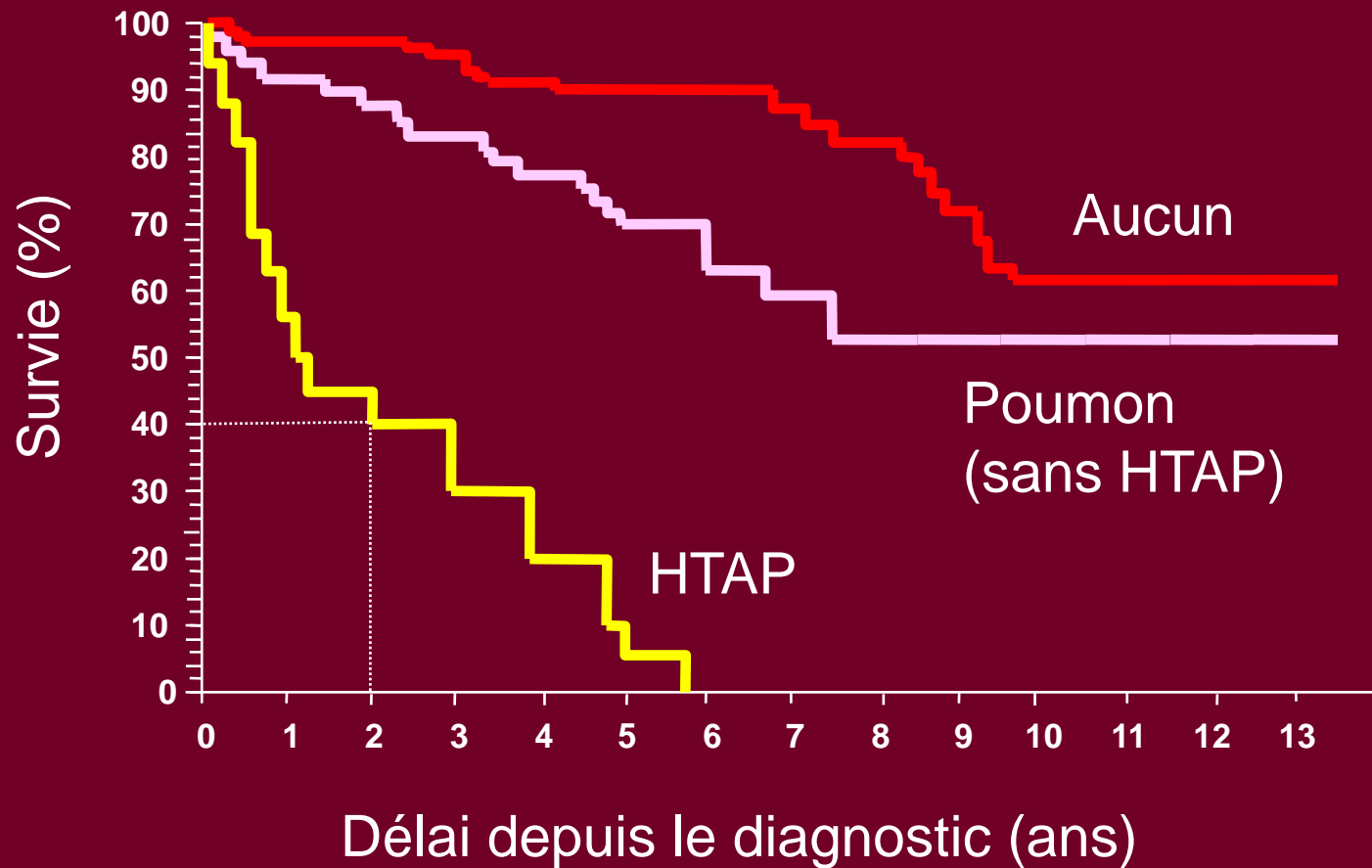
# PRONOSTIC DE LA SCLERODERMIE AVEC FIBROSE PULMONAIRE



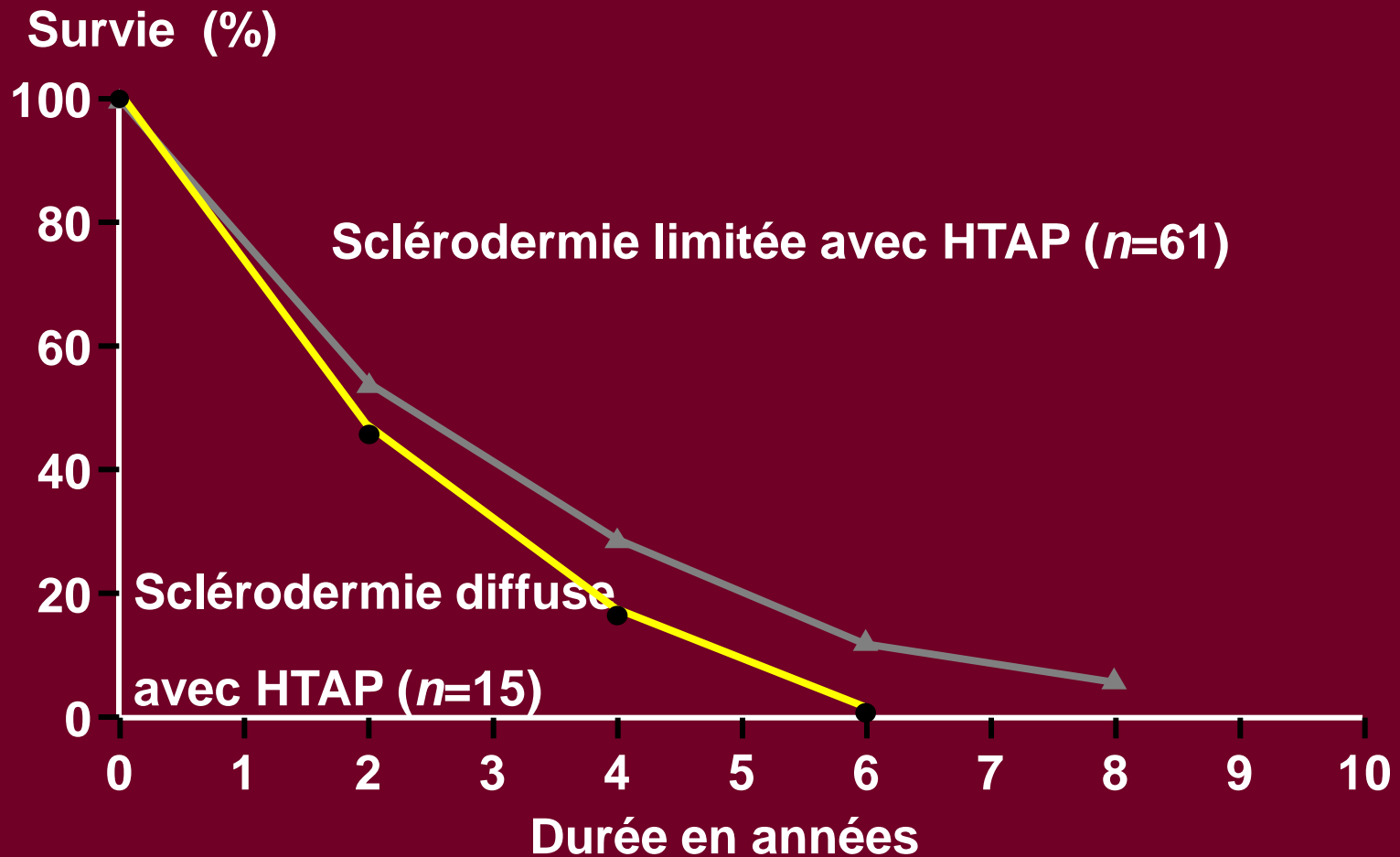
$p < 0.01$

Steen V, *Arthritis Rheum* 1994. 37:1283.

# SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉRODERMIE

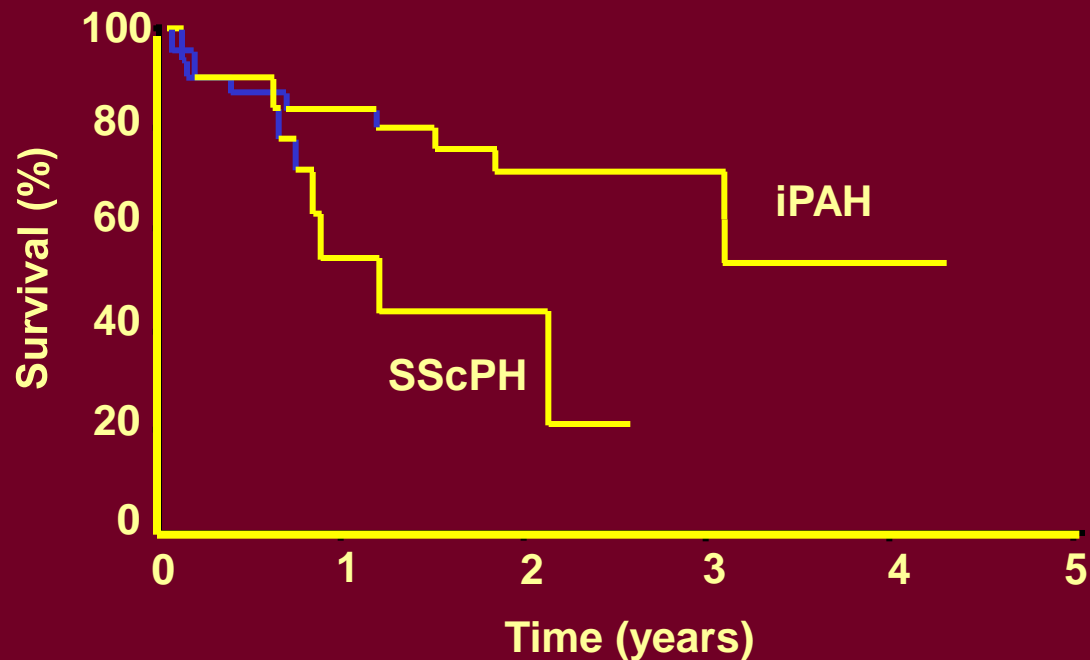


# HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE



# Survival of PAH-SSc versus iPAH

- **Survival in SSc -PAH is worse compared to iPAH**



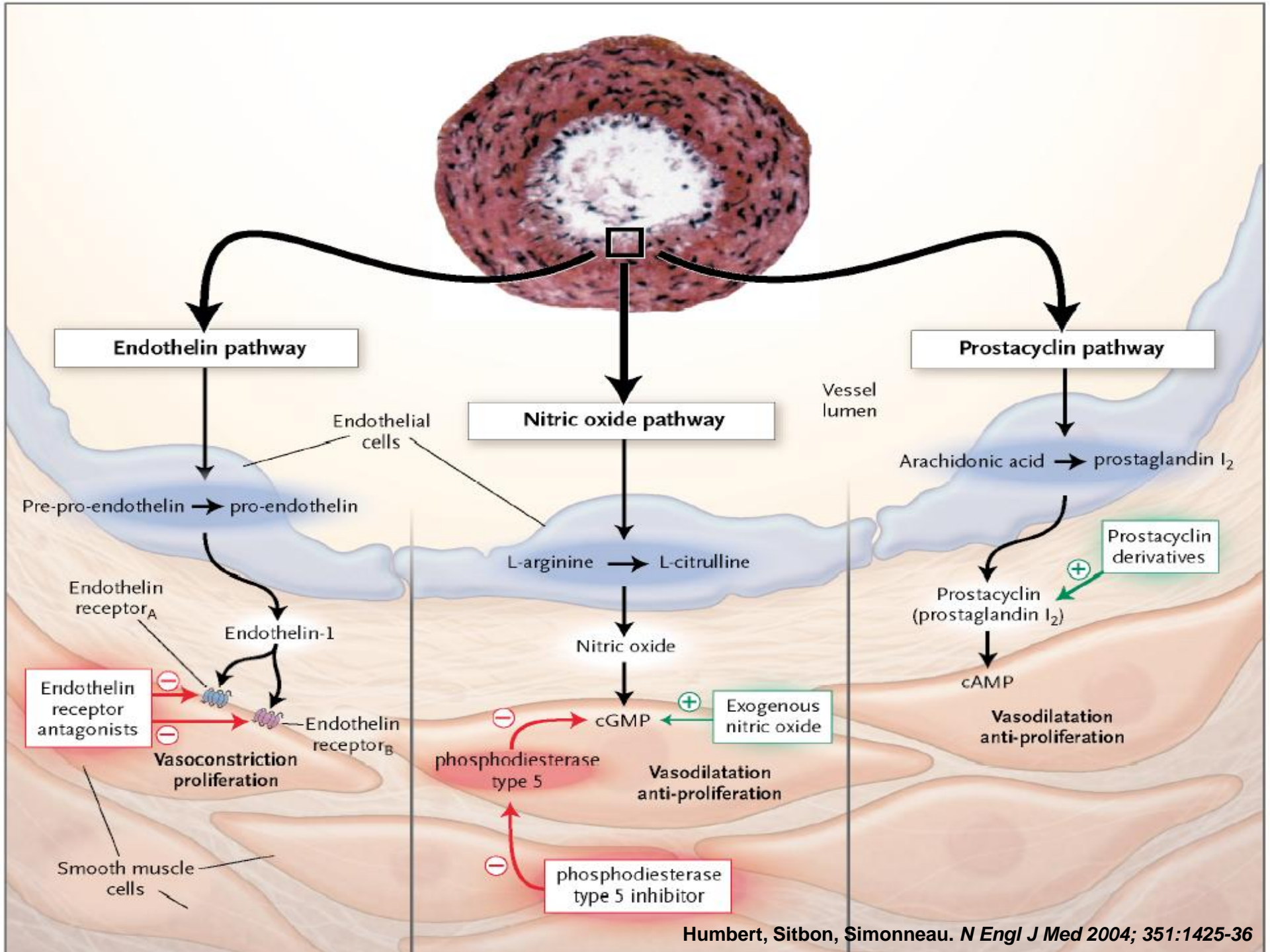
PAH-SSs	N =	22	7	3	--	--	--
iPAH	N =	33	24	15	9	3	--

# **Spécificités thérapeutiques de l'HTAP de la sclérodermie**

# TRAITEMENT

---

- Les points où une amélioration a été obtenue
  - prévention des infections pulmonaires
  - prévention de la crise rénale sclérodermique
  - prévention des ulcères digitaux
  - traitement de l'HTAP
  - Rééducation fonctionnelle
  - Traitement des complications digestives



# THERAPEUTIC APPROCHES

---

- Endothelin Receptors Antagonists (oral)  
Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>)  
Ambrisentan ...
- Phosphodiesterase type 5 inhibitors  
(sildenafil, Revatio<sup>®</sup> tadalafil)
- Prostacyclines
- Future: VIP, Statins, Imanitib, Serotonin-reuptake inhibitors ?

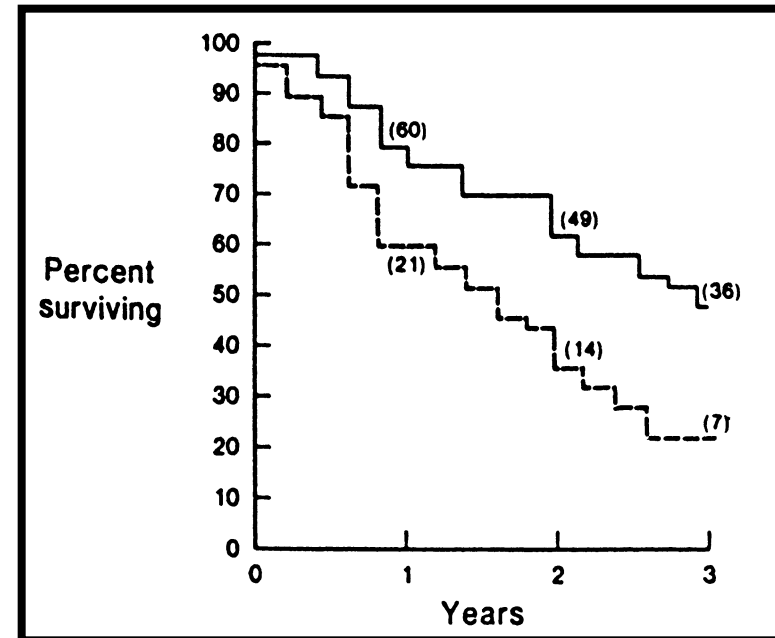
# TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

## ➤ Mesures générales

- Limitation des activités physiques intenses
- Pas de séjour en altitude (1000 m)
- La grossesse est contreindiquée
- Précautions en cas d'intervention chirurgicale

## ➤ Traitements conventionnels

- Anticoagulants +++
- Oxygène si besoin
- Diuretiques si besoin
- Digoxine ?



Fuster et al. *Circulation* 1984

# INHIBITEURS CALCIQUES

---

## Réponse vasodilatatrice selon les causes d'HTP

	N°	Acute response	Long-term
	tested*	(n, %)	to CCB
Idiopathique	430	57 (13 %)	27 (6.3 %)
Anorexigènes	127	13 (10 %)	10 (7.9 %)
<b>MAI</b>	<b>166</b>	<b>15 (9 %)</b>	<b>2 (1.2 %)</b>
HIV	123	2 (1.5 %)	1 (0.8 %)

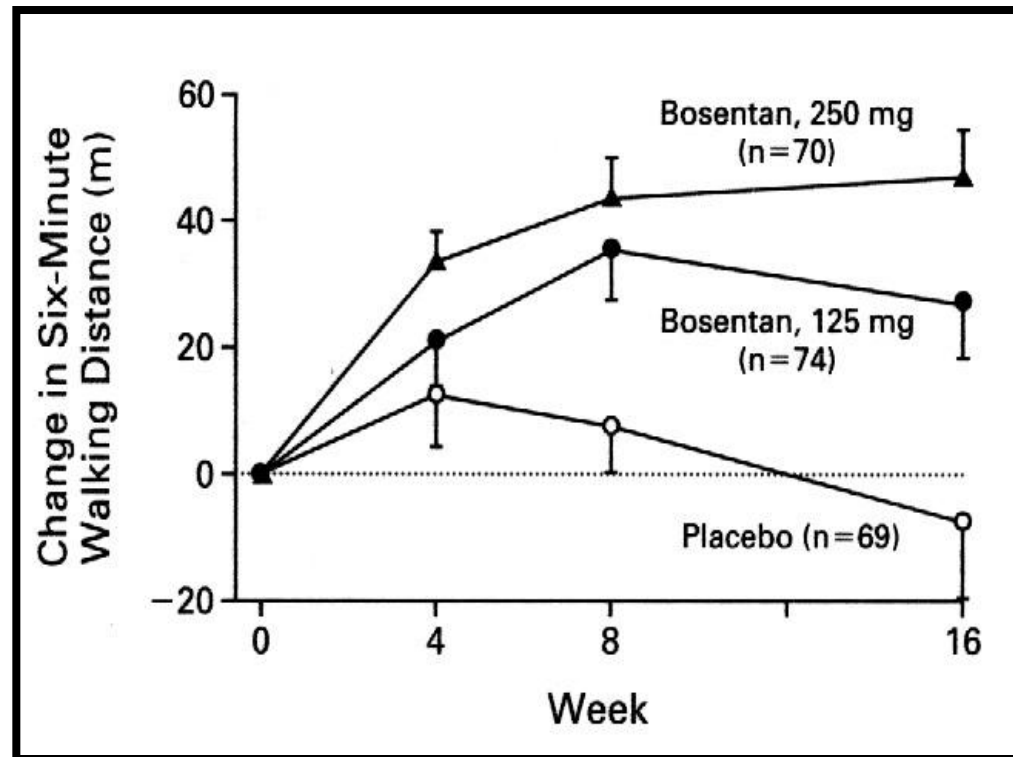
\* Avec NO et/ou PgI<sub>2</sub>

# baisse de la mPAP et des RVP > 20%

## BOSENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

LEWIS J. RUBIN, M.D., DAVID B. BADESCH, M.D., ROBYN J. BARST, M.D., NAZZARENO GALIÈ, M.D.,  
CAROL M. BLACK, M.D., ANNE KEOGH, M.D., TOMAS PULIDO, M.D., ADAANI FROST, M.D., SÉBASTIEN ROUX, M.D.,  
ISABELLE LECONTE, PH.D., MICHAEL LANDZBERG, M.D., AND GÉRALD SIMONNEAU, M.D.,  
FOR THE BOSENTAN RANDOMIZED TRIAL OF ENDOTHELIN ANTAGONIST THERAPY STUDY GROUP

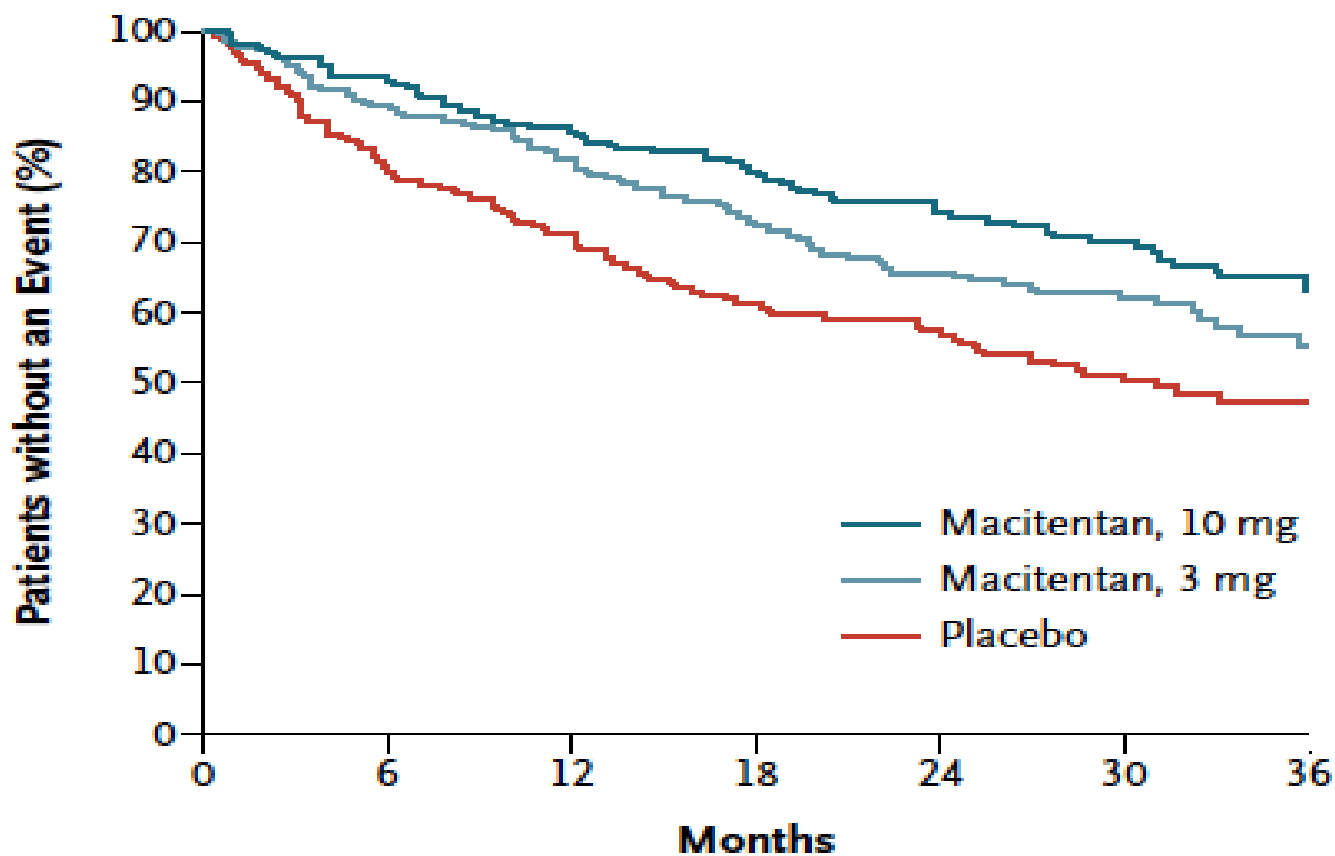
- A multicenter double-blind, randomized placebo controlled 16-weeks study
- PPH and PH secondary to scleroderma
- Functional class III or IV
- Primary end point : 6' walk-test



ORIGINAL ARTICLE

# Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension

Tomás Pulido, M.D., Igor Adzerikho, M.D., Richard N. Channick, M.D.,  
Marion Delcroix, M.D., Nazzareno Galiè, M.D., Hossein-Ardeschir Ghofrani, M.D.,  
Pavel Jansa, M.D., Zhi-Cheng Jing, M.D., Franck-Olivier Le Brun, M.Sc.,  
Sanjay Mehta, M.D., Camilla M. Mittelholzer, Ph.D., Loïc Perchenet, Ph.D.,  
B.K.S. Sastry, M.D., Olivier Sitbon, M.D., Rogério Souza, M.D., Adam Torbicki, M.D.,  
Xiaofeng Zeng, M.D., Lewis J. Rubin, M.D., and Gérald Simonneau, M.D.,  
for the SERAPHIN Investigators\*



**No. at Risk**

Placebo	250	188	160	135	122	64	23
Macitentan, 3 mg	250	213	188	166	147	80	32
Macitentan, 10 mg	242	208	187	171	155	91	41

**Figure 1. Effect of Macitentan on the Composite Primary End Point of a First Event Related to Pulmonary Arterial Hypertension or Death from Any Cause.**

# HTAP DES CONNECTIVITES

*Table 3—Comparison of Patients Who Responded and Did Not Respond to First-Line Immunosuppressive Therapy\**

Characteristics	Improved (n = 8)	p Value	Not Improved (n = 20)
SLE	5 (62)		8 (40)
MCTD	3 (38)		5 (25)
CREST	0 (0)		5 (25)

# HTAP ET CONNECTIVITES

## Lupus érythémateux systémique

- Deuxième connectivite après la sclérodermie à pouvoir se compliquer d'HTAP
- HTAP: 2,8 à 14% cas selon méthode utilisée
- HTAP: complication grave: moyenne de survie 2 ans

# Critères de classification ACR 2009

## Critères cliniques

Plus cutané aigu ou subaigu  
Plus cutané chronique  
Lésions muqueuses  
Lésions non cicatricielles  
Polyarthralgie de  $\geq 2$  articulations  
Néphrite  
Protéinurie : prot/créat urinaire  $\geq 500$   
ou cylindres hématiques  
Système nerveux  
Anémie hémolytique  
Leucopénie ( $< 4000/\text{mm}^3$ ) ou  
Thrombopénie ( $< 1000/\text{mm}^3$ )  
Thrombocytémie ( $< 100000/\text{mm}^3$ )

## Critères immunologiques

1. ANA  $>$  val référence
2. Anti-dsDNA  $>$  val réf
3. Anti Sm
4. Anti-phospholipide, anticoagulant lupique, Ac anticardiolipine, anti- $\beta_2$ GP1
5. Complément bas : C3, C4, CH50
6. Coombs direct positif en l'absence d'anémie hémolytique auto immunitaire

LED si néphrite lupique avec  
ou anti ds-DNA ou  $\geq 4/17$  crit  
dont au moins 1 clinique et 1  
biologique



# PAH-SLE: prevalence

Reference	Number of patients	Definition of PAH	Prevalence
Perez HD 1981	43	Echo	9.3 %
Quismorio FP 1984		Echo	
Badui E 1985	100	Echo	9 %
Simonson JS 1989	36	syst PAP > 30 mmHg echo	14 %
Winslow TM 1995	28	syst PAP > 30 mmHg echo	14 (43) %
Pan TL 2000	786	syst PAP > 30 mmHg echo	7.5 %
Johnson SR 2004	117	syst PAP > 40 mmHg echo	14 %

# Characteristics of 93 SLE patients according to pulmonary hypertension status

	No PH group n = 81	PH group n = 12		p*
Demographics				
SLE duration at evaluation, (mean ± SD) years	9.5 ± 8	14 ± 8		0.049*
Clinical, n (%)				
Péricarditis	22 (27)	7 (58)		0.04*
PNS involvement	3 (4)	3 (25)		0.02*
Antibodies detected, n (%)				
Anti-Sm antibodies	9 (11)	5 (42)		0.01*
Anti-cardiolipin antibodies	25 (31)	9 (75)		0.007*

# HTAP DES CONNECTIVITES

---

- ❑ Le cyclophosphamide peut être efficace dans l'HTAP de certaines maladies autoimmunes (lupus) mais pas dans la sclérodermie
- ❑ Le traitement de l'HTAP passe donc par les médicaments utilisés dans l'HTAP idiopathique

# HTAP ET CONNECTIVITES

## Autres connectivites

- Se compliquent rarement d'HTAP:
  - lupus érythémateux systémique
  - syndrome des antiphospholipides
  - syndrome de Sharp (ou connectivite mixte)
  - myopathies inflammatoires (dermatomyosites et polymyosites)
  - syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et polyarthrite rhumatoïde
- Echo cardiaque seulement si symptômes évocateurs d'HTAP
- HTAP peut ne pas être due à la fibrose pulmonaire

# Conclusions

- 8-12% des patients sclérodermiques développent une HTAP
- Détection: échocardiographie
- Confirmation: cathétérisme droit
- Prognosis: plus mauvais que celui des autres HTAP
- Impact des comorbidités
- Efficacité moindres des traitements de l'HTAP
- Efficacité des Immunosuppresseurs dans 1/3 des cas d'HTAP associées au LES ou aux connectivites mixtes



**MERCI POUR VOTRE AIMABLE  
ATTENTION**