

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ALGER1- BENYOUCEF BENKHEDDA

FACULTE DE MEDECINE

THESE

Pour l'obtention du Diplôme de

DOCTORAT D'ETAT EN SCIENCES MEDICALES

**L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE
AU COURS DES CONNECTIVITES**

SOUTENUE PUBLIQUEMENT

PAR LE **DOCTEUR NACERI-ABDELFETTAH NADJIA**

MAITRE ASSISTANTE EN MEDECINE INTERNE

Membres du jury

Présidente : Pr Hakem Djanette

Membre : Pr Gharnaout Merzak

Membre : Pr Chemli Mourad

Membre : Pr Yahiaoui Rachida

DIRECTEUR DE THESE : PROFESSEUR D. LOUNIS

HCA- ALGER

Soutenue le : 14.05.2018

Remerciements	
Les abréviations	

Etude théorique

1. Introduction.....	01
2. Données épidémiologiques.....	04
2.1 Généralités	04
2.2 Sclérodermie systémique.....	05
2.3 Lupus systémique.....	08
2.4 Les connectivites mixtes	11
2.5 Les autres connectivites.....	12
3. Définition et classification clinique de l'hypertension pulmonaire.....	13
4. Physiopathologie et anatomopathologie de l'HTAP.....	21
5. Etude clinique.....	30
5.1 Signes fonctionnels.....	30
5.2 Signes physiques.....	32
6. Délai d'apparition de l'HTAP.....	32
7. Facteurs de risque et facteurs prédictifs de l'HTAP.....	33
7.1 Au cours de la sclérodermie systémique.....	33
7.2 Au cours du lupus systémique.....	35
7.3 Au cours des autres connectivites	36
8. Dépistage de l'HTAP.....	36
8.1 Outils de dépistage et de confirmation diagnostic.....	37
8.1.1 ECG.....	37
8.1.2 Telethorax.....	37
8.1.3 Echo cardio Doppler.....	38
8.1.4 Le cathétérisme cardiaque droit.....	42
9. Les examens complémentaires.....	43
9.1 Explorations fonctionnelles respiratoires.....	43
9.2 Imagerie médicale.....	45
9.3 Examens biochimiques.....	47
10. Suivi et évaluation de la sévérité	50
11. Le pronostic.....	52
12. Forme particulière d'hypertension pulmonaire.....	53
12.1 L'hypertension pulmonaire secondaire à la PID au cours de la sclérodermie systémique.....	53
13. Traitement	56
14. Conclusion	64
	65

ETUDE PRATIQUE

	66
1. Problématique du sujet.....	
2. Objectifs de l'étude.....	68
2.1. Objectif principal.....	68
2.2. Objectifs secondaires.....	68
Matériel.....	69
Méthodes	71
Résultats	
A. Présentation de la population générale	
1. Répartition de la population générale selon le type de connectivite...	77
1.1 Répartition des patients selon la forme clinique de la sclérodermie systémique.....	78
2. Profil clinique.....	78
2.1 Répartition selon le sexe.....	78
2.2 Répartition selon le type de connectivite en fonction du sexe.....	79
2.3 L'âge moyen.....	79
2.4 Répartition par tranche d'âge.....	80
2.5 L'âge de découverte de la connectivite.....	80
2.5.1 L'âge de découverte selon le type de connectivite.....	80
2.6 Les comorbidités.....	81
2.6.1 Les comorbidités selon le type de connectivite	81
2.7 Antécédents de maladie auto-immune familiale.....	82
2.8 Le phénomène de Raynaud.....	83
2.8.1 La prévalence du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite	83
2.8.2 La durée d'évolution du phénomène de Raynaud.....	84
2.9 Le score de Rodnan modifié.....	85
2.10 La dyspnée.....	86
2.11 Les télangiectasies.....	86
2.12 La photosensibilité.....	87
2.13 La vascularite cutanée.....	87
2.14 Les autres manifestations cliniques.....	88
3. Les examens biologiques.....	89
3.1 Profil immunologique.....	89

SOMMAIRE

3.1.1 Les facteurs antinucléaires selon le type de connectivite.....	89
3.1.2 Les facteurs antinucléaires au cours de la sclérodermie	90
3.1.3 Les facteurs antinucléaires selon la forme clinique de la sclérodermie systémique.....	90
3.1.4 Les facteurs antinucléaires chez les patients lupiques.....	93
3.1.5 Les anticorps anti phospholipides.....	93
3.1.6 Le complément	95
3.2 L'atteinte rénale	95
3.2.1 L'insuffisance rénale.....	95
3.2.2 Le stade de l'insuffisance rénale.....	96
3.2.3 La chimie des urines	96
3.2.4 La protéinurie des 24 heures.....	96
3.2.5 La ponction biopsie rénale	96
3.3 L'atteinte hématologique.....	97
3.3.1 L'anémie.....	97
3.3.2 La thrombopénie	97
4. Résultats de la capillaroscopie.....	98
4.1 Aspect de la capillaroscopie selon la forme clinique de la sclérodermie	98
5. Anomalies de la manométrie selon le type de connectivite.....	99
5.1 Anomalies de la manométrie selon la forme clinique de sclérodermie systémique selon la forme	99
6. Explorations fonctionnels respiratoires.....	100
6.1 Le test de marche des 6 minutes	100
6.2 La capacité vitale forcée.....	100
7. L'échocardiographie	100
7.1 La vitesse de l'insuffisance tricuspideenne	100
7.2 La pression artérielle pulmonaire systolique.....	101
B. Etude du profil clinique et biologique de l'HTAP au cours des connectivites	102
1. Répartition de l'HTAP selon le type de connectivite.....	102
2. Données épidémiologiques.....	102
2.1 Répartition selon le sexe.....	103
2.2 Répartition selon l'âge.....	103
2.3 Répartition par tranche d'âge.....	103
2.4 L'âge moyen de découverte de l'HTAP	103

SOMMAIRE

2.4.1 Selon la connectivite.....	104
2.5 L'âge moyen de découverte de la connectivite HTAP+/HTAP-	104
2.6 Chronologie et délai d'apparition de l'HTAP	105
2.6.1 Délai d'apparition de l'HTAP.....	105
2.6.2 Les connectivites découvertes concomitamment que l'HTAP	106
2.7 Circonstance de découverte de l'HTAP.....	106
2.7.1 Selon la forme clinique de sclérodermie.....	107
3. Les manifestations cliniques.....	107
3.1 Les comorbidités	107
3.1.1 Les comorbidités selon le type de connectivite.....	108
3.2 La dyspnée d'effort.....	108
3.2.1 Le stade fonctionnel de la dyspnée	108
3.2.2 Le stade fonctionnel de la dyspnée selon le type de connectivite	109
3.2.3 Le statut fonctionnel des patients découverts à l'échocardiographie.....	109
3.3 L'asthénie.....	110
3.4 Les manifestations cliniques en rapport avec la connectivite.....	110
3.4.1 Les manifestations cliniques selon le type de connectivite.....	111
3.4.2 Les télangiectasies selon la forme clinique de la sclérodermie systémique.....	111
3.5 Le phénomène de Raynaud selon le type de connectivite.....	112
3.5.1 La durée d'évolution du phénomène de Raynaud	112
3.5.2 Durée moyenne d'évolution du phénomène de Raynaud HTAP+/HTAP-	113
3.6 Le score de Rodnan modifié	113
4. Aspects capillaroscopiques	114
5. Comparaison des signes cliniques des patients HTAP+/HTAP-.....	114
6. Profil biologique.....	115
6.1 Bilan immunologique	115
6.1.1 Les facteurs antinucléaires	115
6.1.2 Le profil immunologique selon le type de connectivite.....	115
6.1.3 Le profil immunologique au cours de la sclérodermie systémique	116
6.1.4 Le profil immunologique des patients HTAP+/HTAP-.....	117
6.1.5 Les anticorps anti phospholipides.....	117

SOMMAIRE

6.1.6 Le complément.....	118
6.2 L'atteinte rénale.....	118
6.2.1 L'insuffisance rénale.....	118
6.2.2 L'insuffisance rénale selon le type de connectivite.....	118
6.2.3 Le stade de l'insuffisance rénale.....	119
6.2.4 La chimie des urines.....	119
6.2.5 La protéinurie des 24 heures	119
6.3 Les manifestations hématologiques.....	120
6.3 Etude comparative du bilan biologique	120
6.4.1 Comparaison du bilan biologique des patients HTAP+/HTAP-.....	120
6.4.2 Comparaison du bilan biologique des patients lupique HTAP+/HTAP-.....	121
6.5 Les biomarqueurs de l'HTAP.....	121
6.5.1 Le NT-pro-BNP au cours de la sclérodermie systémique.....	122
7. Les anomalies de la manométrie.....	122
8. Les autres examens complémentaires.....	123
8.1 Explorations cardiologiques.....	123
8.1.1 L'électrocardiogramme.....	123
8.1.1.1 Les anomalies électriques.....	123
8.1.2 Echocardiographie Doppler	124
8.1.2.1 Paramètres de l'échocardiographie Doppler selon le type de connectivite.....	125
8.1.2.2 Paramètres échocardiographique au cours de la sclérodermie systémique	125
8.1.2.3 Paramètres échocardiographique au cours du lupus érythémateux systémique.....	126
8.1.2.4 Le septum paradoxal.....	126
8.1.2.5 Epanchement péricardique.....	127
8.1.3 Le cathétérisme cardiaque droit	128
8.1.3.1 Les paramètres hémodynamiques	128
8.1.3.2 La pression pulmonaire moyenne selon le type de connectivite	129
8.1.3.3 L'hypertension pulmonaire non confirmée.....	129
8.2 L'exploration fonctionnelle respiratoire	130
8.2.1 La capacité vitale forcée.....	130
8.2.2 Le test de marche de 6 minutes.....	130
8.2.3 Les gaz du sang	130

SOMMAIRE

9. Les facteurs prédictifs de l'hypertension artérielle pulmonaire.....	131
C. La prévalence de l' HTAP et des autres types d' HTP au cours des connectivites	132
1. La prévalence de l'HTAP au cours des connectivites	132
1.1 Répartition de l'HTAP selon le type de connectivite.....	132
1.2 Répartition de l'HTAP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique.....	133
1.3 La prévalence de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique	133
1.4 La prévalence de l'HTAP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	134
2. Prévalence des autres groupes l'hypertension pulmonaire	135
2.1 Répartition de l'hypertension pulmonaire selon les groupes.....	135
2.2 Prévalence de l'hypertension pulmonaire	135
2.3 Prévalence de l'HTP selon le type de connectivite.....	136
2.3.1 Au cours de la sclérodermie systémique	136
2.3.2 Au cours du lupus	137
2.3.3 Au cours du syndrome de Sharp.....	137
2.3.4 Au cours du syndrome des APL	138
2.3.5 Au cours des myosites	138
2.3.6 Au cours du syndrome de Sjogren	139
2.4 Prévalence de l'HTP secondaire à la pneumopathie interstitielle diffuse	139
2.4.1 Répartition de l'HTP du groupe 3 selon le type de connectivite	139
2.4.2 Prévalence de l'HTP du groupe 3 au cours de la sclérodermie systémique	140
2.5 La prévalence de l'hypertension pulmonaire du groupe 2 selon le type de connectivite.....	140
2.6 L'hypertension pulmonaire du groupe 4.....	141
3. Les étiologies de l'hypertension pulmonaire	141
D. Etude descriptive des autres groupes d'hypertension pulmonaire	142
1. L'hypertension pulmonaire secondaire à la pneumopathie interstitielle diffuse.....	142
1.1 Répartition selon le sexe.....	142
1.2 Répartition selon l'âge.....	142

SOMMAIRE

1.3 L'âge de survenue de la connectivite	143
2. L'hypertension pulmonaire du groupe 2	143
2.1 Répartition selon le sexe.....	143
2.2 L'âge	143
2.3 Type d'atteinte cardiaque.....	144
2.4 La fonction VG.....	144
3. Le profil clinique.....	144
3.1 La dyspnée d'effort.....	144
3.2 L'asthénie.....	145
4. Le profil immunologique.....	146
4.1 Le bilan immunologique des patients avec HTP secondaire à la PID	146
4.1.1 Les facteurs antinucléaires	146
4.1.2 Le profil immunologique au cours de la sclérodermie systémique avec HTAP et HTP secondaire à la PID	147
4.1.3 Comparaison du profil immunologique des patients avec et sans l'hypertension pulmonaire	147
5. Les explorations cardiologiques.....	148
5.1 L'échocardiographie Doppler	148
5.1.1 La vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne	148
5.1.2 La pression artérielle pulmonaire	148
5.1.3 Tricuspid annular plane systolic excursion	149
5.2 Electrocardiogramme	149
5.2.1 L'ECG au cours de l'HTP post capillaire	149
5.2.2 L'ECG au cours de l'HTP des maladies respiratoires.....	150
5.2.3 L'ECG au cours de l'HTP post-embolique.....	150
6. Les explorations fonctionnelles respiratoires.....	150
6.1 La capacité vitale forcée	150
6.2 La gazometrie.....	151
6.3 Le test de marche de 6 minutes.....	151
7. examens radiologique	152
7.1 Le scanner thoracique de la population HTP-PID.....	152
7.2 La scintigraphie de perfusion et de ventilation.....	152
Commentaires et discussions	153
1. Etude du profil clinique et biologique de l'HTAP au cours des connectivites	154
2. Facteurs prédictifs.....	169

SOMMAIRE

3. Les prévalences.....	175
4. Caractéristiques de notre population.....	180
5. Conclusion.....	182
6. Références bibliographique	184
7. Annexe	216
8. Liste des tableaux	230
9. Liste des figures	237
10. Résumé	

LES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPc	Adénosine mono phosphate cyclique
ATCD	Antécédents
AVK	Antivitamines K
CPT	Capacité pulmonaire totale (paramètre de l'EFR)
DLCO	Diffusion libre du monoxyde de carbone
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
ETT	Échographie cardiaque transthoracique couplée au Doppler
FdR	Facteur de risque
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HAG	Hypertrophie atriale gauche
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
HVD	Hypertrophie ventriculaire droite
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IAo	Insuffisance aortique
IM	Insuffisance mitrale
INR	International Normalized Ratio
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LES	Lupus érythémateux systémique
NYHA	New York Heart Association
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPO	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAPs	Pression artérielle pulmonaire
PDE-5	Phosphodiesterase de type 5 PNDS
POD	Pression oreillette droite
Qc	Débit cardiaque
Qs	Débit sanguin systémique
Qp	Débit sanguin pulmonaire
SIV	Septum inter-ventriculaire
TM6	Test de marche de 6 minutes
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RAo	Rétrécissement aortique
RM	Rétrécissement mitral

LES ABREVIATIONS

RVP	Résistances vasculaires pulmonaires
SaO ₂	Saturation en oxygène
ScS	Sclérodémie systémique
SGS	Syndrome de Gougerot Sjogren
SLICC	Systémique Lupus International Collaborating Clinics
TXA ₂	Thromboxane A ₂ ,
VD	Ventricule droit
VEGF	Vascular endothelial Growth factor
VEMS	Vitesse expiratoire maximale par seconde (paramètre de l'EFR)
VG	Ventricule gauche
VIT	Vitesse du flux de régurgitation tricuspide
5-HT:	La Sérotonine

1. Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare caractérisée par l'augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite et au décès¹⁻³, c'est une des complications les plus sévères des connectivites.

La plupart des données épidémiologiques de l'HTAP ont été obtenue à partir d'études multicentriques national et des registres internationaux (Français, américain(US)⁴, espagnol, chinois⁽⁵⁾ et européen (COMPERA). La prévalence de l'HTAP au cours des connectivites retrouvée dans ces registres varie de 15 à 30 %⁶. Parmi les différentes connectivites, la sclérodermie systémique (ScS) est celle dont le risque de voir se développer une HTAP est le plus élevé (prévalence à 10%⁷). Toutes les formes de ScS peuvent se compliquer d'HTAP, mais la forme cutanée limitée est plus à risque. Les mécanismes de l'HTP son multiples et parfois intriqués au cours de la ScS et les patients peuvent présenter des HTP du groupe 1(HTAP), où être la conséquence d'une maladie veino occlusive (MVO), qui appartient au groupe 1' de la classification des HTP, peut également être secondaire à une pneumopathie infiltrative diffuses (Groupe 3), ou aux cardiopathies gauche (Groupe 2).

L'HTAP peut également être secondaire au lupus érythémateux systémique, qui occupe la seconde cause d'HTP au sein des connectivites. Sa prévalence est moins connue que celle de la sclérodermie systémique. Dans le registre français, qui a porté sur une population de 674 HTAP, la prévalence des connectivites est estimée à 15%,

La sclérodermie systémique représente 76 % des cas alors que le lupus est retrouvé dans 15 %⁸.

L'HTAP est une complication rare du lupus systémique. La prévalence de l' HTAP au cours du lupus est < 4 % lorsque le diagnostic est fait par le cathétérisme cardiaque droite⁹.

L'hypertension pulmonaire au cours du lupus systémique n'est pas toujours isolée (HTAP), elle peut survenir aussi dans le cadre d'une pneumopathie infiltrative diffuse (groupe 3), post capillaire (groupe 2) en rapport avec une cardiopathie gauche, ou secondaire à une maladie thrombo- embolique notamment dans le cadre du SAPL. La survie des patients avec HTAP-LES est supérieure à celle des patients avec HTAP-ScS.

INTRODUCTION

Quelques études ont démontrés l'efficacité des traitements corticoïde et immunosuppresseur contrairement à la sclérodermie systémique compliquée d'HTAP.

L'HTP est l'une des complications respiratoires les plus fréquentes de la connectivite mixte et représente une des causes majeures de mortalité. Elle peut être secondaire à une PID, à une cardiopathie ou à une maladie thromboembolique, cependant, elle est souvent isolée.

Le syndrome de Gougerot Sjögren se complique fréquemment de manifestations pulmonaires essentiellement, sous forme de PID ou d'atteinte des petites voies respiratoires. L'HTAP est très rare dans cette pathologie, il n'existe que 40 cas publié dans la littérature mondiale.

Les autres connectivites se compliquent exceptionnellement d'HTAP, dans le registre français, parmi les 103 patients atteints d'HTAP secondaires aux connectivites, neuf patients présentent un syndrome de Sharp. Dans le registre américain REVEAL, la prévalence des autres connectivites en dehors de la sclérodermie, du lupus, et de la connectivite mixte est estimée à 12 %.

La classification de l'HTP a fait l'objet de plusieurs modifications depuis la première version présentée en 1973¹⁰ ensuite, en 1988 lors du premier congrès international sur l'hypertension pulmonaire d'Evian¹¹, et en 2008 lors du congrès sur l'hypertension pulmonaire qui s'est tenu à Dana Point en Californie¹².

La dernière classification révisée lors du 5me congrès international de l'hypertension pulmonaire de NICE en France remonte à 2013 où, quelques modifications ont été apportées. L'intérêt de ces classifications a permis la réalisation d'un grand nombre d'études randomisées contrôlées menées dans le domaine de l'HTAP ainsi, que la création de plusieurs registres permettant de mieux comprendre l'épidémiologie de la maladie.

L'hypertension pulmonaire est constituée de cinq groupes de pathologie distincte, le groupe 1 représenté par l'HTAP, concerne des maladies dont le substratum commun est une atteinte vasculaire pulmonaire, et c'est précisément dans ce groupe que les traitements vasodilatateurs spécifiques ont été développés.

Les connectivites sont classées dans le groupe1 avec les HTAP idiopathiques, héritables et les HTAP associées à d'autres pathologies telles que l'infection par le VIH, l'hypertension portale, toxique.

INTRODUCTION

L'HTAP est une forme d'HTP caractérisée par une dysfonction endothéliale et un remodelage vasculaire pulmonaire responsable de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Il est indéniable que l'inflammation et l'auto-immunité jouent un rôle important dans l'HTAP associée aux connectivites¹³.

La symptomatologie clinique est peu spécifique, marquée par l'installation d'une asthénie qui peut être un signe précoce, et une dyspnée à l'effort. L'HTAP doit d'avantage attirer l'attention des praticiens à cause du retard diagnostique qui reste important, puisque environ 75 à 85 % des patients sont en classe fonctionnelle NYHA III ou IV au moment du diagnostic. Le diagnostic de certitude de l'HTAP repose sur le cathétérisme cardiaque droit, lorsque la pression moyenne dans l'artère pulmonaire (PAPm) est supérieure à 25 mm Hg.

Devant la gravité de cette complication qui guette les patients présentant une connectivite, et afin d'améliorer leur pronostic, des recommandations internationales ont été publiées proposant ainsi, un dépistage systématique annuel de l'HTAP par la réalisation de l'échocardiographie Doppler^{14,15}. D'autres paramètres de dépistage et de suivi ont émergés ces dernières années, tel que le NT-pro BNP qui possède une valeur prédictive dans le développement futur d'une HTAP, en association avec le rapport DLCO/VA. Il a été démontré que l'altération de la DLCO peut précéder l'apparition de l'HTAP¹⁶.

La sévérité de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique justifie un dépistage systématique de l'hypertension artérielle pulmonaire par échocardiographie annuelle. Le traitement doit être instauré dès que le diagnostic est posé afin d'améliorer la qualité de vie et la survie de ces patients. Le pronostic de l'HTAP associée aux connectivites est médiocre notamment au cours de la sclérodermie systémique. Malgré la disponibilité des traitements spécifiques, l'HTAP reste une maladie incurable.

2. Données épidémiologiques

2.1 Généralités

Les connectivites, constituent un ensemble de pathologies systémiques, pouvant toucher par définition plusieurs organes. On trouve parmi elles la sclérodermie systémique (ScS), le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), les myopathies inflammatoires idiopathiques et les connectivites mixtes. L'évolution des connectivites peut être émaillée par des atteintes d'organes graves qui peuvent mettre enjeu le pronostic vital à court ou à moyen terme. L'HTAP est l'une des complications.

Parmi, toutes les connectivites, la sclérodermie systémique, la connectivite mixte et le LES sont celles qui se compliquent le plus d'HTAP. La prévalence de l'HTAP en France est de 15 cas / 1 million d'habitants pour les HTAP associées, et 6 cas / 1 million d'habitants pour l'HTAP idiopathique⁸. La plupart des données sur l'épidémiologie de l'HTAP ont été obtenue par l'intermédiaire des registres nationaux et internationaux multicentriques. Ces registres qui ont inclus des patients atteints de connectivite avec HTAP. Dans le registre français de l'HTP, sur 674 patients atteints d'HTAP diagnostiqués par cathétérisme cardiaque droit, les connectivites représentaient 15,3 % des patients. Parmi ces dernières, la ScS et le LES étaient les plus fréquemment rencontrées, avec, respectivement 76 % et 15 % des cas.

Dans le registre américain REVEAL qui comporte 1892 patients atteint d'HTP confirmée au cathétérisme cardiaque droit, on retrouve 1251 HTAP idiopathique, et 641 HTAP associée à une connectivite ce qui représente donc 40% d'HTAP idiopathique et 15% d'HTAP associée aux connectivites¹⁷. Dans cette étude, la prévalence de l'HTAP associée aux connectivites est de 50.7%, suivie de près de l'HTAP idiopathique (46%). Les connectivites représentent la moitié du sous-groupe HTAP associées (25% parmi toutes les causes). La sclérodermie systémique est la première connectivite à se compliquer d'HTAP, en effet, elle représentait 62,3 % des patients. Dans une autre étude d'un centre unique au Royaume-Uni la ScS représente 74 % des 429 patients qui ont une connectivite-HTAP, et 94,9 % dans une cohorte australienne de patients ont une sclérodermie systémique¹⁸.

Le LES est la seconde cause d'HTAP avec 17,2 % des patients avec connectivite- HTAP dans le registre REVEAL et 8 % de la cohorte du Royaume uni(RU). La connectivite mixte représente 8 % des patients avec connectivite-HTAP dans REVEAL et la cohorte du Royaume uni. En revanche dans une cohorte de 129 patients chinois présentant une connectivite-HTAP la majorité des patients (49 %) ont un lupus systémique, contre 6% de sclérodémie systémique. Une tendance similaire a été retrouvée dans une étude coréens de 321 patients, où 35,3 % des patients atteints de connectivite-HTAP sont attribuables au LES tandis, que 28,3 % étaient secondaires à une ScS, les limites de cette étude est que le KT droit a été réalisé pour un nombre faible de patients¹⁹. La prévalence de l'HTAP associée aux connectivites rapportée dans une revue de la littérature chinoise portant sur 17 études est de 13%²⁰.

2.2 La sclérodémie systémique

La sclérodémie systémique est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des microvaisseaux, caractérisée par la survenue de phénomènes de fibrose tissulaire et d'oblitération vasculaire. Sa prévalence est estimée entre 50 et 200/million d'habitants, de l'ordre de 150/million d'habitants en France²¹. Elle peut se manifester soit sous forme diffuse, ou la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et des genoux, ce qui représente 30 % à 40 % des cas ; soit sous forme limitée, l'atteinte cutanée touche les extrémités distales des membres et le visage et épargne les zones proximales des membres et le tronc. Le risque d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est plus élevé dans cette forme clinique. En outre les formes cutanées diffuses exposent à des atteintes viscérales graves, rapidement progressives, notamment rénales, cardiaques et pulmonaires, pouvant engager le pronostic vital à court terme

Critères diagnostique de la sclérodémie systémique :

Le diagnostic de la sclérodémie systémique repose sur des critères élaborés par les sociétés savantes, en 2001 le Roy et Medsger ont proposé de nouveaux critères pour les formes débutantes de ScS, permettant de distinguer entre les ScS cutanées limitées où l'épaississement cutané reste distal, en aval des coudes et des genoux et les ScS limitées sans atteinte cutanée (sine scleroderma) ²². Ces critères donnent un poids différent au phénomène de Raynaud selon qu'il est objectif ou subjectif et accordent une importance à la capillaroscopie et aux auto- anticorps spécifiques de la ScS. Les ScS limitées pourraient constituer des formes très précoces de ScS. Enfin, en 2013 Le groupe ACR/EULAR a développé de nouveaux critères de classification de la sclérodémie systémique.

ETUDE THEORIQUE

Un patient remplit les critères de classification à partir de 9 points ou plus. Ces critères prennent en compte pour la première fois l'HTAP et la fibrose pulmonaire, comme des éléments contribuant²³. (Annexe 2)

La sclérodémie systémique est la première cause d'HTAP associée aux connectivites, sa prévalence est très variable d'une étude à l'autre, elle dépend des méthodes de dépistage employées ainsi que des cohortes étudiées. Les premières études rapportent des fréquences très élevées, elle est de 35 % dans le travail de Battle et al.²⁴, Mac Gregor et al. retrouve une prévalence cumulée de 13 % dans une étude rétrospective portant sur une cohorte de 152 patients²⁵ les deux études se sont basées sur un dépistage échocardiographique. Par contre les données épidémiologiques françaises se basant sur le KT droit rapportent une prévalence de l'ordre de 7,8 %⁸, et une incidence de 0,6 pour cent patients année²⁶.

Tableau 1 : La prévalence mondiale de l'HTAP associée à la sclérodémie systémique

Auteur	année	pays	prévalence	Diagnostic
Battle et al	1996		35%	Echo-Doppler PAPs> 30mmHg
Yamane et al ²⁷	2000	Japan	11.5%	Echo-Doppler PAPs> 40mmHg
Mukerjeet al ²⁸	2003	RU	12%	KT
Hachulla et al	2005	France	7,85%	KT
Phung et al ²⁹	2009	Australie	13%	KT
Avouac, et al ³⁰	2010	France et Italie	3.6%	KT
Coghlan et al ³¹	2013	France, Asie Amérique du nord	19%	KT
Hsu et al ³²	2014	Amérique du nord	13,9%	KT



Figure 1 : Phénomène de Raynaud+Sclérodactylie

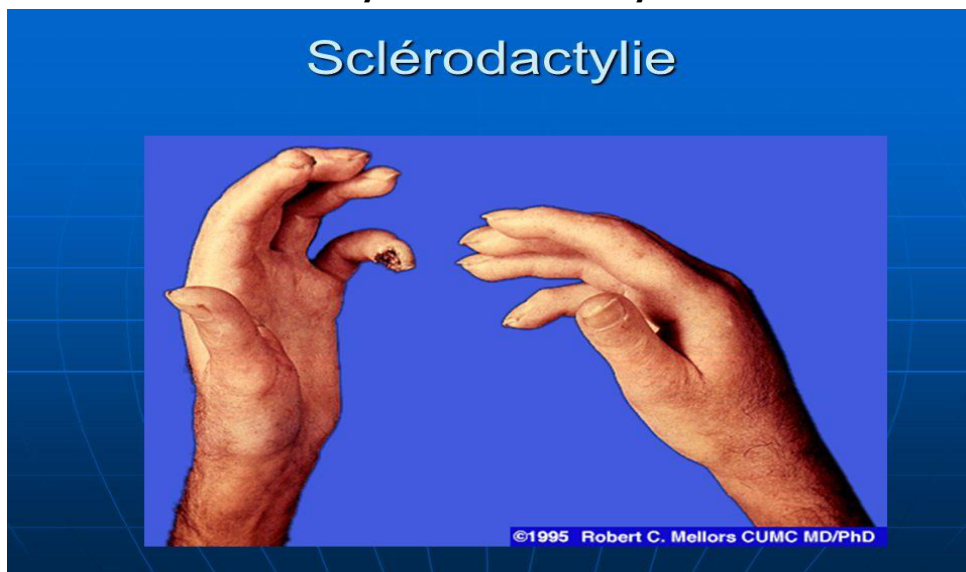


Figure 2 : Sclérodactylie



Figure 3 et 4 facies sclérodermique. Amincissement des lèvres et fibrose de la région péri-buccale ce qui implique une petite bouche prenant parfois un aspect en (gousset de bourse).

2.3 Le lupus systémique :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune chronique caractérisée par la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes, principalement du noyau, et la formation de complexes immuns dont l'étiologie précise reste inconnue.

La présentation clinique est polymorphe. La maladie affecte préférentiellement les femmes jeunes, mais elle peut débuter aussi chez les enfants et les personnes âgées. Le sex-ratio est d'environ 9 femmes pour 1 homme. Sa prévalence en France est évaluée à 47,1 personnes pour 100 000^{33,34}.

Des critères diagnostic ont été élaborés pour faciliter le diagnostic du lupus érythémateux systémique, proposé par l'American Collège of Rheumatology 1982, modifiés en 1997, à partir des manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées³⁵. Devant les limites de cette classification, le groupe Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a établi de nouveaux critères, donnant lieu à une nouvelle classification publiée en 2012. (Annexe 3,4).

Le diagnostic de LES est retenu s'il existe :

- ≥ 4 critères SLICC dont au moins 1 clinique et 1 immunologique
- Ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN ou Ac anti-DNA

Les critères de l'ACR (1997) sont les critères de classification de référence. La présence d'au moins 4 des 11 critères ACR permet d'affirmer le diagnostic de LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%, mais ils « ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel ».

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication grave, potentiellement mortelle du lupus systémique. C'est la troisième cause de décès après les infections et les défaillances d'organe.³⁶ c'est une complication de plus en plus connue du lupus systémique, et constitue la seconde cause d'HTAP au sein des connectivites, elle compliquerait l'évolution du LES dans 2,8 à 14 % des cas selon la méthode diagnostique utilisée³⁷⁻⁴². D'autres auteurs rapportent une prévalence de 4,2 à 17,5 % dans les séries utilisant l'échocardiographie comme méthode de référence^{43,44}, et de 0,5 à 9,3 % dans celles utilisant le cathétérisme cardiaque droit(KT)^{45,46}.

Cette variabilité s'explique aussi par le caractère rétrospectif de la plupart des études, et par l'hétérogénéité des cohortes étudiées (certaines séries incluent des patients avec syndrome de chevauchement, lupus systémique et sclérodermie systémique)⁴⁷.

Depuis 2004, la valeur seuil retenue pour définir l'élévation de la PAPS dans les recommandations est de 36 mmHg⁴⁸, alors que les auteurs ont retenus des seuils allant de 30mmHg⁴⁹, 35mmHg^{50, 51}, 40mmHg^{47, 52}, jusqu'à 45mmHg⁴³.

Prabu et al. a retrouvé une HTP dans 4,2% dans le dépistage échocardiographique (PAPS > 30mmHg) chez 283 patients lupiques. Dans une revue systématique de la littérature chinoise, qui a concerné vingt-deux études avec 642 cas bien documentés de LES-HTAP, la prévalence de l'HTAP associée au LES varie de 2,8 à 23,3 %.

Parmi ces 642 patients, 42 étaient des hommes et 600 étaient des femmes. Leur âge variait de 8 à 85 ans (avec un âge moyen de 35,5) et la durée de la maladie variait de 0,5 à 50,5 ans (avec une moyenne de 10,7 ans).

Dans une autre étude, la prévalence de l'HTAP était de 14 % initialement et 43 % parmi les patients évalués cinq ans plus tard⁴⁹.

Dans le registre chinois CSTAR, la prévalence de l'HTAP chez les patients lupique est de 3.8% (74/1934).⁵³

L'hypertension pulmonaire associée au lupus systémique peut être secondaire à une pneumopathie infiltrative diffuse (groupe3), post embolique dans le cadre d'un SAPL secondaire (groupe 4), ou post capillaire avec une valvulopathie gauche (groupe 2). La fréquence respective de ces différentes catégories étiologiques a été peu étudiée. Dans l'étude rétrospective de Pan et al.³⁷, portant sur une cohorte de 786 lupiques, 24 patients (3 %) avaient une HTP en rapport avec une complication du LES (valvulopathie dans 50 % des cas, étiologie thromboembolique dans 13 % des cas, pneumopathie infiltrative diffuse dans 8 % des cas, et mécanismes mixtes dans 29 % des cas). et 22 patients (2,7 %) avaient une HTAP d'allure isolée.

ETUDE THEORIQUE

Tableau 2 : Prévalence mondiale de l'HTAP au cours du lupus systémique

Auteurs	Année	Moyen Dc	n	Prévalence
Perez et al ⁴²	1981	KT	43	9.3%
Simonson et al ⁴⁰	1989	Echo Doppler	36	14%
Shen et al ³⁸	1999	Echo Doppler	84	11%
Tanaka et al ⁴⁷	2002	Echo Doppler	np	6.2%
Chung et al	2006	KT	181	11 %
Prabu et al	2009	Echo Doppler	283	4.2%
M Li et al ⁴¹	2010	Echo Doppler	74	3.8%
Ruiz-Irastorza ⁵⁴	2013	KT	245	5%



Figure : 5 et6 Vespertilio



Figure 7 : Vascularite cutanée (Service de Rhumatologie Professeur Olivier MEYER.Bichat)

2.4 Les connectivites mixtes

Les connectivites mixtes rassemblent un certain nombre de syndromes dont l'étiopathogénie n'est que partiellement comprise, mais dont le point commun réside en une atteinte inflammatoire auto-immune d'un ou de plusieurs organes. Leurs présentations cliniques sont souvent protéiformes, complexes et leur diagnostic ardu.

La connectivite mixte (*MCTD-mixed connective tissue disease*) a été initialement décrite en 1972. G.C.Sharp et al.⁵⁵ chez un groupe de 25 patients. Les manifestations cliniques associent des signes de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux systémique, de sclérodermie systémique, et de polymyosite/dermatomyosite. Ce tableau clinique s'accompagne d'un profil immunologique particulier avec nucléaire soluble (anticorps anti-ENA). C'est une affection qui a un bon pronostic et une très bonne sensibilité à la corticothérapie. (Annexe 5)

L'Hypertension artérielle pulmonaire se révèle être aussi une complication grave de la connectivite mixte qui menace le pronostic vital ⁵⁶.

Sa prévalence varie suivant les études de 4 à 29%. Dans les cohortes de suivi des patients atteints de connectivite mixte, l'HTAP est 10 fois plus fréquente chez les patients décédés, que chez les patients en rémission ⁸. En effet, l'HTAP semble être la principale cause de décès des patients atteints de connectivite mixte, dans une série de 47 patients atteints de connectivite mixte suivis sur une période de 3 à 29 ans, la prévalence cumulée de l'HTAP est de 23 % ⁵⁷. Sur les 11 décès observés au cours du suivi, sept sont directement liés à l'HTAP (64 % des causes de décès).

Dans la série japonaise de 555 patients, Nishimaki et al.⁵⁸ a retrouvé une prévalence de 15 % d'HTAP. Des auteurs ont rapportés des prévalences assez élevées de **21 % et 29 %** ^{59,60}.

Ces chiffres semblent surévalués et sont expliqués par l'absence d'étude hémodynamique fiable, les HTAP post-capillaire, et secondaire sont incluse dans ces séries. En revanche, les études basées sur le KT retrouvent des prévalences plus faibles de 8 à 9% (Reveal) et 1.5 (09 cas) dans le registre français d'HTAP^{4, 8}.

2.5 Les autres connectivites

La prévalence des connectivites autre que la ScS et le LES dans le registre américain REVEAL est de 12% sur 641 cas d'HTAP associée aux connectivites. Dans le registre français parmi les 103 patients atteints d'HTAP associée aux connectivites, 13 seulement (dont 9 CM) étaient atteints d'une connectivite hors ScS et LES.

Une HTAP sévère et isolée est exceptionnelle au cours du syndrome de Gougerot Sjögren⁶¹ (SGS). Une vingtaine de cas d'HTAP associée au syndrome de SGS ont été rapportés dans la littérature⁶². Dans une revue de la littérature de 28 cas⁶³, Launay et al ont publié 9 cas confirmés au cathétérisme cardiaque droit, une prévalence de 1% est retrouvée dans le registre Reveal.

La complication respiratoire la plus fréquente de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est la pneumopathie interstitielle diffuse, de très rare cas d'HTAP isolée ont été décrits dans la littérature. Une prévalence de 3 à 4% a été rapportée par l'étude Reveal. Le registre français des HTAP a relevé 21 cas de PR (71% de femme ; âge moyen de 61 +/- 12 ans), treize patients présentent une HTAP (groupe 1) dont 11 HTAP considérées comme idiopathique, 1 HTAP associée à la prise d'isoméride, 1 HTAP associée à une hypertension porto pulmonaire). Il existait de plus 4 patients avec HTP de groupe 3 (maladies respiratoires), 4 patients avec HTP de groupe 4 (thromboembolique). Parmi les patients avec une HTAP (groupe 1) attribuée à la PR, on observait 5/11 patients avec une atteinte pulmonaire interstitielle. Il faut noter la fréquence élevée des PR avec atteinte pulmonaire interstitielle chez les patients du groupe 1.

Les myosites inflammatoires se compliquent très rarement d'hypertension pulmonaire.⁶⁴, probablement secondaire à une cardiomyopathie spécifique ou le plus souvent à une pneumopathie interstitielle diffuse.

Dans une étude Française multicentrique, rétrospective d'HTP secondaire à une PID dans une cohorte 203 cas consécutifs de patients avec un syndrome des antisyndetases a mis en évidence une fréquence élevée de l'HTP sur l'échographie cardiaque (23,2 %) et a retrouvé 7,9 % d'HTP precapillaire confirmée par cathétérisme cardiaque droit (16cas) les auteurs estiment que cette prévalence est probablement sous-estimé car le dépistage échographique n'a pas été réalisé pour tous les patients⁶⁵. Le délai entre le diagnostic du syndrome des antisyndetases et le diagnostic d'HTP était assez long (une moyenne de 7 ans), et la plupart des patients était sévère au moment du diagnostic de l'HTP (basé sur la classe fonctionnelle NYHA et les paramètres hémodynamiques), ceci est expliqué en partie par le fait qu'il est très difficile de soupçonner une HTP en présence d'une pneumopathie Interstitielle^{66,67}.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une entité clinico-biologique définie par l'association de manifestations thrombotiques et/ou de complications obstétricales et la présence persistante d'anticorps antiphospholipides (APL) détectés soit par des tests de coagulation (anticoagulant circulant de type lupique) soit par des tests immunologiques (anticorps anticardiolipine, anticorps anti- β -2-glycoprotéine I). Il peut être associé à un lupus érythémateux systémique Les critères diagnostiques du SAPL utilisés sont ceux de Sidney (11eISAPA) publiés en 2006 (annexe 6)

La fréquence de l'hypertension pulmonaire est estimée à 1,8 % des SAPL secondaires au LES et à 3,5 % des SAPL primaires. Cette fréquence est de 2,2 % dans Euro-APS⁶⁸. Il s'agit le plus souvent d'une hypertension pulmonaire post embolique. La fréquence des anticorps antiphospholipides chez les patients porteurs d'une hypertension pulmonaire post embolique varie entre 10 et 20 %.

3. Définition et classification clinique de l'hypertension pulmonaire

3.1 Définition de l'hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une PAPm $\geq$ 25mmHg, une pression capillaire pulmonaire (PCP) $\leq$ 15mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) $>$ 3unités Wood au moment du cathétérisme cardiaque droit ⁶⁹. Les RVP sont calculées en tenant compte du débit cardiaque (DC) selon la formule : (PAPm-PCP) / DC.

3.2 Classification

3.2.1 L'historique de la classification de l'hypertension pulmonaire

La première description anatomo-clinique de l' HTAP par Romberg date de la fin du XIXe siècle⁷⁰, mais le terme d'HTAP n'a été proposé qu'en 1951 par Dresdale⁷¹. En 1967 plusieurs cas d'HTAP a été enregistré en Suisse, Autriche et Allemagne suite à la mise sur le marché d'un anorexigène; l'Aminorex, ce qui a attiré l'attention sur cette maladie et a incité l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à organiser en 1973 une première réunion destinée à clarifier le concept d'HTAP⁷². On distinguait alors les HTP dites « primitives » des HTP « secondaires ». La seconde réunion internationale a été organisée en 1998, à Evian. Lors de cette réunion, une nouvelle classification clinique est proposée dans le but de regrouper des entités partageant des similitudes cliniques et physiopathologiques et de permettre une stratégie diagnostique et thérapeutique uniforme⁷³. La classification d'Evian comporte désormais cinq groupes, le groupe 1 correspondant aux patients atteints d'HTAP. Cette nouvelle classification représente une avancée importante pour la prise en charge des patients et quelques modifications y sont apportées à l'occasion d'un nouveau symposium qui s'est tenu à Venise en 2003⁷⁴. On abandonne dans la classification de 2003 le terme d'HTAP « primitive » au profit du terme « idiopathique ». Une autre classification a été établie lors du symposium international qui s'est tenu à Dana Point en Californie en 2008⁷⁵. L'appellation de la forme familiale se modifie en forme héritable, définie selon qu'une mutation BMPR2, ALK1 ou endoglin est découverte. Dans le groupe des HTAP induites par la prise de toxiques, seules 4 substances restent associés au risque d'HTAP avec certitude : l'aminorex, la denfluramine, la dexfenfluramine et le syndrome de l'huile frelatée. Les autres associations avec d'autres toxiques sont soit probables, possibles ou peu probables. Un changement relativement important concerne les cardiopathies congénitales ou une nouvelle sous-classification a été élaborée⁷⁶.

3.2.2 La classification actuelle de l'hypertension pulmonaire

Le dernier congrès mondial sur l'HTP qui s'est déroulé à Nice en 2013 a reconfirmé les définitions de l'HTP et de l'HTAP sur les données du cathétérisme cardiaque droit au repos.

Les HTAP du groupe 1 suscitent toujours beaucoup d'intérêt car, dans toute leur diversité étiologique, les similitudes physiopathologiques et

histopathologiques permettent l'utilisation les mêmes traitements spécifiques⁷⁷. (Annexe 7)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) définit un sous-groupe d'hypertension pulmonaire est définie par une PAPm > 25 mmHg, une pression capillaire pulmonaire (PCP) <15 mm Hg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 unités Wood au moment du cathétérisme cardiaque droit⁷⁸.

L'HTP est classé en cinq groupe, chaque groupe comporte des pathologies qui partagent des similitudes aussi bien sur le plan physiopathologique, anatomopathologique, et leur présentation clinique et thérapeutique.

Groupe 1 – HTAP

Groupe 2 – HTP associés à des maladies du cœur gauche,

Groupe 3 – HTP associés à des maladies respiratoires chroniques,

Groupe 4– HTP post-emboliques,

Groupe 5 – les HTP associés à des mécanismes multifactoriels incertains.

Groupe 1 : hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP)

L'HTAP regroupe un ensemble de pathologie ayant en commun une atteinte des artéioles pulmonaires de diamètre inférieur à 500 µm. Les lésions histologiques typiques sont : une hypertrophie de la média, une prolifération de l'intima, un épaissement de l'adventice, des infiltrats inflammatoires périvasculaires qui vont déterminer l'apparition d'un remodelage artériel pulmonaire avec des lésions plexiforme et de la thrombose in situ^{79, 80}.

- ❖ **I'HTAP idiopathique** : C'est une forme d'hypertension pulmonaire sans facteur de risque identifié, ni contexte familial. Compte tenu de ces caractéristiques, ⁸¹ il n'existe pas de programme de *screening* fiable pour ces patients et par conséquent le diagnostic reste tardif. cette forme représente la cause la plus fréquente des HTAP avec une prévalence de 40%^{82,83}.
- ❖ **Héritable** : l'HTAP héréditaire est secondaire à des mutations génétique, ces mutations intéressent notamment les gènes codant pour les membres de la superfamille des récepteurs du TGF-β (Transforming Growth Factor-β). Dans 75% ces mutations touchent le gène codant pour BMPR-II (bone morphogenetic protein receptor type II) d'autre mutations

ont été identifiés mais moins fréquents tels que : ALK1, CAV1, ENG, Smad9⁸⁴⁻⁸⁶

- ❖ **Induite par des médicaments ou des toxiques** (10,8%) : plusieurs médicaments sont impliqués dans le développement d'une HTAP, les premiers à être incriminés sont les anorexigènes comme l'Aminorex qui a entraîné des HTAP sévères et irréversibles^{87, 88}.
- ❖ **HTAP associée à des conditions cliniques** :
 - ✓ **Les connectivites** (15%) : l'HTAP est une complication grave des connectivites, la sclérodermie systémique est celle qui se complique le plus d'HTAP, suivie du lupus systémique et des connectivites mixtes. C'est cette forme clinique qui est développée dans ce travail de thèse.
 - ✓ **L'infection VIH** (5%),
 - ✓ **L'hypertension portale** (2à6%) l'HTAP est la conséquence de l'augmentation de la circulation dans le système porte. Cette forme est appelée HTAP porto-pulmonaire⁸⁹.
 - ✓ **HTAP associée à une cardiopathie congénitale** : de plus en plus de patients avec une cardiopathie congénitale atteignent l'âge adulte. On estime qu'environ 10 % de ces patients ont une HTAP associée. Lors du dernier congrès de Nice une nouvelle classification des HTAP associées à des cardiopathies congénitales a été proposée.
 - ✓ **HTAP associée à une schistosomiase** : La schistosomiase touche 200 millions de personnes dans le monde, dont 10 % vont développer la forme hépatosplénique. Parmi les patients avec atteinte hépatosplénique, 5 % vont avoir une HTAP qui devient par conséquent la forme d'HTAP la plus courante au monde^{90, 91}. Le mécanisme est multifactoriel, impliquant l'hypertension porto-pulmonaire, l'inflammation locale due aux œufs de schistosoma et l'obstruction mécanique par les œufs.

Groupe 1' : maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomatose capillaire pulmonaire

La maladie veino-occlusive (MVO) et l'hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP) sont des pathologies rares et graves. Sur le plan histologique, la MVO et l'HCP sont caractérisées, en proportions différentes, par une prolifération intimale au niveau des veines septales associée à une dilatation et une prolifération des capillaires pulmonaires⁹². Comme la preuve anatomopathologique est difficile à obtenir chez les patients avec une HTP, une approche non invasive incluant la tomodensitométrie thoracique, la fonction respiratoire, les paramètres gazométriques et le lavage broncho-alvéolaire est fiable dans la pratique courante pour affirmer le diagnostic ⁹³. La maladie se présente soit comme des cas sporadiques, soit comme une forme familiale avec une transmission récessive, le gène EIF2AK4 étant impliqué

Groupe 1'' hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

L'HTPPNN a été décrite après l'utilisation des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine par la femme enceinte et reste une forme d'HTP grave avec une mortalité élevée. Dans la classification des HTP Dana Point (2008), l'HTPPNN faisait partie du groupe 1, mais dans la nouvelle classification elle a été encadrée dans un groupe 1'', car elle présente plus de différences que de similitudes avec les HTAP du groupe 1 ⁹⁴.

Groupe 2 : hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche

C'est probablement la forme la plus fréquente d'HTP. À part les valvulopathies, le mécanisme le plus souvent retrouvé consiste en une dysfonction diastolique du ventricule gauche qui va entraîner une élévation des pressions de remplissage de celui-ci, une augmentation de la pression auriculaire gauche et, par conséquence, une augmentation passive de la pression artérielle pulmonaire⁹⁵. Sur le plan hémodynamique, ces patients avec une HTP post-capillaire « pure » ont une PCP > 15 mmHg et un gradient de pression diastolique (GPD = PAPd-PCP) < 7 mmHg. L'objectif pour ces patients est l'optimisation de leur traitement cardiologique en essayant de corriger leurs facteurs de risques. En fonction des résultats du cathétérisme cardiaque droit, les patients ayant un GPD > 7 mmHg ont une HTP post-capillaire avec une composante précapillaire et les traitements spécifiques de l'HTAP ont été déjà testés dans de petites études sans résultats concluants jusqu'à présent.

Groupe 3 : hypertension pulmonaire associée à des maladies pulmonaires et/ou une hypoxémie Les mécanismes impliqués dans cette forme d'HTP sont soit une hypoxie alvéolaire, conséquence d'un apport insuffisant en oxygène, soit une vasoconstriction hypoxique, mécanisme réflexe dans les maladies respiratoires chroniques obstructives ou restrictives. En fonction de l'hémodynamique artérielle pulmonaire, on distingue trois groupes de patients avec des maladies respiratoires chroniques : (i) patients sans HTP (PAPm < 25 mmHg), (ii) patients avec une HTP (PAPm > 25 mmHg), et (iii) patients avec une HTP sévère (PAPm > 35 mmHg ou PAPm > 25 mmHg et Index Cardiaque < 2 l/min/m²)⁹⁶. Concernant l'HTP, l'utilisation des termes « proportionnée » ou « disproportionnée » n'est pas recommandée. Jusqu'à présent, il existe peu de données concernant l'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP pour ces patients et, par conséquence, leur utilisation doit être limitée à des situations particulières.

Groupe 4 : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique L'hypertension pulmonaire post-embolique (HTPPE) est liée à la persistance et l'organisation fibreuse des caillots après une ou plusieurs embolies pulmonaires aiguës. Cette forme d'HTP est de plus en plus diagnostiquée et est potentiellement curable en cas d'obstruction vasculaire proximale accessible à une thrombo-endartérectomie⁹⁷. Tous ces patients doivent être évalués sur le plan hémodynamique et de l'imagerie, dans des centres experts, afin de pouvoir décider de l'opérabilité.

Groupe 5 : hypertension pulmonaire ayant des mécanismes multifactoriels incertains L'HTP peut être observée dans des syndromes myéloprolifératifs chroniques dont la polyglobulie essentielle, la thrombocythémie essentielle et la leucémie myéloïde chronique. Les mécanismes sont divers : insuffisance cardiaque gauche, hyper-débit ou asplénie. De plus, la splénectomie a été reconnue comme facteur de risque, surtout pour les formes d'HTP post-emboliques distales. Le second sous-groupe inclut certaines maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose langerhansienne, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose.

Les mécanismes impliqués dans le développement de l'HTAP sont complexes et associent : une vasoconstriction hypoxique conséquence de l'atteinte parenchymateuse, et notamment pour la sarcoïdose la présence de granulomes au niveau des vaisseaux pulmonaires, une compression extrinsèque par des adénopathies ou une atteinte veinulaire^{98, 99}.

Quelques cas d'HTP ont été rapportés dans la glycogénose de type Ia, dans la maladie de Gaucher et dans des maladies auto-immunes de la thyroïde. Parmi d'autres causes rares, on retrouve également des HTP néoplasiques provoquées par des embolies tumorales ou des HTP associées à des médiastinites fibrosantes à cause de la compression des artères et des veines pulmonaires. L'insuffisance rénale chronique dialysée a également été rapportée comme cause rare d'HTP, essentiellement sur des données échocardiographiques.

Classification diagnostique de l'HTAP 4ème symposium mondial sur l'HTAP (Nice 2013) d'après Simonneau G et al. J Am Coll Cardiol 2013

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- Idiopathique
- Héritable :
 - mutation *BMPR2*
 - autres mutations
- Induite par des médicaments ou des toxiques
- Associée à :
 - une connectivite
 - une infection par le VIH
 - une hypertension portale
 - une cardiopathie congénitale
 - des schistosomias

1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)

- Idiopathique
- Héritable :
 - mutations *EIF2AK4*
 - autres mutations
- Induite par des médicaments, des toxiques ou les radiations
- Associée à :
 - une connectivite
 - une infection par le VIH

1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

2. HTP des cardiopathies gauches

- Dysfonction ventriculaire gauche systolique
- Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
- Valvulopathies
- Cardiomyopathies obstructives congénitales ou acquises
- Sténoses des veines pulmonaires, congénitales ou acquises

3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique

- Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO)
- Pneumopathies interstitielles
- Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- Syndromes d'apnées du sommeil
- Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- Exposition chronique à l'altitude
- Anomalies du développement pulmonaire

4. HTP thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires

- HTP thromboembolique chronique
- Autres obstructions artérielles pulmonaires :
 - angiosarcome
 - autres tumeurs intravasculaires
 - artérites
 - sténoses congénitales des artères pulmonaires
 - parasites (hydatidose)

5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains

- Maladies hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioleiomyomatose, neurofibromatose
- Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- Autres : microangiopathies thrombotiques pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique (avec ou sans dialyse), HTP segmentaire

4. physiopathologie et anatomopathologie de l'HTAP des connectivites

Trois mécanismes contribuent à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires dans l'HTAP ; La vasoconstriction, le remodelage de la paroi des vaisseaux pulmonaires et la thrombose in situ. L'obstruction des artères pulmonaires par la prolifération des cellules de l'intima et de la media est considérée comme un élément clé dans la pathogenèse de l'HTAP¹⁰⁰.

Même si les anomalies histopathologiques sont principalement décrites au cours de l'HTAP idiopathique, des similitudes de l'HTAP idiopathique et de l'HTAP associée aux connectivites ont été confirmées suggérant ainsi des mécanismes physiopathologiques communs.

4.1 ANATOMIE PATHOLOGIE

Le remodelage vasculaire pulmonaire est un processus qui implique toutes les tuniques de la paroi des vaisseaux.

Les lésions caractéristiques de l'HTAP observées sont basées principalement sur l'examen d'explants pulmonaires, de prélèvements post-mortem, ou lors d'une transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire pour HTAP et plus rarement de biopsies pulmonaires chirurgicales¹⁰¹.

Ces lésions touchent la microcirculation pulmonaire, c'est-à-dire les artérioles musculaires mesurant moins de 500µm de diamètre.

Les lésions histologiques sont très proches de celles identifiées dans l'HTAP idiopathique, sauf qu'on mis en évidence des follicules lymphoïdes tertiaires au sein de l'adventice, témoins du développement d'une réponse immune spécifique, ces lésions n'ont pas été décrites dans l'HTAP¹⁰².

Ces lésions associent une hypertrophie concentrique de l'intima dite en «bulbe d'oignon», une fibrose excentrique de l'intima, une hypertrophie de la media, des lésions plexiforme et des micro thromboses.

I' épaissement de la paroi vasculaire, conduit à une oblitération progressive des artérioles à l'origine de l'augmentation des résistances à l'écoulement qui aboutit à long terme à une défaillance cardiaque droite.

Même en l'absence d'HTAP symptomatique, les lésions histopathologiques vasculaires pulmonaires sont fréquentes au cours de la sclérodermie ; des anomalies vasculaires pulmonaires étaient présentes dans 100 % des cas d'une série autopsique de sclérodermie systémique limitée, dont 58 % d'atteinte vasculaire majeure¹⁰³ des aspects de maladie veino-occlusive et d'artériopathie thrombotique étaient associés.

L'hypothèse ancienne d'un vasospasme des artères pulmonaires équivalent du phénomène de Raynaud et pouvant participer à la physiopathologie de l'HTAP au cours de la sclérodermie a été récusée¹⁰⁴

4.2 Physiopathologie

4.2.1 Aspects cellulaires

L'HTAP est une pan-vasculopathie où tous les types cellulaires qui constituent la paroi vasculaire sont impliqués dans le remodelage vasculaire pulmonaire.

❖ Cellules musculaires lisses et fibroblastes

Une des caractéristique majeure des HTP sévères est la formation d'une couche de myofibroblastes et de matrice extracellulaire entre l'endothélium et la lamina élastique interne, appelée la néo-intima.

De nombreux facteurs sont impliqués dans la prolifération des cellules musculaires lisses artérielle pulmonaire incluant les mutations ou la régulation négative de l'expression de BMPR II, l'augmentation de l'expression des protéines anti-apoptotique, l'augmentation de l'expression et de l'activité du platelet derived Growth factor(PDGF) etc.

De plus, des données montrent que l'HTAP pourrait être associée à une altération de la balance entre prolifération et apoptose, avec comme conséquence des artères pulmonaires épaissies et obstruées.

❖ Cellules endothéliales

La cellule endothéliale forme une barrière entre la lumière vasculaire et le reste de la paroi vasculaire. Cette barrière semi perméable joue un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire, la coagulation, et les échanges liquidiens entre le milieu intra et extra vasculaire.

La prolifération aberrante des cellules endothéliales est à l'origine des lésions plexiforme.

Le stimulus déclenchant ou l'atteinte cellulaire qui provoque cette prolifération endothéliale anormale est inconnue, mais pourrait avoir une composante hypoxique ou inflammatoire, ou être en partie la conséquence des contraintes de cisaillement (*shear stress*) ou la réponse à des drogues au sens large ou à des toxines sur un fond de susceptibilité génétique¹⁰⁵. Les lésions plexiforme sont constituées de cellules endothéliales soutenues par un stroma contenant des protéines de matrice et des myofibroblastes. Ces cellules endothéliales expriment des marqueurs de l'angiogenèse, tels que le *Vasculaire Endothelial Growth Factor* (VEGF) et ses récepteurs.

Il a été suggéré que la prolifération endothéliale dans les lésions plexiforme pourrait être un marqueur d'une anomalie endothéliale fondamentale au cours des HTAPI. Cette anomalie pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de ces HTAP. Des défauts de gènes suppresseurs de croissance ont été découverts dans les lésions plexiforme de patients atteints d'HTAPI : défauts dans les récepteurs de type 2 du *Transforming Growth Factor* (TGF)- β (TGF- β 2) et dans le gène proapoptotique *Bax*¹⁰⁶.

❖ Plaquettes et thrombose

Des lésions thrombotiques sont fréquemment mises en évidence chez les patients souffrants d'HTAP, il s'agit de lésion de fibrose intima excentrique suggérant une organisation d'anciens thrombi. Ces lésions sont responsables d'une occlusion complète de la lumière vasculaire et participent à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires.

Les lésions thrombotiques et le dysfonctionnement plaquettaire sont potentiellement importants pour le développement de l'HTAP¹⁰⁷. La thrombose in situ peut être déclenchée ou aggravée par des anomalies de la cascade de la coagulation, des cellules endothéliales, ou des plaquettes. La dysfonction endothéliale est reflétée par la mesure des concentrations plasmatiques élevées en facteur de Von Willebrand et en inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1. Les contraintes de cisaillement ou de pression au niveau des vaisseaux pulmonaires génèrent une surface thrombogénique favorisant la thrombose in situ. Cette diathèse prothrombotique est partagée par de nombreuses formes d'HTAP. Les anomalies vasculaires rencontrées dans l'HTAP peuvent conduire à une libération par les plaquettes de différents facteurs pro coagulants, vasoactifs ou mitogéniques.

Les plaquettes stockent et libèrent d'importants médiateurs qui interviennent dans la vasoconstriction et le remodelage tels que le thromboxane A2 (TXA2), le *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF), la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), le TGF- β , et le VEGF¹⁰⁸.

4.2.2 Les mécanismes moléculaires de l'hypertension pulmonaire

❖ Rôle du dysfonctionnement endothélial dans l'HTP

Beaucoup d'auteurs considèrent que la vasoconstriction pulmonaire est un élément précoce du processus hypertensif pulmonaire. Le dysfonctionnement endothéliale entraîne un manque chronique de production de vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote (NO) et la Prostacycline(PGI₂), et dans le même temps, une production exagérée de vasoconstricteurs tels que l'endothéline-1 (ET-1) thromboxane A2(TxA₂), et sérotonine (5-HT). Ces médiateurs qui augmentent fortement la vasoconstriction provoquent également une prolifération et une migration cellulaire. Ils jouent également un rôle dans le remodelage artériel pulmonaire par interaction avec les fibroblastes et les facteurs de la coagulation et /ou de l'inflammation.

❖ Monoxyde d'azote

Le NO active la guanylate cyclase soluble qui catalyse la formation de la guanosine mono phosphate cyclique (GMPc) et l'activation de la protéine kinase G(PKG) par le GMPc .La cascade de signalisation NO/GMPc/PKG entraine une vasodilatation en diminuant la concentration du calcium à l'intérieur de la cellule musculaire. Le NO a aussi un effet antiprolifératif sur les CML et antiagrégant plaquettaire.

La diminution de la vasodilatation induite par l'endothélium au cours de l'HTAP a été mise en évidence par la réduction de l'expression de la NO synthase³ (NOS-3) dans les cellules endothéliales pulmonaires des malades¹⁰⁹. L'expression de la NOS-3 est inversement corrélée avec la RVP et la sévérité des lésions plexiforme. La phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) qui hydrolyse le GMPc en 5'-GMP inactif est une cible moléculaire de choix dans le traitement de l'HTP. L'efficacité des inhibiteurs spécifiques de la PDE-5 comme le sildénafil et le tadalafil utilisés dans le traitement de l'HTP est bien connue.

❖ La Prostacycline et le thromboxane A2

La Prostacycline (prostaglandine I₂) est un vasodilatateur pulmonaire endogène important qui agit par le biais de l'activation de voies dépendantes de l'adénosine mono phosphate cyclique (AMPC). Elle inhibe également la prolifération des cellules musculaires lisses et diminue l'agrégation plaquettaire.

Sa synthèse est diminuée dans les cellules endothéliales pulmonaires des patients atteints d'HTP, comme le montre la réduction dans ces cellules de l'expression de la Prostacycline synthase¹¹⁰.

Les traitements basés sur l'utilisation de la Prostacycline ou de ses dérivés ont montré leur efficacité clinique et hémodynamique au cours de l'HTP.

Le thromboxane A₂ est un puissant agrégant plaquettaire produit par les cellules endothéliales, c'est un vasoconstricteur de la voie de la cyclo-oxygénase. Dans l'HTP, le déséquilibre entre la diminution de production de la PGI₂ et une augmentation de l'activité du TXA₂ entraîne un trouble de la relaxation et du remodelage des artères pulmonaires.

❖ Endothéline-1

Les cellules endothéliales synthétisent les endothéline d'isoforme ET-1, ET-2, ET-3, toutes trois des vasoconstricteurs. La liaison de l'ET-1 aux récepteurs ETA et ETB déclenche une augmentation rapide de la concentration calcique intracellulaire responsable de la contraction du muscle lisse vasculaire. L'activation du récepteur ETB dans les CE stimule la vasodilatation par l'intermédiaire de la production du NO et de la PGI₂. L'ET1 est un puissant vasoconstricteur, possédant aussi de effets mitogéniques sur les CML, pro-agrégants plaquettaire, pro-fibrosants et pro-inflammatoires.

L'endothéline (ET)-1 libérée par l'endothélium activé joue un rôle physiopathologique important au cours de la sclérodermie systémique.

Dans une étude française incluant Soixante-trois patients sclérodermique associée à une HTAP confirmée par un cathétérisme cardiaque droit, les taux plasmatiques d'ET étaient plus élevés chez les patients sclérodermique que chez les témoins, mais la différence n'était pas significative ($3,72 \pm 1,13$ vs $3,40 \pm 0,71$ pmol/l, $p = 0,27$).

Parmi les patients sclérodermique, les taux plasmatiques d'ET étaient plus élevés chez les patients présentant une HTAP que chez ceux sans HTAP ($4,28 \pm 0,65$ vs $3,62 \pm 1,07$ pmol/l, $p = 0,04$) et plus élevés chez ceux ayant des anticorps anticentromères ($3,96 \pm 1,11$ vs $3,19 \pm 1,12$ pmol/l,

$p = 0,03$). Il n'y avait pas de différence entre les types limités et diffus de la sclérodermie systémique.

Il existait une corrélation linéaire positive entre les taux plasmatiques d'ET et la pression artérielle pulmonaire systolique ($r = 0,34$, $p = 0,013$). Une courbe ROC attribuait à la valeur seuil de 4,1 pmol/l d'ET la meilleure capacité à discriminer les patients présentant une HTAP avec une sensibilité de 85,7 % et une spécificité de 66 %¹¹¹.

D'autres auteurs ont démontré une élévation significative de l'ET chez les patients sclérodermique comparés à des témoins sains^{112,113}. En revanche, Vancheeswaran et al¹¹⁴. ne montraient une élévation significative de l'ET par rapport à des sujets sains que dans le sous-groupe de patients avec une sclérodermie diffuse. L'ensemble de ces résultats montre bien des discordances entre les études¹¹⁵.

❖ Canaux potassiques

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique se manifeste lorsque l'hypoxie inhibe un ou plusieurs canaux potassiques voltage-dépendants (Kv) des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires. La diminution de l'expression ou le dysfonctionnement des canaux Kv induit une dépolarisation membranaire qui augmente l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et une élévation de la concentration cytosolique en calcium avec pour conséquence une vasoconstriction. Le canal Kv1.5 est sous-exprimé dans les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires des patients qui souffrent d'HTAP¹¹⁶.

L'hypoxémie et la fenfluramine inhibent directement les Kv¹¹⁷.

Le lien entre la mutation des récepteurs (BMPR2) la réduction de l'expression des canaux Kv dans la vasoconstriction des artères pulmonaire a été démontrée.¹¹⁸.

❖ Sérotonine

La sérotonine (5 hydroxytryptamine (5-HT) est un médiateur neuronal vasoconstricteur, favorisant la prolifération des CML et la formation de micro-embolie locales.

Après sa synthèse, la 5-HT est captée par les CML par un transporteur membranaire spécifique (SERT).

L'augmentation de l'activité de la sérotonine chez les patients atteints d'HTP est lié à l'hyperactivité de SERT et/ou de l'enzyme tryptophane hydroxylase -1(TPH1).

Les anorexigènes (aminorex et fenfluramine) sont responsables de l'apparition d'une HTP en agissant comme des substrats de SERT et en induisant la recapture de 5-HT par les CML des vaisseaux pulmonaire.

L'autre mécanisme impliqué dans l'HTP lié au système 5HT est l'augmentation de la concentration plasmatique de 5HT lié à une anomalie de stockage de la 5HT dans les plaquettes, ou à une production excessive de 5HT par la cellule endothéliale.

❖ **Vasoactive intestinal peptide**

Le VIP est un neuropeptide qui agit principalement comme un neurotransmetteur. C'est un puissant vasodilatateur systémique et pulmonaire. Il inhibe également la prolifération des cellules musculaires lisses et diminue l'agrégation plaquettaire.

Le VIP agit sur deux sous-types d'un récepteur (VPAC-1 et 2) couplé à l'adénylate cyclase.¹¹⁹ Leur stimulation a pour effet l'activation des systèmes AMPc et GMPc. Des concentrations sériques basses et une immunoréactivité diminuée du VIP ont été mesurées dans les artères pulmonaires de patients atteints d'HTAP. De plus, on a pu mettre en évidence une augmentation de l'expression et de l'affinité des récepteurs du VIP à la surface des cellules musculaires lisses d'artères pulmonaires issues de patients présentant des HTAPI.¹²⁰

❖ **Voie de signalisation RhoA-GTPase/Rho-kinases**

Les principaux effecteurs de la RhoA-GTPase sont les Rho-kinases ou ROCK. Les ROCK régulent plusieurs fonctions de la CML : la contraction, prolifération et apoptose. Le rôle de la voie de signalisation RhoA-GTPase et ses effecteurs dans le dysfonctionnement endothélial de l'HTP a été démontré.

L'interaction entre la voie de la 5-HT et la mutation du récepteur des protéines de la morphogenèse osseuse (BMPR2 et la voie de signalisation RhoA-GTPase/Rho-kinases dans l'HTP a été établie.

4.2.3 Facteurs génétiques et rôle des facteurs de croissance dans l'hypertension pulmonaire

❖ Mutation du récepteur BMPR2

Depuis la description princeps de Loyd et al, de nombreuses études ont montré le rôle de la mutation hétérozygote du gène codant la protéine BMPR2 dans la physiopathologie de l'HTAP. Cette mutation est retrouvée dans 75% des patients ayant un antécédent familial d'HTAP et entre 10 et 40% des patients avec une HTAP idiopathique.

La mutation du gène BMPR2a a été aussi retrouvée chez les patients consommateurs d'anorexigènes. Néanmoins ces mutations ne sont pas présentes dans le cas de l'HTAP des connectivites¹²¹⁻¹²³.

Les mutations identifiées dans les formes héritables d'HTAP ne sont pas identifiées au cours des HTAP associées à la ScS ; c'est en particulier le cas pour BMPRII, l'endogline et plus récemment KCNA5.¹²⁴

❖ Les facteurs de croissance

Plusieurs facteurs de croissance sont impliqués dans la pathogenèse de l'HTAP, la plupart de ces facteurs se lient à des récepteurs membranaires possédant une activité enzymatique de type tyrosine kinase (RTK). La signalisation intracellulaire des RTK est relayée par l'activation des enzymes de la famille des sérine-thréonine kinase (RAF kinase). Au niveau des artères pulmonaires, la protéine RAF est impliquée dans l'apoptose, la prolifération des cellules vasculaires et l'angiogenèse.

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) en se liant à son récepteur VEGFR-2 est impliqué dans de nombreux processus biologiques des cellules endothéliales telles que la prolifération, la synthèse du NO et de la PGI₂, l'angiogenèse et le contrôle de la perméabilité vasculaire. L'augmentation de l'expression du récepteur du VEGF est retrouvée dans l'HTAP associée à des maladies systémiques. Dans une étude le dosage et la comparaison de plusieurs biomarqueurs, comme les facteurs de croissance des fibroblastes β FGF, facteurs de croissance placentaires (PIGF), facteurs de croissance endothéliale vasculaire VEGF et son récepteur VEGFR, les cytokines, entre deux groupes de patients, un atteint de sclérodémie systémique compliqué d'HTAP, l'autre groupe de patients sains. Le taux du PIGF et du récepteur VEGF étaient significativement plus élevés dans le groupe ScS-HTAP et normal dans le groupe sain, le taux des autres biomarqueurs n'était pas significatif.

Cette étude confirme l'existence d'une association entre les régulateurs de l'angiogenèse (inhibiteur de la tyrosine kinase, et le PlGF) et la maladie vasculaire pulmonaire et que ces facteurs de croissance sont des biomarqueurs potentiels pour l'HTAP - sclérodermie. Le taux du VEGFr était positivement corrélées avec le rapport CVF/DLCO et les résistances vasculaire pulmonaire et inversement corrélées avec la DLCO. Le PlGF était également en corrélation positive avec la CVF/DLCO et inversement corrélées avec la DLCO. Les PlGF et VEGFr étaient significativement associés à des scores de gravité du phénomène de Raynaud.¹²⁵ D'autres facteurs de croissance sont impliqués dans l'HTAP comme le TGFβ et le BMP par la voie des molécules Smad. Le TGFβ a des effets opposés sur la prolifération et la migration cellulaire, selon sa concentration in situ ; un effet activateur à faible concentration et un effet inhibiteur à forte concentration.

4.2.4 Rôle de la matrice extracellulaire (MEC) et des métalloprotéines (MMP)

Tenascine-C (Tn-C) : est une glycoprotéine extracellulaire de matrice. Sous l'effet de facteurs de croissance solubles, la Tn-C augmente la prolifération des CML via l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase. L'augmentation de l'expression de la Tn-C a été retrouvée dans les CML des artères pulmonaires des patients atteints d'HTAP.

ELASTASE

La sérine elastase (Ser-E) a un rôle important dans la production de Tn-C et l'activation des MMP. L'augmentation de l'expression de la Ser-E a été démontrée expérimentalement.

L'expression de la MMP-1 et de la MMP-2 sont augmentées dans les CML des artères pulmonaires des patients atteints d'HTP.

4.2.5 Rôle des chimiokines et de l'inflammation

L'inflammation et l'auto-immunité semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de l'HTAP. Cette hypothèse est soutenue par le fait qu'une HTAP sévère peut compliquer plusieurs maladies inflammatoires comme les connectivites, ou certaines vascularite, et l'existence d'auto-anticorps circulants tels que les anticorps antinucléaires et les anticorps anti cellules endothéliales^{126, 127}.

De plus, une infiltration péri vasculaire des cellules inflammatoires, comme les lymphocytes (T, B) les macrophages, et les cellules dendritiques, a été retrouvé dans les lésions plexiforme des patients atteints d'HTAP. L'augmentation de la concentration et de l'expression des cytokines pro inflammatoire (IL-1 β , IL6) a été retrouvée dans le sérum et dans le tissu pulmonaire des patients atteints d'HTAP sévère. L'utilisation du tocilizumab (anticorps monoclonal humain du récepteur d'IL-6) a été efficace chez un patient atteint d'HTAP. Des taux d'anticorps anti cellules endothéliales, et antifibroblaste ont été observés au cours de la sclérodermie pouvant ainsi activer l'endothélium, menant à un processus inflammatoire vasculaire¹²⁷ Un mécanisme similaire pourrait être en cause au cours du syndrome des antiphospholipides, peut-être sous l'effet d'une diminution de l'activité des lymphocytes T régulateurs. L'observation au cours de la sclérodermie (mais également parfois au cours de l'HTAP idiopathique) d'une inflammation mononucléée des vaisseaux autour des lésions plexiforme corrobore l'hypothèse d'une origine inflammatoire de l'HTAP des connectivites. Ces infiltrats sont associés à une expression locale accrue des chimiokines tel que CCL5(RANTES) et CCL2 (chimiokines ligand 2) La régression possible de l'HTAP associée au LES et aux connectivites mixte avec le traitement immunosuppresseur souligne le rôle potentiel de l'inflammation dans l'apparition de l'HTAP¹²⁹.

Des médiateurs de l'inflammation ont été incriminés dans le développement de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique, comme d'IL-6 et d'IL-13 dont les taux étaient plus élevés chez les patients sclérodermique avec HTAP par rapport aux patients sclérodermique sans HTAP.¹³⁰ Il a été constaté, dans une étude récente que les patients sclérodermique souffrant d'HTAP avait des taux de CD20 soluble significativement plus élevé par rapport aux patients sans HTAP.¹³¹

5. Etude clinique

5.1 Signes fonctionnels

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques de l'HTAP, ce qui explique le retard diagnostic. Les manifestations cliniques ne traduisent que le retentissement de la maladie sur le cœur droit ou les manifestations liées à la maladie sous-jacente.

5.1.1 La dyspnée

La dyspnée est un signe d'une grande valeur qu'on doit rechercher systématiquement, notamment dans le cadre d'une sclérodermie systémique ou une autre connectivite, ainsi son apparition ou sa majoration doit faire évoquer l'HTP. La dyspnée d'effort est présente chez plus de 95 % des patients souffrant d'HTP¹³²⁻¹³⁴.son apparition est en règle progressive.

Malgré les recommandations, le délai entre le début de la dyspnée et le diagnostic de l'HTAP est d'environ 2 ans, ce qui entraîne un retard dans la prise en charge. Près de 80% des patients sclérodermiques sont au stade III ou IV de la NYHA au moment du diagnostic, alors que 60% des patients du registre américain sont au stade III. Par contre la plupart des patients LES-HTAP sont peu symptomatiques. Lian et coll. suggère que plus de 40 % des patients LES-HTAP sont asymptomatiques au début¹³⁵. Dans la série rapportée par Sanchez et al. sur les 13 cas d'HTAP associée au lupus¹³⁶, huit étaient en classe II de dyspnée au moment du diagnostic, et sur les 74 patients de l'étude chinoise LES-HTAP, seulement neuf (12,2 %), avaient des symptômes respiratoires et 11 (14,9 %) ont présentés des malaises cardiaques.

L'importance de la dyspnée est évaluée selon la classe fonctionnelle New York Heart Association (NYHA) modifiée (Annexe 8) permettant une évaluation simple et reproductible du retentissement de la maladie au cours du suivi. Néanmoins L'évaluation de cette dyspnée est toujours difficile à cause de la coexistence de facteurs confondants comme l'anémie, ou le déconditionnement qui caractérisent les patients atteints de sclérodermie systémique, ou de lupus systémique¹³⁷.

5.1.2 Les autres signes fonctionnels

❖ L'asthénie

La dyspnée s'accompagne fréquemment d'asthénie, qui est un symptôme précoce.

❖ Les douleurs thoraciques

d'allure angineuse, rétrosternales, constrictives d'effort et/ou de repos, traduisent l'existence d'une ischémie sous endocardique ventriculaire droite et sont retrouvées chez environ un tiers des patients.

❖ Les lipothymies, voire les syncopes d'effort,

ont une grande signification péjorative, car elles traduisent un bas débit cérébral.

- ❖ L'existence de **palpitations** est assez fréquente (10 à 15%), avec parfois de véritables troubles du rythme supra ventriculaires, paroxystiques ou permanents, exceptionnellement révélateurs.
- ❖ Les **hémoptysies** sont le plus souvent de faible abondance dans l'HTAP. Elles sont plus fréquentes chez les patients porteurs d'une HTP post embolique, d'une maladie veino-occlusive ou d'une cardiopathie congénitale.
- ❖ Une **dysphonie** est retrouvée dans moins de 5% des cas. Elle est liée à une compression du nerf récurrent gauche par l'artère pulmonaire dilatée (syndrome d'Ortner).

5.2 Signes physiques

L'auscultation cardiaque retrouve un éclat de B2 au foyer pulmonaire dans la quasi-totalité des cas et un souffle systolique d'insuffisance tricuspide fonctionnelle dans plus de 60% des cas. Elle peut parfois retrouver une tachycardie, voire une arythmie. Enfin, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire est rarement perçu. L'auscultation pulmonaire est en général sans particularité.

Les signes d'insuffisance ventriculaire droite sont systématiquement recherchés (turgescence jugulaire, hépatalgie d'effort, reflux hépato jugulaire, œdème des membres inférieurs, ascite).

6. Délai d'apparition de l'hypertension artérielle pulmonaire

Les données sur le délai précis entre le diagnostic de la connectivite et celui de l'HTAP sont pauvres. Une étude française a confirmé que l'HTAP survenait dans une moyenne de $6,5 \pm 6,7$ ans après le diagnostic de la sclérodermie. Chez des patients d'âge moyen de $58,9 \pm 12,9$ ans. Cette étude a ressorti 2 sous-types d'HTAP dans la ScS concernant chacun environ 1 patient sur 2 : les HTAP « précoces » qui surviennent dans les 5 années suivant le diagnostic de la ScS et les HTAP « tardives ». Les patients avec une HTAP précoce étaient significativement plus graves sur le plan hémodynamique et plus âgés au diagnostic de ScS tandis que l'âge au diagnostic de l'HTAP était similaire. Les paramètres hémodynamiques étaient plus altérés chez les patients ayant une HTAP « précoce » (index cardiaque : $2,4 \pm 0,7$ L/min/mb vs $2,8 \pm 0,7$ L/min/mb, $p = 0,005$, malgré un niveau identique de pression artérielle pulmonaire : $45,7 \pm 10,4$ mmHg vs $43,0 \pm 11,9$ mmHg, $p = 0,28$, aboutissant à des résistances vasculaires

pulmonaires plus élevées : 1418 ± 709 dyn.sec/cm⁵/m² vs 1064 ± 533 dyn.sec/cm⁵/m², $p = 0,02$).¹³⁸

Ce délai est beaucoup plus long dans le registre PHAROS puisque l'évolution de la ScS est de $14,7 \pm 12$ ans avec comme symptôme initial un phénomène Raynaud, et de $10,7 \pm 9,4$ ans hors phénomène de Raynaud.¹³⁹

Le lupus précède généralement le diagnostic d'HTAP, avec un délai moyen de 9 mois¹⁴⁰. à 4,9 ans¹⁴¹. Cependant, elle peut également révéler la maladie où même la précéder, parfois de plusieurs années : en moyenne de $5,2 \pm 3,5$ ans dans la série de Simonson et al. , $7,4 \pm 6,5$ ans dans la série de Shen et al.¹⁴², et 14 ± 6 ans dans la série de Winslow et al.¹⁴³

7. Les facteurs de risque et facteurs prédictifs de l'hypertension artérielle pulmonaire

Plusieurs études observationnelles ont relevés des facteurs cliniques prédictifs d'HTAP au cours des connectivites, comme la fréquence élevée du phénomène de Raynaud, en effet, la comparaison des données de deux groupes de patients HTAP-connectivite et HTAP idiopathique note que la majorité des patients HTAP- connectivite ont un phénomène de Raynaud ($26,5\%$ Vs 14% $p < 0,001$). Le phénomène de Raynaud a été retrouvé chez un tiers des patients présentant une sclérodermie systémique où une connectivite mixte comparativement à 14% des patients avec HTAP- LES ($P < 0.001$) et $3,6\%$ des patients atteints de HTAP- PR ($P = 0.01$). Les mêmes données ont été observées dans une étude multicentrique chinoise chez des patients lupique avec HTAP, où le phénomène de Raynaud a été noté dans $41,4\%$ à $51,2\%$ des cas contre $19,9\%$ ($10,3$ à 36%) chez les patients lupique sans HTAP. Cette analyse suggère qu'il existe une corrélation entre le phénomène de Raynaud et l'HTAP (étude chinoise)

7.1 La Sclérodermie Systémique :

Le risque de développer une HTAP au cours de la sclérodermie systémique est plus élevé en cas d'âge avancé, et une durée d'évolution prolongée de la sclérodermie systémique > 10 ans. Une méta-analyse consacrée aux patients souffrants d'une sclérodermiques compliquée d'HTAP a retrouvé qu'un début tardif de la sclérodermie est un facteur prédictif d'HTAP.

L'autre caractéristique clinique observée chez ces patients est l'existence d'un phénomène de Raynaud sévère¹⁴⁴.

Toutes les études réalisées dans ce domaine ont confirmé que les patients avec la forme cutanée limitée sont plus à risque que la forme diffuse¹⁴⁵.

Sur le plan biologique, l'élévation du NT-pro-BNP est un facteur de risque bien documenté. Une augmentation aux 97 percentiles de la valeur normale est associée à un hazard ratio de 9.97%¹⁴⁶.

Le registre PHAROS (Pulmonary Hypertension Assessment et Recognition of Outcomes in Scleroderma)¹⁴⁷ étudie de façon prospective les caractéristiques des patients atteints de sclérodémie systémique à risque de développer une HTAP (18 centres américains). 251 patients à risque d'HTAP ont été inclus, avec un suivi moyen de $2,5 \pm 1,2$ ans. Il y avait 87% de femmes, l'âge moyen à l'entrée dans le registre était de 56,7 et le nombre moyen d'années depuis le début du phénomène de Raynaud était de 11,5 ans. Au cours du suivi, 35 patients ont développé une hypertension pulmonaire confirmée par le cathétérisme cardiaque droit. Les facteurs prédictifs de la survenue d'une HTAP dans ce registre sont une DLCO < 55 % de la DLCO prédite, un rapport CVF/DLCO > 1,8, une PAPs > 40 mmHg ainsi qu'une désaturation au test de marche de 6 minutes < 92%.

Même une baisse isolée de la DLCO est un facteur de risque et prédictive d'HTAP chez les patients sclérodermiques. Le risque de développer une HTAP est de 36,66, lorsque le rapport DLCO/VA < 60

Il a été également démontré que l'augmentation de la pression systolique du VG à l'échocardiographie est un facteur prédictif pour le développement d'une HTAP, chez les patients qui ont une sclérodémie systémique. Une augmentation de la PSVG de 1 à 1,99 mm Hg par an correspond à un taux de risque de 1,9, une augmentation de 2 à 2,99 mm par an correspondant à un taux de risque de 5.09, et un taux d'accroissement de plus de 3 mm Hg par an multiplie par 6.15 le risque de développer une HTAP sur une période de suivi moyenne 7,7 ans.

Le profil immunologique à risque au cours de la sclérodémie systémique est l'existence d'anticorps antinucléolaires de type anti-U3-RNP¹⁴⁸ ou anti-phosphoprotéine nucléolaires B23, et la présence d'anticorps anti-centromère. La positivité de ces anticorps précède parfois la survenue de l'HTAP¹⁴⁹ La négativité de l'anticorps antiScL 70 laisse présager un plus grand risque d'HTAP.

De nouveaux anticorps ont été associés à un risque accru d'HTAP, comme les AECA et l'anti - 4 sulfate- N-acétyllactosamine.

7.2 Le lupus érythémateux systémique

Plusieurs études observationnelles ont relevés des facteurs cliniques prédictifs d'HTAP au cours du lupus systémique, comme la fréquence élevée du phénomène de Raynaud, et la présence d'épanchement péricardique ou pleural. Foïs et al. a constaté que le risque de développer une HTAP en cas de LES est plus élevé chez les sujets de race noire, lorsqu'il existe un épanchement péricardique, une neuropathie périphérique, et une durée d'évolution prolongée de la maladie lupique¹⁵⁰. Le profil immunologique de ces patients est caractérisé par une positivité des anticorps anticardiolipine atteignant 60-70 %; indépendamment d'une maladie veineuse thromboembolique.¹⁵¹

Dans une revue de la littérature chinoise, parmi tous les résultats de laboratoire, les anticorps antinucléaires sont souvent positifs, notamment les anticardiolipine et les anticorps anti RNP. Les anticorps anticardiolipine étaient positifs dans 46,6 à 51,3 % chez les patients LES-HTAP contre 23,8 % chez les patients lupiques sans HTAP. Ces auteurs ont signalé une corrélation positive entre les anticorps anti-aCL avec l'HTAP. Dans la même analyse une seule étude a signalé des anticorps anti-β2-GPI positifs dans 25 % (72 patients LES-HTAP), le même résultat a été publié par une équipe tunisienne (25 % de positifs pour les anti-β2-GPI chez 100 patients lupiques). Dans la série de Foïs, 75 % des patients avaient une recherche d'aCL positive, les thromboses artérielles étaient plus fréquentes au cours du LES compliqué d'HTP que sans HTP (22 % vs 2 %, $p = 0,05$). Dans l'étude de Prabu et al. un anticoagulant circulant lupique était plus fréquemment retrouvé chez les patients avec HTP que sans HTP (55 % vs 16 %, $p = 0,005$), il a été cependant, rapportée au cours du SAPL¹⁵² d'authentique HTAP isolée, en l'absence de phénomène thromboembolique.

Par ailleurs l'hypertension pulmonaire d'origine thromboembolique (groupe 4) n'est pas très fréquente au cours du LES, sa fréquence est inférieure à 4 %.

Le risque de développer une HTAP au cours du LES serait également supérieur en présence d'anticorps anti-topoisomérase-1 (soit 25 % des patients avec LES mais sans critère de sclérodermie dans une étude¹⁵³). La proportion de patients ayant une recherche positive de facteur rhumatoïde, d'anticorps anti-Sm, d'anticorps anti-U1RNP serait plus élevée chez les patients avec HTP associée au LES.

La présence d'anticorps anti-cellules endothéliales est plus fréquemment rapportée chez les patients lupiques avec HTP que sans HTP. Les autres facteurs retrouvés dans le registre REVEAL sont le sexe féminin et le jeune âge

7.3 Les autres connectivites

La gravité de l'HTAP dans les connectivites mixtes apparaît associée à la présence de signes de microangiopathie organique retrouvées à la capillaroscopie^{154, 155}.

Des cas d'HTAP associés à un processus thrombotique ou thromboembolique ont été aussi rapportés au cours des connectivites mixtes¹⁵⁶. Ces formes thromboemboliques sont habituellement associées aux APL.

La présence d'anticorps antiphospholipides de type anticardiolipine est identifiée comme un facteur de risque dans le développement d'une HTAP. En ce qui concerne le syndrome de Gougerot Sjogren, une étude a révélé que le développement d'une HTP était fortement corrélé avec la présence d'une pneumopathie, néphropathie interstitielle, cryoglobulinémie et d'hypocomplémentémie. Une autre étude a signalé un risque élevé d'HTP chez des patients plus jeunes avec une plus courte durée d'évolution de la maladie^{157, 158}.

8. Dépistage de l'HTAP au cours des connectivites

Les recommandations internationales proposent un dépistage annuel par l'échocardiographie-Doppler de l'hypertension pulmonaire chez les patients qui présentent une connectivite du spectre de la sclérodermie systémique¹⁵⁹, plus précisément en cas de sclérodermie systémique, de connectivite mixte, et les connectivites qui ont des similitudes avec la sclérodermie. (Annexe 9). Le dépistage est recommandé quelle que soit la forme clinique de la sclérodermie ; il permet de dépister les formes peu sévères d'HTAP dont l'évolution est encore assez mal connue. Le dépistage devrait permettre de réduire le délai au diagnostic^{160,161}. Toutefois l'absence parfois de corrélation entre la pression artérielle pulmonaire systolique, obtenues à l'échocardiographie Doppler avec les mesures hémodynamiques au KT droit, a poussé les auteurs à rechercher l'utilité des facteurs supplémentaires qui peuvent être utilisés pour le dépistage, seul ou en combinaison avec l'échocardiographie.

C'est le cas pour la DLCO et le NT-pro-BNP qui sont des paramètres prédictifs d'HTAP au cours de la ScS, et ont été inclus dans plusieurs algorithmes de dépistage. Un dosage normal de *N-terminal-pro-Brain Natriuretic Peptide* permet d'éliminer une HTAP avec une valeur prédictive négative de 96 %¹⁶². Une récente revue systématique de la littérature qui a évalué la performance des différents algorithmes de détection de l'HTAP au cours de la sclérodémie systémique, a mis en exergue les lacunes des algorithmes¹⁶³. Ces lacunes de dépistage actuel mis en évidence par cette étude peuvent être partiellement prévenues par le nouvel algorithme DETECT. (annexe10)

L'objectif principal de l'étude DETECT est de développer un algorithme de dépistage précoce de l'HTAP associée à la sclérodémie systémique. La cohorte est constituée de 466 patients sclérodermiques à risque d'HTAP (début du premier symptôme hors phénomène de Raynaud > 3 ans et une DLCO prédite de < 60 %), l'HTAP a été confirmé chez 87 patients par le KT droit (19%). Ce dépistage a permis de faire le diagnostic chez 64% des patients au stade fonctionnel I et II, ceci démontre l'intérêt du dépistage précoce. Le KT droit a été réalisé dans 62 % contre 40 % quand les recommandations de la Société européenne de cardiologie étaient appliquées, permettant de diminuer le taux de faux négatifs à 4 % versus 29 %³¹. Cet algorithme permet de réduire le taux de faux négatifs. Un groupe français a démontré que la survie des cas incidents dépistés à l'échocardiographie doppler systématique est meilleure que celles des cas incidents diagnostiqués en pratique courante alors que les patients sont symptomatiques, avec une probabilité de survie à 73% versus 25%.¹⁶⁴

8.1 Outils de dépistage et de confirmation diagnostic

8.1.1 L'électrocardiogramme

On recherche des signes d'hypertrophie droite à l'étage auriculaire (onde P ample en DII DIII et bifide en V1) et ventriculaire (grande onde R en V1, onde R < S en V6, dextro-rotation avec aspect S1Q3, et des troubles de la repolarisation dans les dérivations droites)

8.1.2 Le Telethorax

La radiographie de thorax peut montrer une hypertrophie du tronc et des branches proximales des artères pulmonaires et une augmentation de l'index cardio-thoracique. Elle permet aussi de rechercher des anomalies parenchymateuses témoignant d'une maladie respiratoire associée.

La présence d'un syndrome interstitiel doit faire évoquer certaines formes d'hypertension pulmonaire (origine post capillaire, pneumopathie interstitielle, maladie veino-occlusive, hémangiomatose capillaire pulmonaire).

8.1.3 L'échocardiographie avec doppler pulsé

L'échocardiographie Doppler est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP ¹⁶⁵, il est en effet possible d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) par la mesure de la vitesse maximale de la fuite tricuspidiennne^{166, 167}.

Selon les articles publiés, le seuil de la PAP systolique évaluée en échodoppler faisant suspecter une hypertension pulmonaire varie de 30 à 35 mm Hg, voire 40 mm Hg. La valeur seuil de PAP systolique faisant suspecter une hypertension pulmonaire chez un patient atteint de sclérodermie systémique est de 35 mm Hg²⁸.

Dans la cohorte française de près de 600 patients atteints de sclérodermie systémique une fuite tricuspidiennne supérieure ou égale à 2,5 m/s avec dyspnée inexpliquée ou supérieure ou égale à 3 m/s, quelles que soient les données cliniques, constitue un bon marqueur du risque d'HTAP¹⁶⁸ néanmoins, par rapport à la PAP systolique du cathétérisme droit, la PAP systolique de l'échographie cardiaque est bonne dans 40 % des cas, surestimée dans 48 % des cas et sous-estimée dans 12 % des cas ¹⁶⁹. Ainsi, une PAP systolique à plus de 40 mm Hg en échographie cardiaque a une sensibilité d'environ 80 %, mais une spécificité d'environ 56 % pour le diagnostic d'HTAP associée ¹⁷⁰. Cette spécificité monte à 60 % lorsque la PAP systolique échocardiographique est à plus de 50 mm Hg.

Tableau 3 Les recommandations de l'ERS et ESC trois niveaux de probabilités d'HTP

VRT maximale (m/s)	Présence d'autres signes échocardiographiques d'HTP	Probabilité échocardiographique d'HTP
≤ 2,8 ou non mesurable	Non	Basse
≤ 2,8 ou non mesurable	Oui	Intermédiaire
2,9-3,4	Non	
2,9-3,4	Oui	Élevée
> 3,4	Non nécessaire	

❖ Les modifications de la géométrie et de la fonction VD

L'élévation de la PAP retentit en amont sur les cavités droites, et leur étude morphologique est donc la première partie de l'examen échocardiographique.

Les modifications de la géométrie et de la fonction VD apparaissent tardivement dans l'évolution de la maladie. La dilatation du VD induit un aplatissement, puis une inversion de la courbure septale, avec un mouvement septal paradoxal.

La quantification de la dilatation des cavités droites se fait par la mesure de l'artère pulmonaire, des diamètres et surface de l'oreillette droite, des diamètres et surfaces ventriculaires droits et de la veine cave inférieure et de ses variations respiratoires.

À partir des mesures de diamètres cavitaires, on peut calculer le rapport entre le diamètre du VD et celui du ventricule gauche (VG) mesurés en télédiastole en 4C ($nle < 0,6$).

On peut aussi calculer l'index d'excentricité du VG en systole et en diastole en petit axe au niveau des cordages de la mitrale. Cet index est le rapport entre la mesure du diamètre VG parallèle au septum sur le diamètre en position bissectrice par rapport au septum et permet de quantifier l'inversion de la courbure septale. L'échographie permet également l'estimation de la plupart des paramètres mesurés habituellement lors d'un cathétérisme cardiaque droit.

❖ Estimation de la pression artérielle pulmonaire

L'un des premiers intérêts de l'échographie est d'estimer le niveau de l'HTAP à partir du flux d'insuffisance tricuspide (en l'absence de sténose pulmonaire) la PAP systolique^{171, 172}

Le flux d'IT permet aussi de calculer la PAP diastolique. En effet, la pression du VD est égale à la PAP diastolique au moment de l'ouverture de la valve pulmonaire.

En l'absence de fuite tricuspide correctement enregistrable, on peut étudier les flux pulmonaires. La morphologie du flux antérograde est particulière en cas d'élévation de la PAP, avec aspect de crochetage de la portion descendante du flux, allongement du temps de pré éjection pulmonaire (intervalle entre le début de l'onde Q et le début du flux pulmonaire) au-delà de 90 ms, pic précoce avec raccourcissement du temps d'accélération pulmonaire (délai entre le début du flux et son pic de vélocité) en deçà de 100 ms.

À partir du flux d'insuffisance pulmonaire, on peut mesurer les gradients protodiastolique et télé diastolique qui permettent respectivement d'estimer la PAP moyenne et la PAP diastolique ; la PAP systolique se dérive ensuite par la formule suivante : $\text{PAP systolique} = 3 \text{ PAP moyenne} - 2 \text{ PAP diastolique}$.

❖ Estimation de la pression de l'oreillette droite

Celle-ci se fait généralement à partir du diamètre de la veine cave inférieure et de l'amplitude de ses variations respiratoires.

Tout comme au niveau des cavités gauches, le doppler tissulaire permet lui aussi une approche de la POD.

❖ Estimation des résistances vasculaires pulmonaires

Les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) sont calculées en hémodynamique par le produit du gradient de pression entre entrée et sortie du circuit pulmonaire sur le débit pulmonaire ($\text{RVP} = [\text{PAPM} - \text{POG}] / \text{Qc}$ en unités Woods). Considérant que la vitesse maximale de la fuite tricuspide (Vmax IT) est liée à la différence de pression, et que l'intégral temps vélocité (ITV pulm) du flux pulmonaire antérograde est lié au débit cardiaque, Une valeur de ce rapport supérieure à 0,2 permet de déterminer une élévation des RVP au-delà de deux unités Wood avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 81 % ¹⁷³.

❖ Estimation de l'index cardiaque

Une diminution progressive de l'index cardiaque (IC) chez un patient dont la PAP est à un niveau stable témoigne d'un mauvais pronostic. L'un des mécanismes de la chute de l'index cardiaque est l'altération du remplissage ventriculaire gauche secondaire à l'inversion de la courbure du septum inter ventriculaire et à la diminution des temps de remplissage. L'étude de la morphologie du flux mitral fait bien évidemment partie intégrante de l'examen échographique systématique chez ces patients.

❖ Appréciation de la fonction ventriculaire droite

L'évaluation de la fonction systolique du ventricule droit se fait par la mesure d'un des paramètres suivant :

La fraction de raccourcissement de surface.

Le pic de l'onde S tricuspide

TAPSE.

L'indice de performance myocardique.

a. La fraction de raccourcissement de surface (FR)

La mesure de la surface du VD en telesystole et en telediastole se fait en bidimensionnel. $FAC = (STDVD - STSVD) / STDVD \times 100$

Dysfonction VD si $FAC < 35\%$.

b. Vitesse de l'onde S de l'anneau tricuspide :

L'étude en doppler tissulaire (DTI) du mouvement systolique de l'anneau tricuspide semble bien refléter la fonction globale du VD. On peut mesurer soit sa vitesse maximale, soit son intégral temps vitesse (qui évalue alors l'amplitude de déplacement de cet anneau) ¹⁷⁴. Ainsi, Meluzin constate qu'une vitesse maximale de l'onde S inférieure à 11,5 cm/s au niveau de la partie externe de l'anneau tricuspide est en faveur d'une fraction d'éjection ventriculaire droite inférieure à 45 % avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 85 % ¹⁷⁵. Une formule d'estimation de la FEVD à partir de l'intégrale temps vitesse de l'onde S enregistrée au niveau du septum basal (FEVD estimée = $0,207 \times \text{ITV S septum} - 0,0442$), a montré une excellente corrélation avec la FEVD mesurée par thermo dilution ($r = 0,8$). Un pic de l'onde S $< 10\text{cm/s}$ est en faveur d'une dysfonction ventriculaire droite.

c. Excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE)

L'amplitude de l'excursion systolique de l'anneau tricuspide dans sa portion latérale est un paramètre très simple à mesurer, que ce soit en TM, ou au doppler tissulaire. Sa valeur normale est de l'ordre de 16 à 25 mm, cet indice a une bonne corrélation avec différentes méthodes d'évaluation de la FEVD ¹⁷⁶.

Le TAPSE a également une valeur pronostique.

Un TAPSE $< 16\text{mm}$ ou 18mm est en faveur d'une dysfonction ventriculaire droite.

d. L'indice de performance myocardique

Cet indice peut être calculé à partir du doppler tissulaire ¹⁷⁷, ou en doppler pulsé. C'est un marqueur de la fonction ventriculaire globale, à la fois systolique et diastolique au niveau des deux ventricules ¹⁷⁸.

Il se calcule comme la somme (TCO) des temps de contraction, le temps d'éjection (ET) et de relaxation iso volumiques rapportée au temps d'éjection. Indice de Tei = $(TCO - ET) / ET$

Le temps de relaxation iso volumique et le temps de contraction s'allongent en cas d'HTAP, avec diminution concomitante du temps d'éjection et de la durée du remplissage ventriculaire. Il s'avère être un facteur pronostique indépendant dans l'HTAP. On parle de dysfonction

ventriculaire droite si cet indice est <0.4 en Doppler pulsé, ou < 0.55 en Doppler tissulaire.

8.1.4 Le cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit (KT) demeure l'examen de référence pour l'évaluation de l'hémodynamique pulmonaire. Il permet non seulement de confirmer le diagnostic de l'hypertension pulmonaire, mais également d'en déterminer le type, la sévérité, le caractère vasoréactif et la prise en charge thérapeutique. Lorsqu'il est pratiqué par une équipe expérimentée, les risques associés au cathétérisme cardiaque droit sont minimales ; hospitalisation ou décès dans 0,3 et 0,06% des cas respectivement¹⁷⁹.

Une attention particulière doit toutefois être portée aux risques de réaction vagale, d'arythmie et de rupture d'artère pulmonaire, particulièrement chez les jeunes patients et les patients avec HTP sévère.

Le diagnostic de l'HTAP est retenu lorsque la pression artérielle pulmonaire moyenne est supérieure à 25 mm Hg. Il est réalisé également une mesure de la pression capillaire. Lorsque celle-ci est inférieure à 15 mmHg en présence d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire (gradient PAPd-PAPO > 10 mmHg), cela signe la présence d'une hypertension pulmonaire pré capillaire. Cette mesure peut être affinée par la perfusion d'un soluté de remplissage permettant de démasquer une dysfonction gauche diastolique isolée. Cet examen permet aussi d'évaluer la gravité de l'HTAP par la mesure de la pression auriculaire droite, l'index cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires et la saturation en oxygène du sang veineux mêlé¹⁸⁰⁻¹⁸³.

On peut également effectuer des tests de vasodilatations au monoxyde d'azote (NO) inhalé, ou encore à la Prostacycline par voie intraveineuse apportant une valeur prédictive thérapeutique si la PAP moyenne diminue d'au moins 10mmHg et passe en dessous du seuil de 40 mm Hg avec un index cardiaque normal ou élevé ; alors le patient est dit « répondeur »¹⁸⁴. Cette bonne réponse traduit l'efficacité des inhibiteurs calciques administrés au long cours per os. Malheureusement ce test a peu d'intérêt chez les patients qui ont une HTAP associée aux connectivites puisque les répondeurs sont extrêmement rares (1%).

9. Les examens complémentaires

9.1 Les explorations fonctionnelles respiratoires

9.1.1 Etude des volumes et des débits respiratoires

En l'absence de fibrose pulmonaire significative, la capacité pulmonaire totale est supérieure à 80 % de la théorique.

Les données spirométriques du registre américain qui a évalué une cohorte de patients atteints d'HTAPi sévère a montré une légère diminution de la capacité vitale forcée(CVF), du VEMS et de la capacité pulmonaire totale, il existe donc un trouble ventilatoire restrictif souvent modéré¹⁸⁵. Une altération de la CVF, et de la CPT est surtout retrouvée au cours des HTP associée aux pneumopathies infiltrative diffuses¹⁸⁶.

9.1.2 Les gaz du sang

Les gaz du sang sont longtemps normaux. Cependant, un effet shunt avec une valeur de la $PaCO_2 + PaO_2 < 120$ mm Hg est observé assez précocement. Une hypoxémie profonde doit faire évoquer un foramen ovale perméable, une pneumopathie infiltrante associée, une maladie veino-occlusive, voire une maladie thromboembolique associée¹⁸⁷.

9.1.3 Transfert pulmonaire des gaz

On peut mesurer le transfert alvéolo-capillaire de certains gaz (CO en particulier). Le facteur de transfert est appelé TL ou DL. On parle alors indifféremment de TLCO ou de DLCO .La capacité de diffusion consiste à mesurer le transfert alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone(DLCO). La technique est simple ; on fait inhaler une quantité connue de CO, de réaliser une apnée de 10 secondes, puis d'expirer. En retranchant la partie qui est expirée après l'apnée de la quantité totale de CO, on connaît la quantité qui a diffusé. (annexe11)

Le transfert du CO explore le système respiratoire dans sa globalité (ventilation, diffusion, circulation, hémoglobine). Le transfert du CO dépend donc du volume alvéolaire (VA) disponible pour sa diffusion. Ceci conduit à utiliser également le rapport DLCO/VA ou KCO (coefficient de transfert du CO).

Une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone rapportée au volume alvéolaire, en l'absence de pathologie interstitielle pulmonaire semble avoir une valeur prédictive dans la survenue de l'HTAP au cours de la sclérodémie¹⁸⁸. Il est donc admis que les patients ayant une DLCO basse isolée sans réduction significative des volumes

pulmonaires (capacité vitale forcée > 75 %) sont suspects d'HTAP ou de développer à court terme une HTAP. Une diminution de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) inférieure à 55 % de la théorique avec normalité des volumes pulmonaires est très suggestive d'HTAP. De même que, les patients ayant un rapport capacité vitale forcée/ DLCO > 1,8 sont suspects d'HTAP. La DLCO peut même être fortement altérée quatre à cinq ans avant le diagnostic d'HTAP alors que la PAP systolique évaluée en échographie apparaît encore normale. Une DLCO inférieure à 60 % avec des volumes pulmonaires normaux en l'absence de pneumopathie infiltrante justifie la réalisation d'un dépistage d'HTAP par échocardiographie et cathétérisme cardiaque droit au moindre doute.

Dans l'étude française, une DLCO inférieure à 60 % a été retrouvée chez 72% de patients sclérodermiques. La diminution de la DLCO n'est donc pas toujours constante aux stades précoces ou modérés de l'HTAP.

La DLCO est un bon outil de dépistage de l'HTAP, pour la pratique on considère comme pathologique toute valeur de DLCO < 70% de la valeur théorique.

Plusieurs études ont été réalisées pour confirmer le rôle de la DLCO dans le dépistage de l'HTAP, et son caractère péjoratif pour le pronostic. L'étude Reveal a retrouvé que la DLCO est toujours altérée au cours de l'HTAP-connectivite, mais celle-ci a été significativement plus basse dans le groupe de ScS-HTAP avec une valeur moyenne de $41,2 \% \pm 16,3 \%$ prédite, contre $53,3 \% \pm 19,5 \%$ prédite pour les patients avec LES-HTAP ($P < 0,001$), $52,0 \% \pm 19,6 \%$ prédite pour les patients avec CM-HTAP ($P = 0,0005$), et $49,8 \% \pm 13,8 \%$ chez les patients atteints de PR-HTAP ($P = 0,3$). Le ratio de la CVF/DLCO était plus élevé dans le groupe ScS-HTAP comparé avec les autres connectivites ($2,0 \pm 0,9$ vs $1,8 \pm 0,8$, $P = 0,2$). Il existe même une corrélation entre la DLCO et les paramètres hémodynamiques¹⁸⁹. (REVEAL)

9.1.4 Le test de marche de 6 minutes

Le test de marche de 6 minutes est un test simple dont l'objectif principal est d'évaluer la capacité d'effort d'un patient en mesurant la distance qu'il parcourt pendant 6 minutes¹⁹⁰. Les conditions de réalisation de ce test sont standardisées afin de garantir un résultat reproductible et de permettre de suivre l'effet d'une intervention thérapeutique lors de tests successifs. Il ne constitue pas, à proprement parler, un test d'évaluation de la dyspnée mais celle-ci peut être mesurée en fin de test notamment par la présentation de l'échelle de Borg. Les résultats du TM6 doivent toujours être interprétés dans le contexte clinique¹⁹¹.

Dans l'HTAP idiopathique, le TM6 corrèle avec la classe fonctionnelle NYHA. Il représente un facteur prédictif indépendant de survie et donc un critère de jugement principal recommandé par les agences américaines et européennes. Au cours de la sclérodermie systémique, le test de marche de six minutes est utilisé dans l'évaluation des patients sous traitement. Ce test manque de pertinence, du fait de la présence de nombreuses comorbidités (respiratoires, articulaires.). Il semble donc nécessaire de compléter les études de validation de ce test dans l'HTAP associé au connectivites avant de s'en servir comme outil d'évaluation.

Trois études proposent des valeurs de référence pour la distance de marche de 6 minutes. Les formules de prédiction tiennent compte du sexe, de l'âge, du poids et de la taille.

Dans une étude portant sur 2 281 sujets sains, la distance de marche de 6 minutes est en moyenne de 367 m (249-479) chez les femmes, et 400 m (280-532) chez les hommes¹⁹². Dans une autre étude de 51 sujets sains, la distance de marche de 6 minutes est plus élevée en moyenne : 631 ± 93 m chez les hommes, 84 m de moins chez les femmes¹⁹³.

Et enfin, dans une étude portant sur 117 hommes et 173 femmes, les distances médianes de marche de 6 minutes sont respectivement de 576 et 494 m¹⁹⁴.

Dans une revue systématique de la littérature, les auteurs ont conclu que les patients ScS-HTAP marchent moins que les ScS-sans HTAP. Les distances parcourues par les patients sont comme suit :

283m (256 - 310) : ScS- HTAP

430m (402- 458) : ScS-sans HTAP

420 m (325 -515) : ScS sans PID

388m (362- 415) : ScS-PID

Ce test aura plus de valeur s'il est réalisé pour tous les patients sclérodermiques au moment du diagnostic et tout au long du suivi pour avoir une valeur de référence individuelle, qui servira pour le suivi thérapeutique en cas d'installation d'une HTAP. Les dernières recommandations de l'ERS/ESC préconisent des valeurs et des objectifs du TM6 ajustés pour chaque malade.

9.2 Imagerie médicale

9.2.1 La résonnance magnétique cardiaque

L'utilisation de l'IRM dans la pratique clinique et l'évaluation des maladies cardiovasculaire est largement validée. De plus, elle peut faire partie des examens de dépistage avec une spécificité de 59% et une sensibilité à

73%. L'IRM cardiovasculaire fournit des informations morphologiques et fonctionnelles, elle permet également de suivre en temps réel la morphologie cardiaque et la contractilité du myocarde au cours du cycle cardiaque. Elle permet de quantifier la vitesse et le débit à travers un vaisseau et calculer ainsi le débit systémique. On peut également mesurer le débit dans chacune des artères pulmonaires (droite et gauche) et calculer la répartition.

Au cours de l'hypertension pulmonaire l'IRM permet une visualisation intégrale de la structure et de la fonction du ventricule droit ainsi que de sa perfusion myocardique.

La mesure du débit pulmonaire est fiable, reproductible et précise. L'IRM permet une mesure simultanée des débits aortiques et pulmonaires ainsi que des volumes d'éjection. Il est donc possible par le rapport Q_s/Q_p de mettre en évidence un shunt intracardiaque, fréquent dans l'hypertension pulmonaire par ouverture du foramen ovale ou dans les cardiopathies congénitales¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

9.2.2 Le scanner thoracique haute résolution et angioscanner spiralé

Le scanner haute résolution permet de faire le diagnostic de pneumopathie interstitielle et d'emphysème, pouvant être à l'origine d'une hypertension pulmonaire.

Cet examen permet également de faire le diagnostic de maladie veino-occlusive qui peut se voir au cours de la sclérodermie systémique, qui se traduit par l'existence d'œdème interstitiel, des opacités en verre dépoli, un épaississement des septas inter lobulaires, des adénopathies et épanchements pleuraux.

L'angioscanner spiralé recherche la présence de thrombus organisés et de defects excentrés dans l'artère pulmonaire et d'aspect en mosaïque du parenchyme pulmonaire évocateur de l'hypertension pulmonaire post-embolique qu'on peut rencontrer au cours de l'HTAP associée au LES.

9.2.3 La scintigraphie de ventilation- perfusion

Une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion doit être réalisée dans tout bilan d'hypertension pulmonaire afin de ne pas méconnaître la possibilité d'un cœur pulmonaire chronique post embolique. On constate dans ce cas d'importants defects perfusionnels segmentaires contrastant avec une ventilation normale. Cet examen est extrêmement sensible et sa normalité permet pratiquement d'exclure la possibilité d'une maladie thromboembolique veineuse chronique

9.3 Les examens biochimiques

Des marqueurs biochimiques ont émergé ces dernières années en tant qu'outil non invasif pour l'évaluation et la surveillance du dysfonctionnement ventriculaire gauche des patients présentant une HTAP.

9.3.1 Brain natriuretic peptide et NT-pro-BNP

Le BNP est un petit peptide (32 acides aminés) synthétisé et sécrété principalement par les cardiomyocytes, en réponse à un étirement. Dans la circulation, le BNP est séparé du fragment N-terminal de la pro hormone, appelé NT-pro-BNP, ce dernier étant biologiquement inactif. La quantification du NT-pro-BNP a été choisie comme biomarqueur de l'insuffisance cardiaque, plus stable, de demi-vie plus longue que le BNP plasmatique¹⁹⁸. Les concentrations plasmatiques sont élevées de façon non spécifique dans l'insuffisance cardiaque gauche ou droite. Actuellement l'ensemble des auteurs et des experts de l'HTP recommandent le dosage du BNP ou du N-T pro BNP chez les patients suspectés d'HTAP, au moment du diagnostic et au cours du suivi thérapeutique. Le N-T pro BNP est un facteur prédictif d'HTAP qui doit faire partie du bilan de surveillance de tous les patients atteints de sclérodermie systémique¹⁹⁹.

Les concentrations de BNP et du NT-pro BNP sont corrélées à la symptomatologie, à l'hémodynamique ventriculaire droite, et à l'évolution sous thérapeutiques ciblées. La quantification du BNP plasmatique apporte une valeur pronostique indépendamment des données fonctionnelles et hémodynamiques^{200,201}.

Leurs concentrations sont également corrélées aux données hémodynamiques et apportent la même valeur pronostique²⁰².

Dans une étude comparant les taux du BNP chez les patients avec une HTAP-connectivite, a relevé des taux plus élevés chez les patients présentant une sclérodermie systémique compliquée d'HTAP avec une valeur moyenne de 552.2 ± 977.8 pg/ml. Les valeurs retrouvées chez les autres patients sont de $263.8 \pm 338,8$ pg/ml chez les patients atteints de lupus-HTAP ($P = 0.004$), $268,5 \pm 342,6$ pg/ml chez les patients atteints de connectivite mixte-HTAP ($P = 0.06$), et $181,6 \pm 220,5$ pg/ml chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde-HTAP ($P = 0.3$). Des résultats similaires ont été observés pour le NT-pro BNP. Nagaya et al²⁰³. A montré qu'une valeur médiane de BNP (150 pg/ml) permet de distinguer des patients avec un bon et mauvais pronostic. La mesure du BNP répété après 3 mois de thérapie ciblée a mis en évidence une diminution du taux

du BNP dans le sérum des patients toujours en vie alors que le taux du BNP est resté élevé pour les patients décédés malgré le traitement. Dans un essai impliquant 68 patients avec une HTP associés à la sclérodermie, un taux de NT-pro BNP au-dessous de 553 pg/ml a été lié à un meilleur pronostic à six mois avec une survie d'une année.

Un cut-off du NT-pro-BNP à 1400 pg/ml était prédictif d'une HTAP grave à trois ans chez 55 patients, un taux en dessous de 1400 pg/ml semble en particulier utile pour l'identification des patients présentant un bon pronostic, qui ne nécessite pas une l'escalade thérapeutique.

La détermination des valeurs seuils est complexe. En effet, les valeurs du BNP et du NT-pro BNP sont influencées par le sexe et l'âge et les tests disponibles fournissent d'ailleurs les valeurs normales par tranche d'âge en fonction du sexe.

Thakkar et al.²⁰⁴ ont retenu comme cut-off un taux du NT-proBNP supérieure à 210pg/ml, dans une étude comparant les taux du NT pro BNP entre 4 groupes de patients repartis en groupe 1 qui présente une HTAP-ScS confirmée au KT droit, le groupe 2 constitué de patients sclérodermiques à risque d'HTAP, le groupe3 de patient atteints de PID, et le groupe contrôle.

L'analyse des données retrouve un taux très élevés du NT-pro BNP à 1817 ± 2367 dans le groupe HTAP vs 277 ± 242 pg/ml dans le groupe à risque. Par contre les taux étaient plus faibles dans le groupe PID à $133 \pm 86,6$ ng/ml vs $72,1 \pm 37,8$ ng/ml dans le groupe contrôle. Toutefois, les données du registre REVEAL (parmi les 2716 patients, les valeurs de BNP ou de NT-pro BNP étant disponibles pour 1548 patients) montrent qu'en analyse multivariée, lorsque les concentrations de BNP sont inférieures à 50 pg/ml (300 pour le NT-proBNP), le risque relatif de mortalité est de 0,5. Inversement, pour des valeurs supérieures à 180 pg/ml (1500 pour le NT-proBNP), le risque relatif est de 1,97.

9.3.2 La troponine T

La troponine T est une protéine présente dans le muscle cardiaque et squelettique, elle n'est pas détectable chez un sujet normal, sa concentration augmente en cas de lésion des cardiomyocytes. Bien qu'il s'agisse d'un marqueur de nécrose myocardique principalement utilisé pour le diagnostic et le pronostic des syndromes coronariens aigus, son augmentation est également le témoin de lésions ventriculaires droites dans le cadre de pathologies pulmonaires aiguës^{205, 206}.

La troponine T cardiaque est un marqueur de mortalité indépendant des données du test de marche et de résistances pulmonaires lorsqu'elle est détectable dans une population avec HTAP. Elle est détectable chez 13 à 20% des patients atteints d'HTAP²⁰⁷.

En utilisant un dosage ultrasensible de troponine I cardiaque, Heresi et al. ont détecté la troponine I cardiaque dans 25% des cas dans le groupe de patients présentant une HTAP du, contre 6,5% pour un dosage de troponine cardiaque classique T²⁰⁸.

La présence d'une troponine I détectable était associée à un risque relatif de 4,7 de décès lié à une insuffisance ventriculaire droite ou à une transplantation, et de 3,2 de mortalité toutes causes confondues²⁰⁹.

En synthèse, il est raisonnable de conclure que les patients atteints d'HTAP présentant une troponine sérique détectable, que ce soit T ou I, sont à risque accru de décès, et que l'utilisation de tests plus sensibles nous aidera à identifier plus de patients à risque.

9.3.3 L'Endothéline

L'endothéline-1 (ET-1) est un des médiateurs d'origine endothéliale dont les concentrations sont élevées dans le plasma ou les tissus de patients présentant une HTAP²¹⁰.

Dans une étude française incluant Soixante-trois patients sclérodermique associée à une HTAP confirmée par un cathétérisme cardiaque droit, les taux plasmatiques d'ET étaient plus élevés chez les patients sclérodermique que chez les témoins, mais la différence n'était pas significative ($3,72 \pm 1,13$ vs $3,40 \pm 0,71$ p mol/l, $p = 0,27$). Par contre les taux plasmatiques d'ET étaient plus élevés chez les patients présentant une HTAP-ScS que chez ceux sans HTAP ($4,28 \pm 0,65$ vs $3,62 \pm 1,07$ pmol/l, $p = 0,04$). L'ET était plus élevés chez les patients ayant des anticorps anticentromères ($3,96 \pm 1,11$ vs $3,19 \pm 1,12$ pmol/l, $p = 0,03$). Or, Il n'y avait pas de différence entre les types limités et diffus de sclérodermie systémique.

Il existait une corrélation linéaire positive entre les taux plasmatiques d'ET et la pression artérielle pulmonaire systolique ($r = 0,34$, $p = 0,01$). Une courbe ROC attribuait à la valeur seuil de 4,1 pmol/l d'ET la meilleure capacité à discriminer les patients présentant une HTAP avec une sensibilité de 85,7 % et une spécificité de 66 %.

D'autres auteurs ont démontré une élévation significative de l'ET chez les patients sclérodermique comparés à des témoins sains.

En revanche, Vancheeswaran et al²¹¹.ne montraient une élévation significative de l'ET par rapport à des sujets sains que dans le sous-groupe de patients ayant la forme diffuse sclérodermie.

10. Suivi et évaluation de la sévérité

L'évaluation de la sévérité de la maladie est appréciée sur des paramètres clinique mais également échographique et hémodynamique (Annexe 12).

10.1 Clinique

L'évaluation clinique est un élément clé dans le suivi des malades. Elle a aussi un rôle primordial dans le choix thérapeutique initial, et l'appréciation de l'efficacité des traitements. A chaque consultation on doit rechercher des modifications de la capacité à l'effort, l'existence de douleurs thoraciques, d'hémoptygies ou de syncopes. L'observance thérapeutique est également un élément de surveillance.

L'examen physique doit rechercher une cyanose, une turgescence des jugulaires une ascite, un épanchement pleural, une tachycardie avec prise de la pression artérielle.

La classe fonctionnelle de l'OMS, malgré sa variabilité inter observationnel, reste un important facteur prédictif de la survie, aussi bien au moment du diagnostic qu'au cours du suivi. Une aggravation de la classe fonctionnelle est un indicateur de la progression de la maladie ²¹²⁻²¹⁴.

10.2 Para clinique

L'échocardiographie est un important outil de suivi. Contrairement à certaines idées reçues, l'estimation de la PAPs au repos ne constitue pas un élément pronostique et n'est pas pertinentes pour la décision thérapeutique. Une augmentation de la PAPs ne marque pas nécessairement la progression de la maladie et une diminution de la PAPs ne signale pas nécessairement une amélioration. Une approche globale échocardiographique passe par l'évaluation de la taille des cavités cardiaques, particulièrement de la surface de l'oreillette droite et du ventricule droit, l'importance de la régurgitation tricuspide, l'indice d'excentricité du ventricule gauche et de la contractilité du ventricule droit, ce qui peut être déterminé par plusieurs variables²¹⁵⁻²¹⁹.

L'échocardiographie tridimensionnelle peut donner une meilleure estimation que l'évaluation standard en bidimensionnel, mais une sous-estimation des volumes et des fractions d'éjection ont été signalées²²⁰.

Compte tenu de la géométrie complexe du VD, aucune méthode seule n'est suffisante pour décrire la fonction ventriculaire droite. L'échocardiographie d'effort fournit des informations supplémentaires sur la fonction VD. Ainsi une augmentation marquée de la PAPs (>30 mmHg) au cours de l'exercice reflète une bonne fonction VD ²²¹.

L'imagerie par résonance magnétique est plus précise pour l'évaluation de la morphologie du VD que l'échocardiographie et permet également de mesurer le volume systolique et le débit cardiaque. Un certain nombre de marqueurs pronostic à l'IRM ont été identifiés, comme l'augmentation de la taille du VD, diminution du volume de VG, et la diminution de la fraction d'éjection VD. On a prouvé que le suivi IRM peut être utile dans la surveillance à long terme des HTAP en identifiant l'altération de la fonction VD avant l'apparition de signes cliniques ^{222, 223}.

Le cathétérisme cardiaque droit donne d'importants éléments pronostiques au moment du diagnostic et au cours du suivi. La pression de l'oreillette droite, l'index cardiaque (IC) et la saturation veineuse mixte en oxygène (SvO₂) sont les indicateurs les plus fiables de la fonction ventriculaire droite et du pronostic. Alors que la PAPm n'a pas d'importance pour le pronostic (sauf pour les répondeurs aux inhibiteurs calciques) ²²⁴.

Les stratégies de suivi des patients par le cathétérisme cardiaque droit varient d'un centre à un autre, la majorité des auteurs préfèrent un suivi avec des examens non invasifs. Rien ne prouve qu'une approche impliquant la réalisation fréquente du KT soit associée à de meilleurs résultats qu'une stratégie de suivi non invasif. Cependant, il y a un consensus parmi les experts proposant la réalisation d'un KT à chaque fois qu'une modification thérapeutique est envisagée, et lorsqu'une transplantation est envisagée.

La capacité à l'exercice est estimée par le test de marche de 6 minutes qui constitue un bon indicateur pronostique, mais il n'y a pas de seuil unique applicable pour tous les patients ²²⁵⁻²²⁷. En outre, certaines études suggèrent que la mesure de la saturation périphérique en O₂ et de la fréquence cardiaque améliore la pertinence pronostique de ce test mais ces éléments nécessitent confirmation. L'épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX) qui est une technique non invasive qui peut évaluer la capacité anaérobie, déterminer le niveau d'exercice sous maximale supportable par le patient, et mesurer la qualité des échanges gazeux.

L'intolérance à l'exercice est définie comme l'incapacité à réaliser complètement un effort qu'un sujet normal trouve parfaitement tolérable. L'EFX mesure, grâce à une analyse cycle à cycle des gaz inspirés et expirés, le débit de consommation d'oxygène (VO₂) le débit de production

de CO₂(VO₂) ainsi que la ventilation minute (VE) au repos et tout au long de l'exercice ^{228,229}.

L'EFX peut quantifier de manière non invasive, objective et précise la limitation de la capacité fonctionnelle à l'effort, donner des indications quant au pronostic de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement. On peut considérer une consommation maximale en oxygène inférieure à 10,4 ml d'O₂ kg/min, ou une baisse de la pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg comme des facteurs de mauvais pronostic.

Les marqueurs biochimiques (BNP et NT-pro BNP) restent les seuls biomarqueurs qui sont largement utilisés dans la pratique quotidienne, dans les centres de référence et dans les essais cliniques.

11. Pronostic

Les données du registre REVEAL ont montré un taux de survie à 3 ans de 57 % en cas d'HTAP associée aux connectivites, (les patients atteints de ScS représentant environ les deux tiers de la cohorte) et à 5 ans de 44 %. La mortalité au cours de l'HTAP associée à la sclérodermie systémique est plus élevée que l'HTAP associée aux autres connectivites. Les taux de survie à trois ans chez les patients atteints d'HTAP au cours de la sclérodermie systémique précédemment et nouvellement diagnostiqués est respectivement de 61,4 % et 51,2 %¹³⁸, les facteurs prédictifs de mortalités dans ce registre sont ; le sexe masculin, l'âge avancé (plus de 60ans), une diminution de la pression artérielle systolique (inférieure à 110mmHg), ainsi qu'un TM6 inférieur à 165 mètres, une pression de l'oreillette droite >20 mmHg, et des RVP> 32 u wood. Dans une autre étude, des taux de survie sont respectivement de 3 et 5 ans de 63 % et 43 %.²³⁰ Les mêmes résultats ont été retrouvés dans une récente méta-analyse où le taux de survie à 3 ans des patients sclérodermique avec HTAP est de 56%.²³¹ Par ailleurs, dans une cohorte française, la survie à trois ans des patients lupique avec HTAP est de 89,4 %, le même résultat a été retrouvé par le groupe d'étude anglais (85 % à 5 ans). Les facteurs de risque de mortalité retrouvée dans cette étude sont une atteinte rénale et des RVP élevées. La maladie rénale est communément reconnue comme un indicateur important d'un mauvais pronostic chez les patients lupiques, la diminution de la survie à 10 ans au cours du lupus systémique est de 85 à 75 % en dehors d'une HTAP associée.

Deux études, une chinoise ²³² et une autre anglaise ont retrouvées les mêmes résultats quant au rôle des anticorps anti U1RNP au cours de l'HTAP associée au lupus systémique. La présence de ces anticorps semble être un facteur protecteur²³³.

Au cours du syndrome de Sharp associé à l'HTAP, le taux de survie est de 100 % à 5 ans. Ce résultat doit être interprété avec prudence, car seulement 10 patients ont été inclus dans l'étude. Toutefois, il confirme que le pronostic de l'HTAP associées à la connectivite mixte peut être meilleur que celui de l'HTAP associée à la sclérodermie systémique.

Dans cette population, Chung et al a retrouvé une survie à 1 an de 88%, alors la survie à 3 ans est de 63% pour Condcliffe et al.

12. Forme particulière d'hypertension pulmonaire

12.1 hypertension pulmonaire secondaire à la PID au cours de la sclérodermie systémique

La PID est une des atteintes viscérales les plus fréquentes de la sclérodermie systémique, qui touche beaucoup plus souvent les patients présentant la forme diffuse de la maladie. Sa prévalence varie selon les séries et les méthodes utilisées pour le diagnostic. Peu d'études ont été réalisées dans cette forme d'HTP associée à la sclérodermie systémique. Chang et al a retrouvé une prévalence de 19,2%(119/619)^{234,235}

La PID est la première cause de mortalité, représentant 33% des décès liés à la ScS et 16% de la mortalité globale ²³⁶. Dans les formes sévères, elle diminue à 38% la survie à 10 ans²³⁷.

12.1.1 Aspect Clinique :

La PID touche environ 40% des patients, mais des séries autopsique ont retrouvé jusqu'à 80 à 100% d'atteinte du parenchyme pulmonaire. Les formes sévères peuvent toucher jusqu'à 16% des patients présentant une forme diffuse de sclérodermie systémique²³⁸.

Les pneumopathies infiltrante diffuses observées au cours de la sclérodermie systémique peuvent être individualisées sur la base de données histopathologiques en :

- _ Pneumopathie interstitielle commune ou usuelle ;
- _ Pneumopathie interstitielle non spécifique ;
- _ Dommage alvéolaire diffus ;
- _ Pneumopathie organisée ;
- _ Pneumopathie interstitielle lymphoïde.

La pneumopathie interstitielle non-spécifique (Non specific Interstitial Pneumonia, NSIP) est la forme la plus fréquemment rencontrée dans la ScS, devant la pneumopathie interstitielle commune (Usual Interstitial Pneumonia, UIP), dans une série de biopsies pulmonaires sur 80 patients, leurs fréquences respectives étaient de 77,5% et 7,5% ²³⁹.

Beaucoup plus rarement des dommages alvéolaires diffus (Diffuse Alveolar Damage, DAD) et des pneumopathies organisées (Organizing Pneumonia, OP) peuvent être retrouvés²⁴⁰. Dans leur série de 80 patients, Bouros *et al.* n'ont pas montré de relation entre le type d'atteinte histologique et le pronostic ²⁴¹

L'hypertension pulmonaire associée à la PID appartient au groupe 3 de la classification des HTP. Elle peut survenir à n'importe quel stade de la PID.

La symptomatologie clinique n'est pas spécifique, la dyspnée d'effort est le maître symptôme, ainsi qu'une toux sèche, et une asthénie importante. L'examen physique peut retrouver des râles crépitant « velcro » des bases à l'auscultation pulmonaires, qui peuvent être présents avant l'apparition des signes fonctionnels. Des signes d'insuffisance cardiaque droite pouvant évoquer une hypertension pulmonaire à un stade avancé.

Les mécanismes impliqués dans cette forme d'HTP sont soit une hypoxie alvéolaire, conséquence d'un apport insuffisant en oxygène, soit une vasoconstriction hypoxique, mécanisme réflexe dans les maladies respiratoires chroniques obstructives ou restrictives. Une HTP peut compliquer l'évolution de quasiment toutes les formes de PID ²⁴². L'HTP survenant au cours de la sclérodermie systémique avec PID a fait l'objet de peu d'études. Dans une étude récente la prévalence de l'HTP associée à la sclérodermie systémique était de (17,9 %) 12/67 chez des patients sans PID vs 24/110 (21,8 %) avec pneumopathie interstitielle (p non significatif) La prévalence de l'HTP ne diffère pas entre les patients avec une atteinte limitée et atteinte diffuses. La PaO₂ basse est l'unique facteur indépendant significativement associé l'HTP, quelle que soit l'étendue de la fibrose²⁴³.

Il est à noter que ces patients sont habituellement exclus des essais thérapeutiques de l'HTAP, et le bénéfice du traitement spécifique de l'HTAP n'est pas démontré²⁴⁴.

12.1.2 Aspect para clinique

❖ Immunologie

Les anticorps antitopoisomérase I (anti-Scl 70) sont retrouvés chez 20 à 40% des patients, notamment dans les formes cutanées diffuses²⁴⁵

❖ Explorations fonctionnelles respiratoires

Elles permettent de mesurer les débits et volumes pulmonaires ainsi que la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO).

La PID peut se manifester par un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire (diminution de la DLCO) qui est souvent le signe le plus précoce²⁴⁶ ou un trouble ventilatoire restrictif. Une diminution précoce de la CVF est associée à un risque de progression rapide de la PID^{247,248} et à une mortalité plus élevée. Une diminution de la DLCO est un marqueur de sévérité de la PID et est également associée à une mortalité plus élevée²⁴⁹. Toutefois une diminution isolée de la DLCO n'est pas spécifique de la PID et peut être liée à une hypertension pulmonaire.

Le test de marche de 6 minutes avec monitoring de la saturation artérielle en oxygène et évaluation de la dyspnée, dont l'utilité a été démontrée dans le cadre de l'hypertension artérielle idiopathique, fait aujourd'hui partie des examens d'évaluation et de suivi des patients atteints de sclérodermie. Cependant, de nombreux facteurs confondants limitent sa spécificité, comme les atteintes articulaires et/ou musculaires qui sont fréquemment présentes au cours de la sclérodermie systémique^{250,251}. Son interprétation doit donc être prudente dans ce contexte.

❖ Scanner thoracique haute résolution

Le scanner thoracique haute résolution est beaucoup plus sensible que la radiographie du thorax. Schurawitzki *et al.*²⁵² ont retrouvé des signes d'atteinte interstitielle chez 91% des patients atteints de ScS alors que seuls 31% avaient des anomalies à la radiographie standard.

Au stade précoce de la PID, des micronodules, des opacités en verre dépoli sont observés, avec une prédominance aux segments postérieurs des lobes inférieurs. Dans les formes plus évoluées apparaissent des opacités en rayon de miel et des bronchectasies par traction.

Il est probable que les opacités en verre dépoli soient les premiers signes de fibrose pulmonaire.

12.1.3 Classification de l'HTP secondaire a la PID

On a longtemps considéré l'HTP des PID peu sévère, et le terme d'HTAP disproportionnée était consacré aux HTP sévère avec des PAPm supérieures à 35–40 mmHg.

Certains auteurs ont employé les termes d'hypertension artérielle pulmonaire « disproportionnée » pour décrire ce phénomène mal compris au niveau physiopathologique et permettre ainsi de la distinguer de l'HTP et de l'hypertension artérielle idiopathique.

Néanmoins, le terme disproportionné a été abandonné lors du dernier congrès de l'HTAP de NICE, il existe maintenant une classification des HTP associées aux PID, qui distingue trois groupe en fonction de la PAPm mesurée en hémodynamique artérielle pulmonaire, on distingue trois groupes de patients avec des maladies respiratoires chroniques :

- (i) patients sans HTP (PAPm < 25 mmHg),
- (ii) patients avec une HTP (PAPm > 25 mmHg),
- (iii) et patients avec une HTP sévère (PAPm > 35 mmHg ou PAPm > 25 mm Hg et Index Cardiaque < 2 l/min/m²).

Concernant l'HTP, Les patients ayant une HTP sévère sont peu nombreux. Il existe peu de données concernant l'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP pour ces patients et, par conséquence, leur utilisation doit être limitée à des situations particulières.

13. Traitement de l'HTAP associée aux connectivites

Le traitement de l'HTAP tente de s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire par remodelage et thrombose et de l'insuffisance cardiaque droite. Les innovations thérapeutiques les plus récentes découlent directement de la compréhension des anomalies physiopathologiques de l'HTAP, et ont pour cible la dysfonction endothéliale des artères pulmonaires (Annexe 13).

Enfin, malgré les progrès réalisés, l'HTAP reste une maladie grave et incurable et que seule la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire peut permettre une guérison, chez des patients jeunes, sans comorbidités, et ayant une HTAP réfractaire aux traitements médicaux ²⁵³.

Les objectifs des thérapeutiques sont d'abord l'amélioration de la survie, l'amélioration de la qualité de vie, des symptômes et des capacités à l'effort. (Annexe 14)

13.1 Mesures générales

➤ **Limitation de l'activité physique et règles d'hygiène de vie**

Dans l'HTAP sévère, tout exercice physique intense peut aggraver les symptômes. Les activités physiques doivent donc être mesurées et dans tous les cas guidées par les symptômes.

Du fait des méfaits de la sédentarité qui est à l'origine d'un déconditionnement et d'une fonte musculaire participant à la limitation fonctionnelle, une activité physique modérée, en évitant tout effort dangereux peut être proposé aux patients²⁵⁴.

➤ **Altitude et hypoxie** : L'oxygénothérapie est toujours nécessaire lorsque l'hypoxémie est inférieure à 60 mm Hg au repos ou en cas de désaturation à l'effort. La saturation en oxygène doit, en toutes circonstances, rester supérieure à 90 %. Les séjours en altitude (au-dessus de 800 à 1000 mètres) et par extension, les voyages aériens en cabine non pressurisée, doivent être proscrits^{255, 256}.

➤ **Grossesse et contraception** : Dans l'HTAP, la grossesse est formellement contre-indiquée, car les modifications hémodynamiques et hormonales peuvent être responsables de décompensation cardiaque droite parfois fatale pour la mère et l'enfant^{257, 258}.

Ces risques imposent donc le recours à une contraception (progestative pure ou oestroprogestative minidosée chez les patientes correctement anti coagulées et en l'absence d'antécédent thromboembolique ou de thrombophilie) chez les femmes en période d'activité génitale.

➤ **Anesthésie et chirurgie** : Toute procédure invasive (chirurgie, cathétérisme cardiaque droit) doit être discutée et réalisée dans des centres experts spécialisés dans la prise en charge des HTAP^{259, 260}.

13.2 Traitement symptomatique

➤ **Les anticoagulants** : les recommandations internationales proposent une anticoagulation dans l'HTAP sévères (dyspnée stade III ou IV) associées aux connectivites²⁶¹, avec une cible INR entre

1,5 et 2,5, néanmoins celle-ci doit être discutée au cas par cas. L'anticoagulation doit être prescrite très prudemment en cas de sclérodermie, du fait du risque des saignements digestifs. Dans un travail rétrospectif du registre européen des HTAP, il a été mis en évidence un bénéfice en termes de survie lié à l'anticoagulation dans l'HTAPi mais pas dans les autres formes d'HTAP²⁶².

- **Les diurétiques** : associés au régime hyposodé, très utiles en cas de décompensation cardiaque droite.
- **Les inhibiteurs calciques** : les inhibiteurs calciques à forte dose ont leur place dans les exceptionnels cas où il existe un test de vasoréactivité au NO positif lors du cathétérisme cardiaque mais le test n'est positif que dans environ 1 % des cas d'HTAP associée au connectivite. En revanche, les inhibiteurs calciques gardent leur indication pour le phénomène de Raynaud.

13.3 Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs

Bien qu'il n'existe pas actuellement d'études contrôlées, une amélioration clinique et hémodynamique est rapportée dans de petites séries de patients atteints d'HTAP associée au lupus systémique, de syndrome de Gougerot Sjögren ou de connectivite mixte avec un traitement immunosuppresseur par corticoïdes et cyclophosphamide, souvent utilisés en association. C'est pourquoi ces molécules sont habituellement prescrites en première intention²⁶³.

En revanche, au cours de sclérodermie systémique compliquée d'HTAP, les immunosuppresseurs n'ont montrés aucune efficacité

Sanchez et Jais ont au travers de leurs études, proposés des recommandations pour la prise en charge des HTAP liées aux connectivites mixtes et au LES²⁶⁴ :

_ Les patients souffrant d'une dyspnée NYHA I/II ou III associé à un index cardiaque $> 3,1$ litres/minute/m² peuvent bénéficier d'un traitement par glucocorticoïdes (0,5–1 mg/kg/jour pour 4 semaines puis décroissance) et cyclophosphamide (500 à 600 mg/m² par mois) pour 6 mois. En cas de non-réponse, le traitement est stoppé et remplacé par un traitement vasodilatateur conventionnel ;

_ Les patients ayant une HTAP plus sévère : dyspnée NYHA III et Index cardiaque $\leq 3,1$ litres/minute/m² ou NYHA IV, doivent bénéficier à la fois d'un traitement immunosuppresseur (selon le schéma précédent) et d'un

traitement vasodilatateur spécifique. Par ailleurs, chez les répondeurs, le risque de rechute peut être prévenu par la prise, à la suite du traitement par cyclophosphamide, d'un traitement d'entretien par prednisone, en association au mycophénolate mofetil ou à l'Azathioprine. Johnson et al a suggéré dans un article que le l'hypertension artérielle pulmonaire peut être classé en trois sous-groupes. Un sous-groupe qui est prédisposé à la maladie thromboembolique qui peut bénéficier d'un traitement anticoagulant. Un deuxième sous-groupe avec une vasculopathie pulmonaire semblable à la ScS-HTAP qui peut-être être associé à des anticorps anti-ribonucléoprotéines et remodelage vasculaire non-inflammatoire. Un troisième sous-groupe avec une vasculopathie immunitaire conduisant à une vascularite pulmonaire et peut être réversible avec un traitement immunosuppresseur.

13.4 Les traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire

La plupart des traitements spécifiques de l'HTAP ont été évalués dans des études incluant des HTAPi ou associées au connectivites. Ainsi, ils sont utilisés de la même façon que dans l'HTAPi. Le traitement spécifique utilisé dans l'HTAP idiopathique (Bosentan, sildénafil, prostacycline et analogues) apporte un bénéfice clinique et hémodynamique rapporté dans de petites séries.

13.4.1 La Prostacycline et analogues stables de la Prostacycline

L'époprosténol est un puissant vasodilatateur et anti proliférant, administré par voie intraveineuse continue .Du fait de sa très courte demi-vie (3mn), il ne peut être administré que par voie intraveineuse continue à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter tunnellisé sous-clavier. L'époprosténol est indiqué dans l'HTAP idiopathique, familiale ou associée aux connectivites, en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA.

Ce traitement a été évalué au cours d'une étude prospective randomisée et à montrer un bénéfice fonctionnel (respiratoire et hémodynamique) sans amélioration dans la survie 1dans l'HTAP associée à la ScS²⁶⁵.

Le tréprostinil est administré en continu par voie sous-cutanée à l'aide d'un système de mini-pompe. Une étude contrôlée a démontré que ce traitement permettait d'améliorer les capacités à l'exercice et l'hémodynamique des patients en classe II, III ou IV de la NYHA²⁶⁶. Plus récemment, une autre étude a montré qu'il améliorerait la survie des

patients souffrant d'HTAP par rapport à la survie attendue²⁶⁷. Le tréprostinil a été évaluée au cours d'une étude randomisée prospective, dans les HTAP associées aux connectivites par Oudiz RJ et al.²⁶⁸, montrant une augmentation de 25 m la distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement et une amélioration de l'index cardiaque comparé au placebo.

L'iloprost est administré par inhalation à l'aide d'un système produisant des particules d'un diamètre de 0,5 à 3 µm. A cause de la courte durée d'action de l'iloprost, il est nécessaire de réaliser 6 à 9 inhalations par jour. Une étude contrôlée a permis de démontrer que le traitement par l'iloprost améliorait le test de marche et la classe fonctionnelle de patients souffrant d'HTAP et en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA ²⁶⁹.

Le Sélexipag, est un agoniste des récepteurs IP de la Prostacycline ; médicament administré par voie orale en deux prises quotidiennes. L'étude Grifphon qui a permis d'inclure 1156 patients a montré une réduction de 39% de la survenue d'un premier événement de morbi-mortalité²⁷⁰ et une amélioration de l'hémodynamique²⁷¹.

13.4.2 Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE)

Les antagonistes des récepteurs de l'ET-1 sont des médicaments utilisables par voie orale qui s'opposent aux effets délétères de l'ET-1.

Le Bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ET-1), actif par voie orale²⁷².

Deux essais contrôlés vs placebo (études 351 et BREATHE-1) ont démontré son efficacité chez des patients ayant une HTAP idiopathique ou associée à une sclérodermie en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA^{273, 274}. Ainsi le Bosentan améliore après 12-16 semaines les symptômes, la capacité à l'effort (TM6) et l'hémodynamique, et allonge le délai avant aggravation clinique. L'évaluation à long terme des patients inclus dans les deux essais contrôlés est en faveur d'une amélioration de la survie sous Bosentan par rapport à la survie théorique ²⁷⁵.

Un autre essai contrôlé (étude EARLY) a montré son efficacité (sur la baisse des résistances vasculaires pulmonaires et le délai avant aggravation clinique) chez des patients en classe fonctionnelle II de la NYHA ²⁷⁶ Administré à la posologie initiale de 62.5 mg deux fois par jour, doublée après le premier mois, le Bosentan est bien toléré hormis le risque de cytolyse hépatique observé dans 7 % des cas .

Le Bosentan est le traitement de première ligne chez les patients ayant une HTAP associée à la ScS dans les recommandations de l'EULAR) ²⁷⁷.

L'Ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs A de l'ET-1. Son efficacité a été démontrée dans l'HTAPi et dans l'HTAP associée aux

connectivites dans deux études prospectives randomisées en double aveugle²⁷⁸, avec un effet bénéfique observé sur le test de marche et l'hémodynamique²⁷⁹. Il est administré par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour. La fréquence d'élévation des transaminases observée avec l'Ambrisentan est inférieure à celle rapportée avec le Bosentan et le sitaxentan. Des œdèmes périphériques ont été observés avec tous les antagonistes des récepteurs de l'endothéline. L'Ambrisentan est indiqué dans l'HTAP de classes fonctionnelles II et III de la NYHA.

Le Macitentan (Opsumit) est un antagoniste mixte des récepteurs A et B de l'ET-1 dont la particularité est d'avoir une très forte affinité tissulaire. Les résultats de l'essai clinique (étude Séraphin) incluant 742 patients pendant près de deux ans ont montré une réduction de 45 % de survenue du premier événement de morbi-mortalité (majoritairement une aggravation clinique de l'HTAP) avec la dose de 10 mg une fois par jour par rapport au placebo. D'autres critères comme la distance parcourue au TM6, l'hémodynamique et la qualité de vie évaluées à 6 mois, étaient aussi significativement améliorés avec le traitement actif par rapport au placebo. En termes de tolérance, il n'y avait pas plus de syndrome de cytolyse ou d'œdèmes des membres inférieurs sous Macitentan par rapport au placebo. Seule une baisse de l'hémoglobine était plus fréquemment observée avec le Macitentan (effet de classe des ARE). Le Macitentan est indiqué dans le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle II ou III.^{280,281}

13.4.3 Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Les inhibiteurs de la PDE-5 comme le **sildénafil** ou le **tadalafil** ont l'avantage d'être administrés par voie orale et de l'absence d'effet secondaire hépatique.

Un essai prospectif contrôlé randomisé incluant 278 cas d'HTAP (84 patients porteurs de connectivites dont 38 de ScS), a prouvé l'efficacité à court terme (12 semaines) du sildénafil chez des patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA (amélioration de la distance parcourue au TM6 et amélioration des paramètres hémodynamiques)²⁸². , c'est la plus faible dose testée (20 mg trois fois par jour) qui a été retenue et approuvée par les autorités de santé. L'efficacité à court terme du tadalafil a été démontrée par l'étude PHIRST ayant inclus 405 patients atteints d'HTAP idiopathique dont 95 associés à une connectivite, traités pendant 16 semaines²⁸³. La plus forte dose de 40 mg par jour a permis une amélioration significative de la distance parcourue au TM6 (+ 49 m). Il a par ailleurs été démontré un effet significatif du tadalafil sur le délai avant

aggravation clinique et la qualité de vie. Ces deux molécules ont prouvé leur efficacité dans le traitement de l'HTAP associée aux connectivites, particulièrement de la sclérodermie systémique, et sont approuvées dans le traitement de l'HTAP en classes fonctionnelles II et III de la NYHA.

13.4.4 Le stimulateur de la guanylate cyclase soluble

A côté des iPDE-5, d'autres moyens de réguler la voie de signalisation du NO ont été développés. Le Riociguat (Adempas) ; médicament par voie orale, fait partie d'une nouvelle classe thérapeutique, qui stimule la synthèse du GMPc par activation directe de la guanylate cyclase soluble (GCs) de façon indépendante de la production endogène de NO. Deux essais contrôlés de phase III ont été réalisés avec le Riociguat, un dans l'HTAP (étude PATENT)^{284,285}, l'autre dans l'HTP post-embolique chronique ne relevant pas du traitement chirurgical (étude CHEST)²⁸⁶. Ces deux études ont montré une amélioration significative de la distance de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement, aussi bien dans l'HTAP que dans l'HTP post-embolique²⁸⁷. Les critères secondaires comme la classe fonctionnelle et l'hémodynamique étaient également améliorés.

Humbert *et al.* rapportent les données post-hoc des études PATENT-1 et PATENT-2 concernant le sous-groupe des patients avec connectivite^{288, 289}. Il s'agissait d'études de phase III sur 12 semaines visant à évaluer le Riociguat dans les hypertensions artérielles pulmonaires du groupe1, randomisés dans l'étude PATENT-1, 111 avaient une HTAP associée à une connectivite, 66 avaient une sclérodermie et 39 avaient une autre connectivite (18 associées au lupus, 11 associées à une PR et 10 à une connectivite mixte). 6 autres patients avaient une connectivite non classée. Les patients ayant complété l'étude PATENT-1 pouvaient entrer dans l'étude PATENT-2, phase ouverte où tous les patients recevaient le médicament actif à des doses maximales allant jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour. A 12 semaines de l'étude randomisée, il était noté une amélioration du test de marche de 6mn de 18 mètres dans le groupe Riociguat contre une diminution de - 8 m dans le groupe placebo.

Les patients du sous-groupe sclérodermie avaient une amélioration de + 4 m $\pm$ 43 m, alors que dans le groupe placebo il y avait une dégradation d'au moins 37 m $\pm$ 120 m. Il y avait aussi une amélioration significative de la classe fonctionnelle de dyspnée et du test de marche qui se maintenait à 2 ans. Il était aussi observé une amélioration hémodynamique, que ce soit dans le groupe total ou dans le sous-groupe des patients avec sclérodermie.

13.5 Les combinaisons thérapeutiques

Selon les recommandations actuelles, il est proposé, toujours en fonction de la classe fonctionnelle NYHA, un traitement de première intention par une monothérapie ^{290,291}.

Deux approches des combinaisons thérapeutiques sont possibles : d'une part, l'adjonction d'un nouveau traitement en cas d'échec ou de réponse Insuffisante avec le traitement de première intention (combinaison thérapeutique séquentielle) ; ou bien initiation d'une association thérapeutique de première intention (combinaison thérapeutique d'emblée). Lors du dernier congrès mondial de février 2013 à Nice, il a été proposé la recommandation la plus forte (I-A) pour ce type d'approche thérapeutique. Il s'agit là, non pas d'attendre une détérioration pour envisager une association de traitements, mais de se fixer au départ des objectifs thérapeutiques à atteindre et d'associer de façon séquentielle les différentes classes thérapeutiques jusqu'à l'obtention de ces objectifs.

13.6 Le traitement chirurgical

L'atrioseptostomie est un geste palliatif, parfois proposés chez le patient réfractaire aux traitements actuels ou en attente d'une transplantation pulmonaire dans les formes sévères, en particulier au cours des HTAPi.

La transplantation pulmonaire demeure le traitement de dernier recours en cas d'HTAP réfractaire au traitement médical ²⁹². La survie globale à 2 ans des patients transplantés pulmonaires pour une HTAP compliquant une ScS est de 62 % et donc proche de celles des patients transplantés pour une HTAPi (63 %) ou pour une fibrose pulmonaire idiopathique (67 %).

Les transplantations sont le plus souvent bi pulmonaires voire cœur-poumon en cas de cardiopathie associée et beaucoup plus rarement mono pulmonaires qui sont grevées d'un taux d'échec plus important. La sélection des patients ayant une HTAP associée à une connectivite candidats à une transplantation pulmonaire doit être rigoureuse du fait de comorbidités quelquefois lourdes.

Ainsi, au cours de la ScS, une autre atteinte viscérale grave de la ScS constitue une contre-indication à la transplantation, de la même manière qu'une atteinte œsophagienne sévère et/ou une maladie ulcéreuse digitale sévère ^{293, 294}.

14. Conclusion

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication redoutable des connectivites dont le pronostic est médiocre en l'absence de traitement efficace. Elle est fréquente au cours de la sclérodermie systémique, ce qui justifie un dépistage systématique par échocardiographie Doppler annuelle.

La mise sur le marché de nouveaux médicaments ainsi que les nouvelles stratégies thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic de ces patients. Au cours de l'HTAP associée au lupus systémique ou aux connectivites mixtes, un traitement par les immunosuppresseurs de première intention doit être envisagé, seul ou en association avec un traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire. Enfin, la transplantation bi pulmonaire doit être envisagée précocement, notamment chez les patients présentant une réponse insuffisante au traitement médical.

ETUDE PRATIQUE

1. Problématique du sujet

L'hypertension artérielle pulmonaire est l'une des complications les plus sévères des maladies systémiques. L'HTAP des connectivites est la seconde forme d'HTAP la plus fréquente, juste après l'HTAP idiopathique. En dépit des recommandations des sociétés savantes, le retard diagnostique reste important.

Le dépistage de l'HTAP est réalisé par l'échocardiographie Doppler, et le diagnostic de certitude repose sur les résultats du cathétérisme cardiaque droit montrant une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mm Hg.

La sclérodermie systémique est la connectivite qui se complique le plus souvent d'une HTP. Dans le registre français des HTAP, plus de 15 % des HTAP sont secondaires aux connectivites et principalement à la sclérodermie systémique. Ainsi, au sein des connectivites associées aux HTAP, plus des trois quarts sont constitués de sclérodermie systémique (2/3 de formes cutanées limitées et 1/3 de formes cutanées diffuses), le reste étant représenté par le lupus et les connectivites mixtes, qui viennent en deuxième position. Les autres connectivites qui peuvent se compliquer d'une HTAP sont le syndrome des anticorps anti phospholipides et rarement le syndrome de Gougerot -Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, et la polymyosite.

Le risque de développer une HTAP chez les patients sclérodermiques est estimé entre 5 et 35 % selon les données de la littérature, dont la plus récente se situe entre 5 et 12 %.

Les facteurs prédictifs d'HTAP sont représentés par une valeur de base élevée du NT-pro BNP et une DLCO inférieure à 60. L'utilisation de ces marqueurs devrait améliorer le dépistage de l'HTAP et l'instauration du traitement plus précocement. Les particularités de l'HTAP de la sclérodermie systémique par rapport à l'HTAP idiopathique se caractérisent par une plus forte prédominance féminine, des patients plus âgés, une moins bonne réponse au traitement et un pronostic plus péjoratif.

Au cours du lupus érythémateux systémique l'atteinte vasculaire pulmonaire a longtemps été considérée comme rare, conséquence d'accidents thromboemboliques. Il s'agit en fait d'une entité propre, de mécanisme souvent plurifactoriel d'évolution spontanée vers une hypertension artérielle pulmonaire, ce qui en fait la gravité. Depuis l'amélioration du dépistage systématique de l'HTAP par échographie

cardiaque et la mise en place de registres, on sait aujourd'hui que le lupus systémique représente la seconde cause des HTAP des connectivites, après la sclérodermie systémique.

La découverte d'une HTP dans le cadre d'une connectivite ne doit pas faire évoquer uniquement le diagnostic d'HTAP car différents mécanismes sont souvent intriqués.

Au Maghreb, il n'y a pas d'études consacrées à l'HTAP au cours des connectivites et sa prévalence est méconnue en particulier en Algérie. Une étude sur une cohorte Algérienne mérite d'être réalisée afin d'identifier le phénotype clinique et biologique des patients Algériens atteints de connectivite compliquée d'HTAP, de rechercher les autres causes d'HTP et leurs prévalences.

2. Objectif de l'étude

2.1 Objectif principal

- Étudier le profil clinique et biologique des patients présentant une HTAP au cours des connectivites

2.2 Objectifs secondaires

- Évaluer la prévalence de l' HTAP et des autres types d' HTP au cours des connectivites.
- Identifier les autres étiologies de l'hypertension pulmonaire des connectivites.
- Etudier les perturbations des explorations fonctionnelles respiratoires des patients présentant une HTAP au cours des connectivites.

MATERIEL

1. Sélection de la population de l'étude

C'est une étude prospective qui a porté sur 336 patients qui présentent une connectivité. Elle s'est étalée sur 3 ans de 2013 à 2016.

2. Critères d'inclusions :

- Les malades présentant les connectivités suivantes :
 - Sclérodémie systémique (diagnostic retenu sur les critères de Le Roy et Medsger 2001, et ACR/EULAR 2013)
 - Le lupus érythémateux systémique (diagnostic retenu sur les critères de l'ACR 1997 ou SLICC).
 - Connectivité mixte (diagnostic retenu sur les critères d'Alarcon-Segovia).
 - Syndrome des anti- phospholipides (diagnostic retenu sur les critères de classification et définition du consensus international du SAPL).
 - Syndrome de Gougerot-Sjögren. (Critères du groupe de consensus Américano-européen 2002, et critères du groupe SICCA 2012)
 - La polyarthrite rhumatoïde. (Critères ACR/EULAR 2010)
 - La polymyosite (critères de Bohan et Peter 1975).

- Age supérieur à 16ans, des deux sexes.

3. Critères de non inclusion :

Age inférieur à 16 ans.

4. Lieu de l'étude :

L'étude s'est déroulée à l'hôpital central de l'armée Mohamed Seghir Nekkache.

5. lieu de recrutement :

C'est une étude multicentrique, qui a concerné les services de médecine interne des hôpitaux d'Alger suivants :

- CHU Mohamed Seghir Nekkache (HCA).
- CHU Mohamed Lamine Debaghine (BEO).
- EPH Bachir Mentouri (KOUBA).
- EPH Arezki Kehal BIRTRARIA
- CHU Mustapha Bacha.
- CHU Issad Hassani (Benimessous).

- Et le service de pneumologie du CHU Mohamed Lamine Debaghine (BEO).

5. Type d'étude

C'est une étude descriptive, transversale et prospective.

6. Durée de l'étude : 3 ans.

METHODES

1. Protocole d'étude

Le protocole de l'étude a consisté à réaliser :

1.1 Un interrogatoire qui précise

Le sexe.

L'âge.

L'âge diagnostic de la connectivite.

L'existence d'autres maladies auto-immune associées.

Délai diagnostic de l'HTAP par rapport à la connectivite.

Signes fonctionnels respiratoires et cardiaques (La dyspnée d'effort est évaluée selon la classification de la NYHA modifiée)

Comorbidités tel que l'HTA, le diabète de type 2.

Les antécédents familiaux de maladie auto-immune.

L'existence de notion d'HTAP familiale.

1.2 Un examen clinique :

-La recherche des manifestations cliniques de la connectivite, et de l'hypertension pulmonaire, à savoir :

-Le phénomène de Raynaud et sa durée d'évolution.

-La mesure du score de Rodnan modifiée en cas de sclérodermie systémique.

-La recherche de manifestations articulaires, neurologiques, et cutanées (Vascularite cutanée, télangiectasies, rash malaire, photosensibilité)

-Examen cardiovasculaire.

-Examen pleuropulmonaire.

-Examen de l'appareil digestif.

1.3 Examens para cliniques

Des examens complémentaires systématiques et adaptés à chaque Connectivite, et des examens spécialisés pour les patients qui présentent une hypertension pulmonaire.

1.3.1 Biologie

La réalisation des tests sanguins chez tous les patients aussi bien pour le diagnostic de la connectivite, que pour rechercher les complications liées aux atteintes d'organe, en fonction de la maladie auto-immune (insuffisance rénale, néphropathie, anomalies hématologiques). En cas d'hypertension pulmonaire, des examens biologiques pour confirmer ou infirmer les autres causes d'HTP sont également fait, ainsi que le dosage des biomarqueurs de l'HTAP.

Une comparaison des résultats des patients avec et sans HTAP pour établir un phénotype des patients présentant une HTAP sera réalisée.

Les examens complémentaires:

- Numération de formule sanguine.
- Un bilan inflammatoire (VS, CRP, profil inflammatoire, EPP)
- Un bilan immunologique (facteurs antinucléaires et leurs spécificités, ANCA, APL, FR, anti CCP, les auto anticorps spécifique d'organe, complément)
- Bilan métabolique, rénal, et hépatique, sérologies virales (HIV, HCV, HBS), TSH, acide urique
- Dosage du BNP ou du NT pro- BNP

1.3.2 La capillaroscopie

La capillaroscopie a été réalisée chez les patients qui présentent un phénomène de Raynaud.

1.3.3 La manométrie

Réalisée chez les patients qui présentent une sclérodermiques systémique où une connectivite mixte.

1.3.4 Les épreuves fonctionnelles respiratoires

➤ Etude des volumes et des débits

Les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires au moment du diagnostic sont exprimés en pourcentage des valeurs théoriques pour l'âge, le sexe, la taille et le poids de chaque patient. Le trouble ventilatoire restrictif est défini par une capacité pulmonaire totale et une capacité vitale inférieure à 80% de la théorique.

➤ Le test de marche de 6 minutes

➤ La gazometrie

1.3.5 Imagerie médicale :

Telethorax.

TDM

Angioscanner thoracique

Scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation

Les examens complémentaires radiologiques sont réalisés selon le contexte clinique.

1.3.6 Explorations cardiologiques :

➤ **Electrocardiogramme**

Tous nos patients ont bénéficié d'un électrocardiogramme et chaque anomalie a été répertoriée selon la codification suivante :

1: ECG normal

2: HAD+HVD

3: HAD

4: HVD

5: HVG

➤ **Echographie cardiaque avec Doppler**

L'échocardiographie Doppler est réalisée chez tous les patients présentant une connectivité retenue selon les critères de diagnostic et de classification. Le diagnostic d'HTP est évoqué lorsque la vitesse de l'insuffisance tricuspéenne est $>2.8\text{m/s}$. La mesure des autres paramètres tels que la pression pulmonaire systolique, les diamètres, les surfaces des cavités cardiaques, et l'appréciation de la fonction ventriculaire droite (TAPSE, FR, l'indice de Tei) seront réalisés. Ainsi que la recherche des paramètres pronostic de l'HTAP (épanchement péricardique, septum interventriculaire paradoxal). Cet examen nous permet également de rechercher une cardiopathie gauche responsable d'une HTP post-capillaire.

➤ **Le cathétérisme cardiaque droit**

Le cathétérisme cardiaque droit se fera chez les patients qui présentent des signes cliniques et échocardiographiques évocateurs d'hypertension pulmonaire. Les paramètres mesurés lors de cet examen sont ; la pression dans l'oreillette droite, les pressions systoliques, diastoliques et moyennes, la mesure de la pression artérielle d'occlusion (PAPO mmHg; permettant d'estimer la pression capillaire pulmonaire et la pression auriculaire gauche, et d'orienter le mécanisme de l'HTP), les résistances

artérielles pulmonaires (unité wood), le débit cardiaque (DC) (L/min) et l'index cardiaque(IC) (L/min/m²).

Le diagnostic de l'HTAP est retenu sur une PAPm supérieur à 25mmHg, une pression capillaire inférieure à 15mmHg, et des résistances artérielle pulmonaire supérieure à 3uw.

2. Déroulement de l'étude

L'étude a duré 03ans de 2013 à 2016, les paramètres analysés ont été recueillis à partir des dossiers médicaux établis lors de la première hospitalisation pour le diagnostic de la connectivite. En cas de présence de signes cliniques et d'éléments à l'échographie Doppler en faveur d'une hypertension pulmonaire, un cathétérisme cardiaque droit est réalisé selon la disponibilité de cet examen. Des examens biologiques et radiologiques sont réalisés pour rechercher les autres groupes d'HTP.

2.1 Saisie des données :

Une fiche de recueil des données est constituée pour colliger l'ensemble des données démographiques, clinique et para clinique des patients présentant une connectivite, avec ou sans hypertension pulmonaire (annexe 1)

3. Diagnostic de la connectivite

Le diagnostic des connectivites a été retenu sur les critères de classification ou de diagnostic validés pour chaque connectivite (détaillée plus haut).

4. Diagnostic de l'hypertension pulmonaire

4.1 Hypertension artérielle pulmonaire

Dans notre étude, le diagnostic de l'HTAP a été retenu sur l'échocardiographie lorsque la vitesse de l'insuffisance tricuspiddienne est supérieure à 2.8m/s. Le diagnostic est d'autant plus probable lorsqu'il existe une dyspnée d'effort associée. Il faut préciser que le diagnostic est retenu après avoir éliminés les autres causes d'HTP. Afin de confirmer le diagnostic un cathétérisme cardiaque est réalisé selon la disponibilité de cet examen.

4.2 Diagnostic de l'hypertension pulmonaire post capillaire

Le diagnostic de l'HTP post capillaire a été retenu devant une élévation de la vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne à l'échocardiographie et la présence d'une cardiopathie gauche associée.

4.3 Diagnostic de l'HTP associée à la PID

Le diagnostic de l'hypertension pulmonaire du groupe 3 a été retenu chez les patients qui présentent une symptomatologie clinique évocatrice, et une vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne supérieur à 2.8m/s à l'échocardiographie Doppler. La pneumopathie interstitielle diffuse est confirmée sur les données de la tomodensitométrie haute résolution, et une diminution de la capacité pulmonaire totale ou de la capacité vitale forcée à l'EFR.

4.4 Diagnostic de l'HTP post embolique

L'origine post-embolique est retenu sur les données de la scintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation et de l'angioscanner thoracique.

4.5 La recherche des facteurs prédictifs de l'HTAP

On a réalisé une analyse des paramètres cliniques et biologique afin d'établir un lien avec l'HTAP, par la recherche des facteurs prédictifs décrit dans la littérature comme le phénomène de Raynaud, les télangiectasies, les examens immunologique notamment les anticorps anti centromères. Ainsi qu'une analyse détaillée de toutes les manifestations cliniques et des autres paramètres biologiques.

5. Calcul de la taille de l'échantillon

Le calcul de la taille minimale de l'échantillon est fait à partir de la prévalence mondiale de l'HTAP secondaires aux connectivites, elle est de 15% avec un risque α de 5%.

$$N = \frac{e^2(p \times q)}{i^2}$$

6. Analyse statistique

La prévalence de l'HTAP a été calculée comme étant le rapport entre les patients atteints d'HTAP connus ou nouvellement diagnostiqués et la population de connectivité.

La population analysée comprenait tous les patients qui répondaient aux critères d'inclusion et les patients ayant une HTAP connue.

Le logiciel Epi-info a été utilisé pour effectuer des analyses statistiques. Les résultats sont exprimés en moyennes $\pm$ écart-type pour les variables continues et en nombres (pourcentages) pour les variables binaires et catégoriques. Les valeurs de P inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives. Les variables continues ont été comparées au test t de Student ou à l'analyse de la variance. Les variables catégorielles ont été comparées en utilisant un test du chi carré ou le test exact de Fisher. Les paramètres recueillis ont été soumis à une analyse multivariée afin d'évaluer leur valeur prédictive potentielle pour la détection de l'HTAP.

7. Difficultés de l'étude

Lors de la réalisation de cette étude, on a été confrontés aux problèmes suivants :

Le manque de réactifs pour certains examens complémentaires comme le dosage du BNP et du NT-pro-BNP.

Le cathétérisme cardiaque droit n'a pas été fait chez tous les patients en raison des pannes des salles d'angiographie et du manque des cathéters de Swan-Ganz.

A. Présentation de la population générale

Notre série comporte 336 patients présentant une connectivite, ils ont été recrutés dans les services de médecine interne d'Alger et du service de pneumologie du CHU Mohamed-lamine Debaghine.

1. Répartition de la population générale selon le type de connectivite

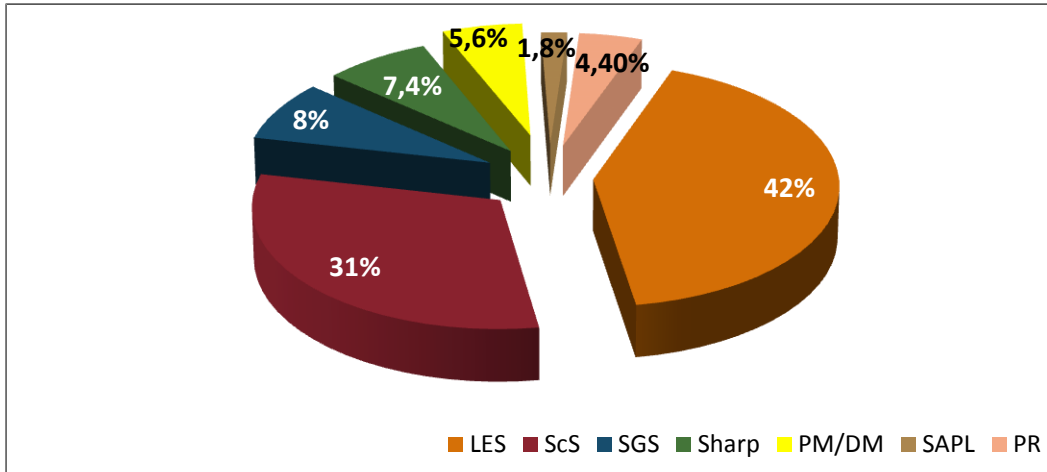


Figure 8: répartition de la population générale selon le type de connectivite

Notre population est constituée dans près de la moitié des cas de patients présentant un lupus érythémateux systémique et dans un tiers des cas de sclérodermie systémique.

Tandis que les autres connectivite on été retrouvés dans 8% des cas pour le syndrome de Sjogren, 7.4% pour le syndrome de Sharp, 5.6% pour les myosites inflammatoires, 4.4% % pour la polyarthrite rhumatoïde, et dans 2% des cas pour le SAPL.

1.1 Répartition des patients selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Formes cliniques	n	%
Cutanée limitée	70	68.2
Diffuse	26	24.8
Sine scleroderma	08	7.7
TOTAL	104	100

Tableau 4: Répartition des patients selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Notre population de sclérodermique est représentée dans près de 2/3 des cas par la forme cutanée limitée, et dans un peu plus d'un quart des cas, par la forme diffuse. Il est à noter que 8 patients présentent la forme sine scleroderma.

2. Profil clinique

2.1 Répartition selon le sexe

Sexe	n (%)	Sex ratio
Homme	34 (10.1)	8F/1H
Femme	302 (89.9)	
Total	336 (100)	

Tableau 5 : Répartition de la population générale selon le sexe
On retrouve une nette prédominance féminine, avec un sex-ratio de 8 femmes pour un homme.

2.2 Répartition selon le type de connectivite en fonction du sexe

Connectivites	Femme n : 306		Homme n : 34	
	n	(%)	n	(%)
ScS	97	(93.3)	07	(6.7)
LES	125	(88.7)	16	(11.3)
SHARP	24	(96)	01	(4)
SAPL	05	(83.3)	01	(16.7)
PM/DM	16	(84.2)	03	(15.8)
PR	11	(73.3)	04	(26.7)
SGS	25	(96.6)	02	(7.4)

ScS : sclérodémie systémique, LES : lupus érythémateux systémique, PM/DM : polymyosite/dermatomyosite, PR : polyarthrite rhumatoïde, SGS : syndrome de Gougerot Sjogren.

Tableau 6 : Répartition selon le type de connectivite en fonction du sexe.

Le lupus systémique et la sclérodémie systémique sont les connectivites les plus fréquentes aussi bien dans la population féminine que masculine.

2.3 L'âge moyen

	Population générale	Hommes	Femmes
Age moyen	42.75±14.13	40.32 ±15.13	43.02 ±14.35
Age extrême	16 - 81	20 - 74	16 - 81
IC à 95%	41.20-4.30	35.04-45.60	41.40-4.65

Tableau 7: L'âge moyen de la population générale

L'âge moyen de la population générale est de 42 ans, les femmes sont un peu plus âgées que les hommes (43 ans vs 40 ans). Dans la population féminine, il est à noter que 3 patientes sont âgées de 16 ans et présentent toutes une maladie lupique. En outre, la patiente la plus âgée (81ans) présente une sclérodémie systémique diffuse compliquée d'une HTAP et d'une crise rénale sclérodermique.

En revanche, l'âge minimal de la population masculine est de 20 ans, il s'agit, de 2 patients qui présentent une maladie lupique avec une HTAP associée pour l'un d'entre eux.

2.4 Répartition par tranche d'âge

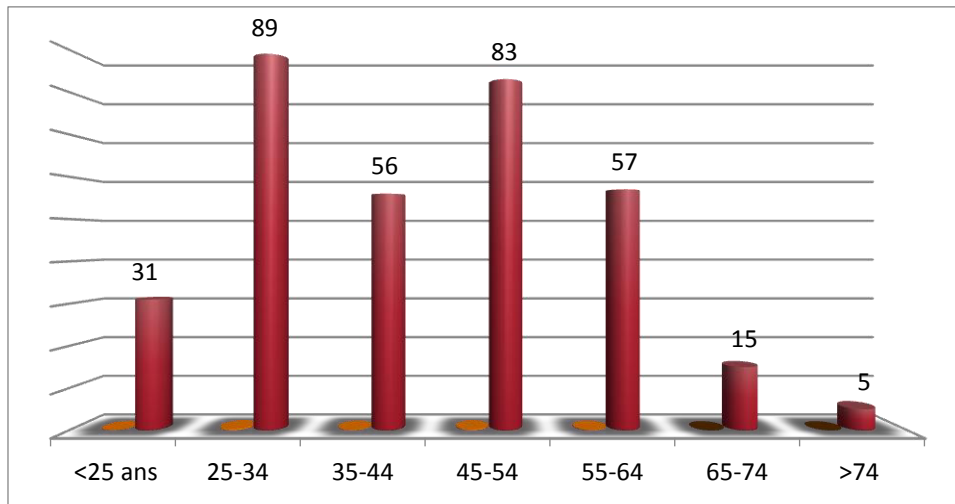


Figure 9 : Répartition de la population par tranche d'âge

Il existe deux pics de fréquence des tranches d'âge 25-34 ans, et 45-54 ans.

2.5 L'âge de découverte de la connectivite

L'âge moyen de découverte de la connectivite est de $38 \pm 6.1 \pm 14.07$ ans, avec un intervalle de confiance à 95% de [37.10-40.12], les extrêmes d'âge sont de 8 ans (lupus systémique) et 79 ans

2.5.1 L'âge de découverte selon le type de connectivite

2.4.1.1 L'âge moyen de survenue de la sclérodermie systémique est de 43.86 ± 12.89 , IC à 95% [41.33.- 46.38] avec des intervalles de 18 à 79ans.

2.4.1.2 L'âge moyen de survenue du lupus systémique est de 30.38 ± 11.11 , un intervalle de confiance à 95% à [28.53-32.23] avec des intervalles de 08 à 63ans.

2.4.1.3 L'âge de survenue du syndrome de Sharp est de 43.24 ± 10.8 ans, un intervalle de confiance à 95% [38.76-47.72] avec des extrêmes de 24 à 58 ans.

2.6 Les comorbidités

	Femme	Homme	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
HTA	49 (16.2)	05 (14.7)	54 (16.1)	0.8
DT2	28 (9.3)	03 (8.8)	31 (9.2)	0.7
Thyroïdite Auto-immune	18 (6)	01 (2.9)	19 (5.9)	0.7
Hépatite auto-immune	05 (1.7)	00	05 (1.5)	0.7

HTA : Hypertension artérielle. DT2 : Diabète de type 2

Tableau 8 : Répartition des comorbidités selon le sexe

Les comorbidités retrouvées dans la population générale sont l'HTA, le diabète de type 2, l'hépatite auto-immune et la thyroïdite d'Hashimoto. Un patient sur six est hypertendu, un peu plus d'un patient sur dix est diabétique, toutefois, la thyroïdite d'Hashimoto et l'hépatite auto-immune sont rares. Les comorbidités sont plus fréquemment rencontrées dans la population féminine comparativement à la population masculine.

2.6.1 Comorbidités selon le type de connectivite

	HTA		DT2		HAI		HASHIMOTO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ScS	20	19	08	7.7	02	1.9	05	4.8
LES	14	9.9	09	6.4	02	1.4	08	5.7
SHARP	07	28	04	16	02	8	01	4
SGS	03	11	02	7.4	00		02	7.4
PM	06	31.6	05	26.3	00		00	
SAPL	00		01	16.6	00		00	
PR	03	20	03	20	00		02	13.3

Tableau 9 : La prévalence des comorbidités selon le type de connectivite

Le diabète de type 2 et l'HTA sont plus fréquents au cours de la polymyosite. Par ailleurs, l'hépatite auto-immune est plus associée à la connectivite mixte, et la thyroïdite d'Hashimoto est plus fréquente chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

2.7 Antécédents de maladie auto-immune familiale

Connectivites	n	(%)
Sclérodermie n=104	03	(2.9)
Lupus systémique n=141	05	(3.5)
G Sjogren n=27	04	(14.8)
SHARP (n=25)	01	(4)
PM (n=19)	01	(5.3)
PR (n=15)	01	(6.6)
total	15	

Tableau 10: Antécédents de maladie auto-immune familiale

La notion de maladie auto-immune familiale chez les parents de premier et de deuxième degré est rare dans notre population, elle a été retrouvée notamment chez les patients qui présentent un syndrome de Gougerot Sjogren et chez les patients qui présentent une la polyarthrite rhumatoïde.

2.8 Le phénomène de Raynaud

2.8.1 La prévalence du phénomène de Raynaud

- ❖ **Prévalence du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite.**

	n	%	P
ScS	96/104	92	10^{-4}
LES	60/141	42	10^{-4}
CM	21/25	84	<0.02
SGS	8/27	29	<0.008
DM/PM	7/19	37	0.16
SAPL	1/6	17	0.29
Total	193	57.4	

Tableau 11 : Prévalence du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite

Le phénomène de Raynaud est retrouvé dans plus de la moitié des cas. Il est significativement plus fréquent aussi bien au cours de la sclérodermie systémique, qu'au cours du la connectivite mixte.

❖ **Prévalence du phénomène Raynaud selon la forme clinique de la sclérodermie systémique**

Formes cliniques	n	%	p
cutanée limitée	67/70	95.7	10⁻⁴
Diffuse	22/26	84.6	0.001
S scleroderma	7/8	87.7	0.08
Total	96	92.2	

Tableau 12: Prévalence du phénomène Raynaud selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

La prévalence du phénomène de Raynaud est statistiquement significative quelle que soit la forme clinique de la sclérodermie.

2.8.2 La durée d'évolution du phénomène Raynaud

La durée moyenne d'évolution du phénomène de Raynaud dans la population étudiée est de 5.23 ± 5.27 ans, un IC à 95% [4.49-5.98] avec des extrêmes de 1 à 38 ans.

Dans la population générale, 38 patients ont un phénomène de Raynaud récent qui évolue depuis 1année, parmi ces patients, 4 ont une HTAP, et 3 une HTP du groupe 3. Cependant une seule patiente présente un phénomène de Raynaud ancien de 38ans, elle est âgée de 61 ans atteinte d'une sclérodermie systémique diffuse compliquée d'une hypertension pulmonaire secondaire à une PID.

❖ **La durée d'évolution du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite**

	Moyenne	IC	Intervalle
ScS	5.93±6	4.69-7.16	1 à 38
LES	4.90±4.23	3.81-5.99	1 à 21
Sharp	4.43±5.32	2.01-6.85	1 à 25
SGS	4.38±4.14	0.19-7.83	1 à 13
PM	2.43±1.71	0.84-4.02	1 à 6
SAPL	08		

Tableau 13 : La durée d'évolution du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite

La durée d'évolution du phénomène de Raynaud est plus longue au cours de la sclérodermie systémique, et plus courte au cours de la polymyosite

2.9 Le score de Rodnan modifié

La valeur moyenne du score de Rodnan dans la population de sclérodermique est de 16.72 ± 10.61 , avec un IC à 95% : [14.55-18.88]. Le score minimal est de 4 et le score maximal de 49.

NB : La patiente qui a le plus bas score est âgée de 64 ans, et ne présente aucune atteinte viscérale grave. En revanche, celle qui a le score le plus élevé est plus jeune (38ans) présente une PID sans toutefois un retentissement cardiaque.

2.10 La dyspnée dans la population générale

	Dyspnée+		Dyspnée-	
	n	%	n	%
Total=336	88	26	248	74

Tableau 14 : La dyspnée dans la population générale

Une dyspnée d'effort est présente chez un quart de la population générale.

2.11 Les télangiectasies au cours de la sclérodermie systémique

Formes cliniques	n	%
Diffuse (n=26)	06	5.6
Limitée (n=70)	12	11.5
SS (n=08)	01	0.9
Total	19	

SS : Sine scleroderma.

Tableau 15: Les télangiectasies au cours de la sclérodermie systémique

Les télangiectasies ont été observées chez un patient sur cinq, elles sont plus fréquentes au cours de la forme cutanée limitée.

2.12 La photosensibilité

	n	%	p
LES	127	90	10⁻⁴
Sharp	07	28	0.3
Total	134		

LES : Lupus érythémateux systémique

Tableau 16 : La photosensibilité

La photosensibilité est retrouvée chez majorité des patients lupiques, et chez un quart des patients présentant un syndrome de Sharp.

2.13 La vascularite cutanée

	Vascularite +		Vascularite -		p
	n	%	n	%	
LES	21	16	119	84	<0.002
Sharp	3	18	18	82	0.5
SAPL	3	50	03	50	0.7
SGS	3	11	24	89	0.7
Total	30		164		

LES : Lupus érythémateux systémique, SAPL : Syndrome des antiphospholipides, SGS : Syndrome de Gougerot Sjogren.

Tableau 17: La vascularite cutanée selon le type de connectivite

On constate que la vascularite cutanée est rare dans notre population générale, elle est retrouvée chez seulement un patient sur dix, elle concerne particulièrement les patients lupiques.

2.14 Les autres manifestations cliniques selon le type de connectivite

❖ Les arthrites

	n	%	p
ScS	12/104	11.5	10⁻⁴
LES	82/141	58	10⁻⁴
Sharp	17/25	68	<0.0
PR	15/15	100	10⁻⁴
SGS	08/27	31.5	0.3
PM	06/19	41.7	0.5
Total	140	41.6	

ScS : Sclérodermie systémique, LES : Lupus érythémateux systémique, PR : Polyarthrite rhumatoïde, SGS : Syndrome de Gougerot Sjogren, PM : Polymyosite.

Tableau 18 : La prévalence des arthrites selon le type de connectivite

Les arthrites ont été notées chez près de la moitié de la population générale. Elles ont été notées chez tous les patients qui présentent une polyarthrite rhumatoïde, chez plus de la moitié des lupiques, et chez un peu moins de $\frac{3}{4}$ des connectivites mixte.

❖ Les manifestations neuro psychiatriques

	HTAP +		HTAP-		p
	n	%	n	%	
ScS n=104	01	1	103	99	<0.02
LES n=141	11	7.8	130	92	<0.008
Sharp n=25	01	4			0.5
Total	13				

ScS : Sclérodémie systémique, LES : Lupus érythémateux systémique.

Tableau 19: Les manifestations neuro psychiatriques

Les manifestations neuropsychiatriques sont rare, elles ont été retrouvée aussi bien chez les patients lupique que sclérodémique. Néanmoins elles sont plus fréquentes au cours du lupus systémique.

3. Examens biologiques

3.1 Le profil immunologique de la population générale

3.1.1 Les facteurs antinucléaires selon le type de connectivite

	n	%	p
ScS (n=104)	91	87.5	0.2
LES (n=141)	132	93.6	10⁻³
CM (n=25)	23	92	0.2
SGS (n=27)	23	85	0.8
DM/PM (n=19)	12	63	<0.009
SAPL (n=6)	2	33	<0.002
PR (n=15)	2	13	10⁻⁴
Total	283	(82.2)	

Tableau 20 : Les facteurs antinucléaires selon le type de connectivite

Les facteurs antinucléaires sont positifs chez la majorité des patients, notamment, au cours de la sclérodermie systémique, du lupus systémique, du syndrome de Sharp et du Gougerot Sjogren.

3.1.2 La fréquence des facteurs antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique

	n	%
Anti TOPO 1	52	50
Anti CNEP	23	22
Anti U1RNP	03	3
Anti NUC	34	32
Anti SSA	17	16.3
Anti SSB	04	4
Anti JO1	01	1

Tableau 21: La fréquence des facteurs antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique

Les anticorps anti topoisomérase1(ScL70) sont positifs dans la moitié des cas, les anticorps antinucléolaires sont positifs dans un tiers des cas, alors que les Ac anti centromères ne sont retrouvé que dans moins d'un quart des cas.

3.1.3 La fréquence des FAN selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

	n	%	p
Diffuse n=26	25	96	<0.08
Cutanée limitée =70	59	84	0.9
Sine scleroderma n=8	7	87.5	0.7
Total	91		

Tableau 22: La fréquence des FAN selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Les facteurs antinucléaires sont positifs dans 3/4 des cas dans la forme cutanée limitée, et la sine scleroderma, et dans près de 100% des cas dans la forme diffuse.

❖ Anticorps anti topoisomerase de type 1

Formes cliniques	n	%	p
Diffuse (n=26)	20	76.9	10^{-4}
Cutanée limitée (n=70)	30	42.8	10^{-4}
Sine scleroderma (n=08)	01	12.5	0.9
Total	51		

Tableau 23 : Anticorps anti topoisomerase de type 1

Les anticorps anti ScL70 sont présents dans plus de trois quart des cas chez les patients qui présentent la forme diffuse, et dans un peu moins de la moitié des cas au cours de la forme cutanée limitée.

❖ Anticorps anti centromère

Formes cliniques	n	%	p
ScS diffuse	00		
Cutanée limitée	18	(25.7)	10^{-4}
Sine scleroderma	05	(62.5)	10^{-4}
Total	23/104		

Tableau 24 : anticorps anticentromères selon la forme clinique de la sclérodémie systémique

La présence des anticorps anti centromères est statistiquement significative au cours de la forme cutanée limitée, et de la forme sine scleroderma. En revanche ils sont négatifs au cours de la forme diffuse.

❖ **Anticorps antinucléolaires**

Formes cliniques	n	%	p
Diffuse	11	10.5	<0.0
Cutanée limitée	21	20.2	<0.0
Sine scleroderma	02	1.9	0.1
Total	34/104	32.6	

Tableau 25 : Les anticorps antinucléolaires selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Les anticorps antinucléolaires sont positifs dans un peu moins d'1/4 des cas chez les patients qui présentent la forme cutanée limitée.

❖ **Les anticorps antiU1RNP**

Formes cliniques	N	%	p
Diffuse	00		0.1
Cutanée limitée	02	1.9	<0.03
Sine scleroderma	00		0.5
Total	02/104		

Tableau 26 : Les anticorps antiU1RNP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique.

Les anticorps anti U1 RNP ont été retrouvés uniquement dans la forme cutanée limitée.

3.1.4 Les facteurs antinucléaires chez les patients lupiques

	n	%	
Anti DNA	101	71.6	10^{-4}
Anti Sm	44	31.2	10^{-4}
Anti U1RNP	19	13.5	0.4
Anti NUC	13	9.2	<0.0002
Anti SSA	64	45.4	<0.005
Anti SSB	27	19	0.3
Anti RIB	17	12	10^{-4}
Anti NUCLEO	17	12	10^{-4}
ANTICARDIO	3	02	10^{-4}
Anti B2 GP1	15	10.6	10^{-4}
Anti muscle lisse	1	0.7	0.5
FR	6	4.2	<0.01
FAN	132	93.6	<0.0001

Tableau 27 : Les facteurs antinucléaires chez les patients lupiques

NB : le nombre de lupique est de 141

FAN négatifs = 09 cas (6.3%)

Les FAN ont été retrouvés chez la majorité de nos patients lupiques, les anticorps anti DNA sont présents chez près de $\frac{3}{4}$ des patients.

3.1.5 Les anticorps anti phospholipides

	n	%
Anti B2 GP1	19	5.6
Anticardiolipine	05	0.3
AC lupique	02	0.5
	26/336	

Tableau 28: Les anticorps anti phospholipides dans la population générale

La fréquence des APL est faible dans la population générale

❖ Antiβ2 glycoprotéine selon le type de connectivite

	n	%
LES n=141	15	10.5
SAPL n=08	04	66.6
total	19/336	

LES : Lupus érythémateux systémique, SAPL : Syndrome des antiphospholipides

Tableau 29 : les anticorps anti β2 glycoprotéine selon le type de connectivite.

Les antiβ2GP 1 sont présents chez 2/3 des patients qui présente un SAPL.
Nb : L'âge moyen de ces patients est de 37.58±11.73. IC [31.93-43.23] avec des extrêmes de 24 à 71 ans.

❖ Antiβ2 glycoprotéine de type 1 selon le sexe

	n	%
Homme	03	16
Femme	16	84
Total	19	100

Tableau 30: les anticorps Antiβ2 glycoprotéine de type 1 selon le sexe

L'antiβ2 GP1 est retrouvé chez la majorité des patients de sexe féminin.

3.1.6 Le complément C3, C4

	n	%	P
LES	61	94	10^{-4}
ScS	02	03	10^{-4}
SAPL	01	1.5	0.3
Sharp	01	1.5	0.03
TOTAL	65 / 336		

LES : Lupus érythémateux systémique, ScS : Sclérodermie systémique SAPL : Syndrome des antiphospholipides.

Tableau 31 : diminution du complément C3, C4 selon le type de connectivite.

La consommation du complément est observée chez 20% de la population générale, il s'agit dans la majorité des cas de patients lupiques.

3.2 Atteinte rénale au cours des connectivites

3.2.1L' Insuffisance rénale

	n	%
LES n=141	19	5.6
ScS n=104	08	2.3
Sharp n=25	03	0.9
SAPL n=06	02	0.6
Total	32	9.5

Tableau 32: l'insuffisance rénale dans la population générale

L'altération de la fonction rénale est plus fréquente chez les patients qui présentent un lupus érythémateux systémique.

3.2.2 Le stade de l'insuffisance rénale

	n	%
Modérée	22	69
sévère	10	31
Total	32	

Tableau 33 : Le stade de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale retrouvée dans la population générale est plus souvent modérée que sévère.

3.2.3 La chimie des urines.

	n	%
Protéinurie	67	19.9
Hématurie	06	1.8

Tableau 34 : La chimie des urines dans la population générale.

La protéinurie a été retrouvée chez moins d'un quart des patients, tandis que l'hématurie est très rare.

3.2.4 Protéinurie des 24 heures

La valeur moyenne de la protéinurie des 24 heures est de 1.5g/ 24h, (extrêmes de 0.1 à 9.4).

3.2.5 La ponction biopsie rénale

La PBR a été réalisée chez 42 patients présentant tous une maladie lupique.

L'histologie de la PBR est répartie comme suit

Stade I : 04 cas, Stade II : 04cas, Stade III : 15 cas, Stade IV : 16 cas

Stade V : 03 cas.

3.3 L'atteinte hématologique

3.3.1 L'anémie

	n	%
LES (n=141)	66	46.8
ScS (n=104)	07	6.5
Sharp (n=25)	04	16
Myosite (n=19)	04	21
PR (n=15)	04	26.6
SGS (n=27)	03	11
SAPL (n=6)	01	16
Total	88	26.2

LES : Lupus érythémateux systémique, ScS : Sclérodémie systémique, PR : Polyarthrite rhumatoïde, SGS : Syndrome de Gougerot Sjogren, SAPL : Syndrome des antiphospholipides.

Tableau 35 : l'anémie dans la population générale selon le type de connectivite.

L'anémie a été retrouvée chez un quart de la population générale, elle est retrouvée dans près de la moitié des cas chez les patients lupique.

3.3.2 La thrombopénie

	n	%
Lupus systémique	24	80
Sharp	3	10
SAPL	3	10

Tableau 36 : la répartition de la thrombopénie selon le type de connectivite

La thrombopénie est nettement plus fréquente au cours du lupus systémique.

4 Résultats de la capillaroscopie selon le type de connectivite

	Normale		Megacapillaires		Dystrophies mineurs	
	n	%	n	%	n	%
ScS (n=104)	04	3.8	71	68	22	21
LES (n=141)	09	6.4			40	28
SGS (n=26)	02	7.6	01	3.8	05	19
PM (n=19)	02	10.5	04	21	03	5.8
SAPL (n=7)	00		00		01	14.3

Tableau 37 : Aspects capillaroscopique des connectivites

Les anomalies capillaroscopique sont essentiellement retrouvées cours de la sclérodermie systémique, où les megacapillaires représentent l’anomalie la plus fréquente.

4.1 Aspect de la capillaroscopie selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Formes cliniques	Megacapillaires		Dystrophies mineurs	
	n	%	n	%
Diffuse (n=26)	19	73	05	19
Cutanée limitée (n=70)	47	67	16	22.8
S. scleroderma (n=8)	05	87.5	03	37.5
Total	71		24	

Tableau 38 : Aspect de la capillaroscopie selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

L’aspect classique de megacapillaires est retrouvé chez la majorité des sclérodermiques quelle que soit la forme clinique.

5 Anomalies de la manométrie selon le type connectivite:

	n	%	P
ScS	57	92	10^{-3}
Sharp	04	6	10^{-3}
PM	01	2	0.7
TOTAL	62/336	18.4	

SGS : Syndrome de Gougerot Sjogren, PM : Polymyosite

Tableau 39 : Anomalies de la manométrie selon le type connectivite

L'hypotonie du sphincter inferieur de l'œsophage est notée dans moins d'un quart des cas, elle est plus fréquente au cours de la sclérodermie systémique.

5.1 Anomalies de la manométrie selon la forme clinique de sclérodermie systémique

Formes cliniques	n	%	p
Diffuse	21	80.7	10^{-3}
Cutanée limitée	33	47	10^{-3}
Sine scleroderma	03	37.5	<0.0002
total	57	54.8	

Tableau 40 :L'atteinte œsophagienne selon la forme clinique de sclérodermie systémique

L'hypotonie du sphincter inferieur de l'œsophage est présente chez la moitié des patients sclérodermiques, plus de $\frac{3}{4}$ des patients présentent la forme diffuse.

6. Exploration fonctionnel respiratoire

6.1 Le test de marche de 6 minutes

La valeur moyenne de la distance parcourue en 6 mn dans la population générale est de 383.39 ± 92.65 mètre. Un IC à 95% [358.10-408.68], avec des extrêmes de 200 à 615m.

En ce qui concerne les patients présentant un TM6 le plus bas de 200m, il s'agit de 2 patientes âgées de 48 et 63 ans présentant toutes les deux une sclérodémie systémique diffuse et une hypertension pulmonaire secondaire à une pneumopathie interstitielle diffuse.

Pour ce qui est du TM6 à 615m, il a été noté chez une patiente âgée de 58 ans qui présente une sclérodémie systémique cutanée limitée sans aucune atteinte viscérale grave.

6.2 La capacité vitale forcée

La valeur moyenne de la CVF est de 73.22 ± 19.02 . IC à 95% [69.62-76.82] avec des extrêmes de 33 à 120.

La valeur minimale de 33 est retrouvée dans un 1cas, il s'agit d'une femme âgée de 28 ans qui présente un LES, et une PID sévère.

Pour ce qui de a valeur maximale de 120, elle a été noté chez une femme de 46ans lupique avec HTAP.

7. Echocardiographie

7.1 La vitesse de l'insuffisance tricuspideenne

	VIT (m/s)
Moyenne	2.17 ± 0.781
IC à 95%	2.04 - 2.29
Intervalle	0.910 à 5.09

VIT : Vitesse de l'insuffisance tricuspideenne, IC : intervalle de confiance

Tableau 41 : La vitesse de l'insuffisance tricuspideenne dans la population générale.

La VIT moyenne retrouvée chez la population générale est de 2.17 m/s, avec des extrêmes allant de 0.910 à 5.09 m/s.

7.2 La pression artérielle pulmonaire systolique

	PAPs (mm Hg)
Moyenne	27.96 ± 16.92
IC à 95%	25.53 -30.39
Intervalle	10à120

PAPs : La pression artérielle pulmonaire systolique.

Tableau 42 : La pression artérielle pulmonaire systolique

La valeur moyenne de la PAPs retrouvée dans la population générale est de 27.96 mmHg, avec des valeurs extrêmes allant de 10à120mmHg.

B. Etude du profil clinique et biologique de l'HTAP au cours des connectivites

1. Répartition de l'HTAP selon le type de connectivite

Nous avons colligé 20 cas d'HTAP répartie comme suit :

Connectivite	HTAP	
	n	%
Sclérodermie	12	60
Lupus	07	35
Sharp	01	05
Total	20	6

Tableau 43: Répartition de l'HTAP selon le type de connectivite

Notre population d'HTAP, est représentée dans près de deux tiers des cas par la sclérodermie systémique et dans un tiers des cas par le lupus systémique. Le syndrome de Sharp a été noté chez une seule patiente.

2. Données épidémiologiques

2.1 Répartition selon le sexe

	N (%)	Sex ratio
Homme	01 (05)	0.05
Femme	19 (95)	
Total	20 (100)	

Tableau 44 : Répartition de l'HTAP selon le sexe

Notre population d'hypertension artérielle pulmonaire est constituée majoritairement de femmes. Le sex-ratio est de 0.05

On retrouve un seul homme âgé de 20 ans, il présente un lupus érythémateux systémique.

2.2 Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients au moment du recrutement est de 41.55 ± 17.46 ans avec des extrêmes de 20 à 81 ans, l'intervalle de confiance à 95 % est de [33.38-49.72]

Deux patients sont âgés de 20ans, il s'agit d'un homme et d'une femme qui présentent une maladie lupique. Ils ont tous les deux une dyspnée d'effort stade 2.

L'HTAP retrouvée chez la patiente la plus âgée (81ans) présente une sclérodémie systémique diffuse.

2.3 Répartition par tranche d'âge

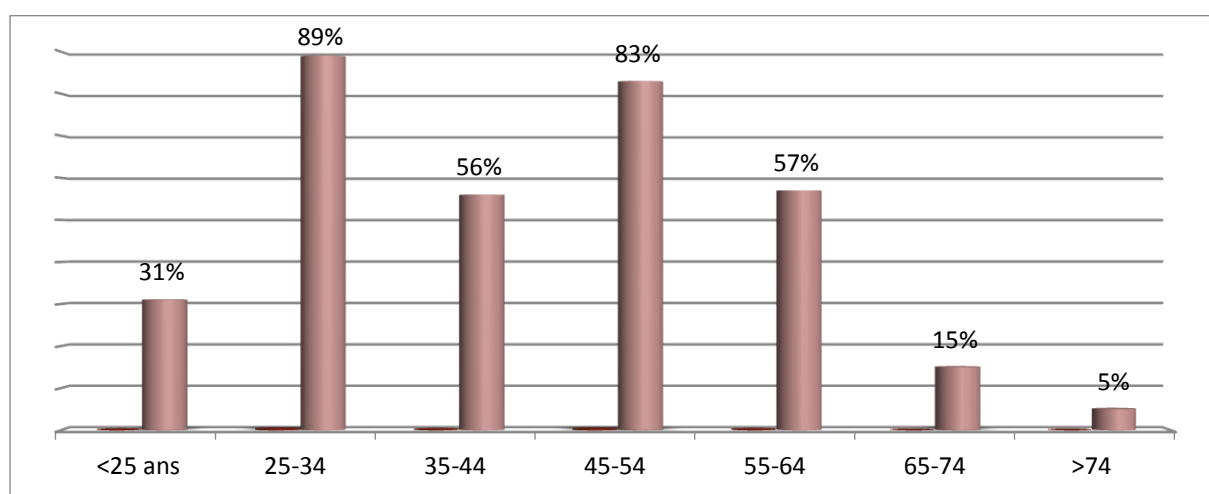


Figure 10 : Répartition de la population d'HTAP par tranche d'âge.

On a relevé deux pics de fréquence dans les tranches d'âge des 25-34 ans et 45-54 ans.

2.4 L'âge de découverte de l'HTAP

L'âge moyen de découverte de l'HTAP est de 40.50 ± 17.11 . IC à 95 % à [32.49-48.51] avec des extrêmes de 20 à 81ans.

L'âge minimal est retrouvé chez un homme qui présente une maladie lupique.

Pour ce qui est de l'âge maximal de 81ans, il est retrouvé chez une femme qui présente une sclérodémie systémique diffuse.

2.4.1 Selon le type de connectivite

- ❖ L'âge moyen de découverte de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique est de 48.58 ± 16.64 , IC [38.01-59.16] avec de extrêmes de 27 à 81 ans.
- ❖ L'âge moyen de découverte de l'HTAP pour les lupiques est de 28.71 ± 9.59 [19.85-37.58] avec des intervalles de 20 à 46 ans.
- ❖ L'âge de découverte de l'HTAP chez le patient qui présente un syndrome de Sharp est de 26 ans.

On constate que l'âge moyen de survenue de l'HTAP chez les patients lupique est plus jeune que celui des patients sclérodermique.

2.5 L'âge de découverte de la connectivite

	Age moyen	IC à 95 %	Intervalles
Sclérodermie	45.75 ± 16.16	35.48-56.02	28 à 79 ans
Diffuse	50.2 ± 20.87	17.07-83.43	30 à 79 ans
Cutanée limitée	41.14 ± 13.77	28.41-53.87	28 à 62 ans
S. Scleroderma	60 ans		
Lupus systémique	26.57 ± 9.05	20.20-36.94	18 à 46 ans
Sharp	26 ans		

Tableau 45 : L'âge de découverte de la connectivite

L'âge moyen de diagnostic de la sclérodermie systémique est de 45 ans, tandis que les patients lupique ont un âge moyen de 26 ans. Par ailleurs, on constate que le diagnostic de la connectivite a été fait à l'âge de 60 ans chez la patiente qui présente la forme sine scleroderma.

2.6 Chronologie et délai d'apparition de l'HTAP

	n	%
Concomitante	09	45
2 à 5 ans	07	35
6 à 10 ans	03	15
>10ans	01	05
Total	20	100

Tableau 46 : Chronologie d'apparition de l'HTAP.

Le diagnostic de l'HTAP et de la connectivite ont été portés concomitamment dans près de la moitié des cas. Dans la moitié des cas le diagnostic de l'HTAP a été posé deux ans après la connectivite.

Par ailleurs un seul cas d'HTAP a été diagnostiqué 14 ans après la connectivite (femme âgée de 51 ans qui présente une sclérodermie systémique cutanée limitée).

2.6.1 Délai d'apparition de l'HTAP selon le type de connectivite

	Délai diagnostic	IC à95%	Intervalles
Connectivite	3.21±3.69 ans	1.43-4.99	1 à 14 ans
Sclérodermie	3.75±4.43 ans	0.933-6.57	1 à 14ans
Lupus systémique	2.29±1.80 ans	0.621-3.95	1à 6 ans.

Tableau 47 :Délai d'apparition de l'HTAP selon le type de connectivite

Le délai moyend'apparition de l'HTAP est plus court chez les patients lupique (2ans) comparativement aux patients sclérodermiques (3ans).

2.6.2 Les connectivites découvertes concomitamment que l'HTAP

	n	%
Sclérodermie	04 /12	33
Diffuse	01	8.3
Cutanée limitée	02	16
S. Scleroderma	01	8.3
LES	04/7	57
SHARP	01/1	100
Total	09/20	45

Tableau 48 : Les connectivites découvertes concomitamment que l'HTAP

Le diagnostic de l'HTAP et de la connectivite a été fait concomitamment dans près d'un tiers des cas chez les patients sclérodermiques, et dans plus de la moitié des cas chez les patients lupique.

2.7 Circonstances de découverte de l'HTAP

	Dyspnée		Echocardio	
	n	%	N	%
Sclérodermie	08	66.6	04	33.4
Lupus	04	57.2	03	42.8
Sharp	01			
Total	13	65	07	35

Tableau 49 : Circonstances de découverte de l'HTAP selon le type de connectivite

La dyspnée d'effort a été le mode révélation de l'HTAP dans 2/3 des cas au cours de la sclérodermie systémique, et dans plus de la moitié des cas au cours du lupus érythémateux systémique. Par ailleurs, l'échocardiographie cardiaque a permis d'évoquer le diagnostic d'HTAP dans près de la moitié des cas dans le lupus systémique, et dans un tiers des cas au cours de la sclérodermie systémique. Au cours du syndrome de Sharp, l'HTAP a été révélée par une dyspnée d'effort.

2.7.1 Circonstances de découverte de HTAP Selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Formes cliniques	Echocardiographie		Dyspnée	
	n	%	n	%
Diffuse	02	50	02	50
Cutanée limitée	01	14	06	86
Sine scleroderma	01	100		
Total=12	04		08	

Tableau 50 : Circonstances de découverte de HTAP Selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

La symptomatologie clinique a été révélatrice de l'HTAP au cours de la forme cutanée limitée dans trois quart des cas. Alors que l'échocardiographie a permis d'évoquer le diagnostic de l'HTAP chez les patients qui présentent la forme diffuse dans la moitié des cas.

3. Les manifestations cliniques

3.1 Les comorbidités

	HTAP+		HTAP-		p
	n	%	n	%	
HTA	8	40	46	14.5	<0.05
DT2	3	15	28	8.8	0.3
HAI	2	10	03	0.9	<0.001
HASHIMOTO	1	5	18	5.7	0.6

Tableau 51 : Les comorbidités

Les comorbidités retrouvées chez nos patients sont :

- L'HTA qui est retrouvée chez près de la moitié des patients HTAP+, elle est trois fois plus fréquente comparativement aux patients HTAP-.

- L'hépatite auto-immune est significativement plus fréquente chez les patients HTAP+ (10 fois)

3.1.1 Les comorbidités selon le type de connectivite

	ScS		LES	
	n (%)	p	n (%)	p
HTA	07 (8.3)	10^{-3}	01 (14.3)	0.8
DT2	03 (25)	<0.01	00	0.7
HAI	02 (16.7)	10^{-3}		0.8
HASHIMOTO	00		01 (14.3)	0.5

Tableau52 : Les comorbidités selon le type de connectivite

L'HTA, l'hépatite auto-immune, et le diabète de type 2 sont significativement plus fréquents au cours de la sclérodémie systémique associée à l'HTAP. On note une HTA et une thyroïdite auto-immune au cours du lupus érythémateux systémique.

3.2 La dyspnée d'effort

3.2.1 Le stade fonctionnel de la dyspnée

Stade NYHA	HTAP+		HTAP -	
	n	%	n	%
STADE 1	0	0.	1	1.4
STADE 2	10	50	48	71.6
STADE 3	05	25	16	23.8
STADE 4	05	25	2	3
Total	20	100	67	

$p : 10^{-4}$

Tableau 53 :Le stade fonctionnel de la dyspnée d'effort

La dyspnée d'effort a été notée chez tous nos patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire.

Les patients présentent une dyspnée stade 2 dans la moitié des cas, stade 3 dans un quart des cas et stade 4 dans un quart des cas.

3.2.2 Le stade de la dyspnée selon le type de connectivite

	Stade1		Stade 2		Stade 3		Stade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ScS n=12	00		05	41.6	02	16.5	05	41.6
LES n=07	00		05	71.4	02	28.6	00	
Sharp n=01	00		00		01	100	00	

ScS : Sclérodémie systémique, LES : lupus érythémateux systémique.

Tableau 54 : Le stade de la dyspnée selon le type de connectivite

Près de la moitié des sclérodermiques présentent une dyspnée stade 04, tandis que les patients lupique présentent une dyspnée stade 2 dans près de 3/4 des cas.

3.2.3 Statut fonctionnel des patients découverts à l'échocardiographie

Dyspnée	Sclérodermie		Lupus		Total
Stade NYHA	n	%	n	%	
Stade 2	03	25	03	42.8	67.8
Stade 4	1	8.3			8.3

Tableau 55 : Statut fonctionnel des patients découverts à l'échocardiographie

Une dyspnée d'effort stade 2 de la NYHA modifiée a été notée dans deux tiers cas chez les patients découverts à l'échocardiographie. Il s'agit de 3 patients sclérodermique, et 3 patients lupique. Une patiente sclérodermique a été découverte à l'échocardiographie au stade 4 de la NYHA.

3.3 L'asthénie

HTAP+		HTAP-	
n	%	n	%
15/20	75	49/316	15

P 10⁻⁴

Tableau 56 : L'asthénie

L'asthénie est un symptôme très fréquent dans notre population d'HTAP, elle a été notée dans trois quart des cas.

3.4 Manifestations cliniques en rapport avec la connectivite

	HTAP+		HTAP-		p
	n	%	n	%	
Photosensibilité	8	40	134	40	0.8
Télangiectasies	4	20	17	05	0.02
Arthrites	6	30	126	37.5	0.4
Rash malaires	4	20	16	4.7	0.1
M. neurologiques	2	10	11	3.3	0.1

Tableau 57 : Les manifestations cliniques de la connectivite

La photosensibilité a été notée dans un peu plus d'un tiers des cas, et les arthrites dans près d'un tiers des cas. En revanche les télangiectasies sont significativement plus fréquentes chez les patients HTAP+.

3.4.1 Les manifestations cliniques selon le type de connectivite

	ScS		LES		Sharp	
	n	%	n	%	n	%
Photosensibilité	00		07	35	01	5
Télangiectasies	04	20	00		00	
Arthrite	01	5	04	20	01	5
Rash malaire	00		04	20	00	
S. neurologiques	00		1	5	01	5

Tableau 58 : Les manifestations cliniques selon le type connectivite.

La photosensibilité a été retrouvée dans un tiers des cas chez les patients lupiques, par contre les télangiectasies ont été notées chez un peu moins d'un 1/4 des cas chez les patients sclérodermiques.

3.4.2 Les télangiectasies selon la forme clinique de la sclérodermie

Formes cliniques	HTAP+		HTAP -		p	OR
	n	%	n	%		
Cutanée limitée	03	42.9	09	14.3	10⁻²	4.5
Diffuse	01	25	05	22.7	0.9	
Total	04	67.9	14	37		

Tableau 59 : Les télangiectasies selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Les télangiectasies sont nettement plus fréquentes au cours de la forme cutanée limitée, et significativement plus fréquentes en cas d'HTAP, avec un OR de 4.5.

3.5 Le phénomène de Raynaud selon le type de connectivite

	HTAP+		HTAP-		p	OR
	n	%	n	%		
ScS n=12	11	92	86	88.6	0.9	
LES n=7	06	86	54	40.3	<0.01	8.7
Sharp n=01	01	100	20	83.3	0.5	
Total	18	90	174	55.7	0.009	7.2

ScS : Sclérodémie systémique, LES : lupus érythémateux systémique

Tableau 60 : La prévalence du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite

Le phénomène de Raynaud est présent chez la majorité des patients présentant une HTAP. Le risque relatif de développer une HTAP dans ce cas est de sept fois. Il est absent chez une patiente âgée de 30ans présentant une sclérodémie systémique diffuse, et chez une patiente lupique âgée de 36 ans. Le risque relatif au cours du lupus systémique est de 8.7.

3.5.1 Durée d'évolution du phénomène de Raynaud

La durée moyenne d'évolution du phénomène de Raynaud est de 5.65 ± 5.65 ans, avec un intervalle de confiance à 95% de [2.94-8.36] ; et des extrêmes de 1 à 18 ans.

La durée d'évolution la plus longue de 18 ans a été notée chez un seul patient, cependant une durée courte d'un an est observée chez 4 patients.

❖ Durée d'évolution du phénomène de Raynaud au cours de la sclérodémie systémique

La durée moyenne d'évolution du phénomène du Raynaud chez les patients sclérodémie HTAP+ est de 7.60 ± 5.93 ans, avec un IC à 95% de [3.36-11.84] et des extrêmes de 1 à 18 ans.

La durée moyenne d'évolution du phénomène du Raynaud chez les patients sclérodémie HTAP- est de 5.73 ± 6.07 , l'IC à 95 % est de [4.42-7.04] avec des extrêmes de 1 à 38 ans.

❖ **Durée d'évolution du phénomène de Raynaud au cours du lupus systémique**

La durée moyenne d'évolution du phénomène du Raynaud chez les patients lupique HTAP+ est de 3.17 ± 2.48 , l'IC à 95% est de [0.561-5.77] avec des extrêmes de 1 à 8 ans. Tandis que la durée moyenne d'évolution du phénomène du Raynaud chez les patients lupique HTAP- est de 5.09 ± 4.35 , l'IC à 95 % est de [3.91-6.28] avec des extrêmes de 1 à 21 ans

3.5.2 La durée moyenne d'évolution du phénomène du Raynaud chez les patients HTAP+/HTAP-

	HTAP+	HTAP-
Durée moyenne	5.65 ± 5.27	5.21 ± 5.31
IC à 95 %	2.94-8.36	4.41-6
INTERVALLES	1-18	1-38

Tableau 61 :La durée moyenne d'évolution du phénomène du Raynaud chez les patients HTAP+/HTAP-.

La durée moyenne d'évolution du phénomène de Raynaud est la même dans les deux groupes de patients HTAP+/HTAP-.

3.6 Le score de Rodnan

La valeur moyenne du score de Rodnan est de 19.82 ± 12.76 , avec un IC à 95% de [11.25-28.39], le score le plus bas est de 6 (13 patients), et le plus élevé de 44 (1 patient).

4. Aspects capillaroscopiques

Normale		Megacapillaires		Dystrophies mineures		Total
n	%	n	%	n	%	18
1	5	6	30	11	65	

Tableau 62 : Aspect de la capillaroscopie

Des megacapillaires ont été retrouvées chez près d'un tiers des patients, alors qu'on a retrouvé des lésions à type d'ectasies ou un aspect en faveur d'une vascularite lupique dans près de 3/4 des cas.

5. Comparaison des signes cliniques chez les patients HTAP+/HTAP-

	HTAP+		HTAP-		p
	n	%	n	%	
Dyspnée	20	100	88	26	10^{-4}
Asthénie	15	75	49	15.5	10^{-4}
Raynaud	18	90	174	55	<0.009
Arthrites	06	30	134	42	0.4

Tableau 63 : Comparaison des signes cliniques chez les patients HTAP+/HTAP-.

La dyspnée, l'asthénie et le phénomène de Raynaud sont significativement plus fréquents chez les patients présentant une HTAP. Les arthrites sont plus fréquentes chez les patients sans HTAP.

6. Profil biologique

6.1 Bilan immunologique

6.1.1 Les facteurs antinucléaires

La recherche des facteurs antinucléaires est positive chez la majorité de nos patients soit 90% des cas. Ils sont négatifs chez deux patientes, présentant une sclérodermie systémique diffuse.

6.1.2 Le profil immunologique selon le type de connectivite

	ScS			LES			Sharp		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Ac ScL 70	03	25	0.07	00			00		
Anticentromères	04	33	0.3	01	14.3	0.003	00		
Anti U1RNP	02	16.6	0.009	02	28.5	0.2	01	100	0.5
Anti SSA	02	16.6	0.9	03	42.9	0.8	00		
Ac anti SSB	00			03	42.9	0.2	00		
Antinucléolaires	06	50	0.5	01	14	0.7	00		

Tableau 64 : Le profil immunologique selon le type de connectivite

La présence des anticorps anti topoisomerase I (ScL70) au cours de la sclérodermie, est à la limite de la significativité, tandis que, les anticorps anti U1 RNP, sont significativement positifs. Au cours du lupus systémique, les anticorps anti U1RNP positifs mais ne sont significatifs.

6.1.3 Le profil immunologique au cours de la sclérodermie systémique

	Diffuse		Cutanée limitée		OR
	n (%)	p	n (%)	p	
Anti ScL70	02 (50)	0.1	01 (14)	0.1	
Anticentromere	00		04 (57)	0.04	4.5
Anti U1RNP	00		02 (52)	0.03	
Antinucléolaires	02 (50)	0.8	04 (57)	0.4	

Tableau 65 : Le profil immunologique au cours de la sclérodermie systémique

Les anticorps anti ScL 70 sont plus fréquents dans la forme diffuse de sclérodermie systémique. Alors que les anticorps anticentromères sont positifs chez un patient sur deux au cours de la forme cutanée limitée, avec un risque relatif de développer une HTAP 4 fois plus élevé. Pour ce qui est des anticorps anti U1RNP, ils sont significativement positifs au cours de la forme cutanée limitée.

6.1.4 Le profil immunologique des patients HTAP+/HTAP-

	HTAP +		HTAP-		p
	n	%	n	%	
Anti SCL 70	3	15	52	16.4	0.9
Anti centromère	4	20	21	6.6	<0.01
AntiU1RNP	4	20	39	12	10 ⁻²
Anti Nucléolaires	6	30	55	17	0.5
Ac anti Sm	4	20	43	13.6	0.5
Ac anti SSA	5	25	116	37	0.5
Ac anti SSB	15	75	200	63	0.8

Tableau 66 :Le bilan immunologique des patients HTAP+/HTAP-

Les anticorps anti U1RNP sont significativement plus fréquents chez les patients qui présentent une connectivite avec HTAP. Par ailleurs, les anticorps anti topoisomerase de type 1 (anti ScL70) sont positifs chez un patient sur six dans la population d'HTAP. Et les anticorps anti Sm sont positifs dans près d'un quart des cas chez les patients HTAP+.

6.1.5 Les anticorps anti phospholipides

	n	%	p
Ac antiβ2GP1	02	10	0.5
Ac anticardiolipine	01	05	p<0.07
ATC lupique	00		0.6

Tableau 67 : Les anticorps anti phospholipides

Les anticorps anticardiolipine sont à la limite de la significativité, il est à noter que les anticorps antiphospholipides sont positifs uniquement chez les patients lupiques.

6.1.6 Le complément

	n	%	Connectivite
C3	5	20	LES
C4	4	25	LES

p 0.1

Tableau 68: Le complément

La consommation du complément (C3, C4) a été notée exclusivement chez les patients présentant une maladie lupique.

6.2 L'atteinte rénale

6.2.1 L'insuffisance rénale

HTAP+		HTAP-		p	OR
n	%	n	%		
	25	27/316	8.5	<0.05	3.5

Tableau 69 : l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale retrouvée chez un quart de patients HTAP+, est significativement plus fréquente, comparativement aux HTAP-.

6.2.2 L'insuffisance rénale selon le type de connectivite

	HTAP+		HTAP-		p
	n	%	n	%	
ScS	04	33	4	4.3	<0.000
LES	01	14	18	13.4	0.9

Tableau 70 : L'insuffisance rénale selon le type de connectivite

L'insuffisance rénale a été retrouvée chez un patient lupique, et quatre sclérodermique, elle est significativement plus fréquente chez les patients sclérodermiques.

6.2.3 Le stade de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est modérée chez trois patients et sévère chez les deux autres.

6.2.4 La chimie urinaire

	HTAP+		HTAP-		connectivite	p
	n	%	n	%		
Protéinurie	03	42.8	55	41	LES	0.9
Hématurie	01	8.3	00		ScS	0.3

Tableau 71 : La chimie urinaire

La protéinurie a été retrouvée chez près de la moitié des patients lupiques, pour ce qui est de l'hématurie, elle est significativement plus fréquente au cours de la sclérodermie systémique.

6.2.5 La protéinurie des 24 heures :

La valeur moyenne de la protéinurie est de 2.11 ± 2.405 g/24

La ponction biopsie rénale : La PBR a été réalisée chez 03 patients qui présentent une néphropathie lupique, les résultats sont en faveur d'un stade 1 dans 1 cas, et stade 3 dans 2 cas.

6.3 Les manifestations hématologiques selon le type de connectivite

	LES	SHARP	ScS	Total	
	n	n		n	(%)
Anémie	02	01	00	03	15
Leucopénie	06		01	07	35
Lymphopénie	01	01		02	10

Tableau 72 : Les manifestations hématologiques selon le type de connectivite.

L'anomalie hématologique la plus fréquente est la leucopénie, elle est plus fréquente chez les patients lupique.

6.4 Etude comparative du bilan biologique

6.4.1. Comparaison du bilan biologique des patients HTAP+/HTAP-

	HTAP +		HTAP -		p	OR
	n	%	n	%		
Anémie	4	20	100	31.6	0.6	
IRC	5	25	27	8.5	<0.05	3.5

IRC : Insuffisance rénale chronique.

Tableau 73 : Comparaison du bilan biologique des patients HTAP+/HTAP-

L'insuffisance rénale est plus fréquente chez les patients HTAP+, avec une différence significative entre les deux groupes.

6.4.2 Comparaison du bilan biologique des patients lupique HTAP+/HTAP-

	HTAP+		HTAP-		p
	n	%	n	%	
Anémie	2	20	77	24	0.6
Leucopénie	6	30	108	34	0.7
Thrombopénie	1	5	23	7.2	0.4
Protéinurie	3	15	39	12	0
IRC	5	25	27	8.5	0.05

Tableau 74 : Comparaison du bilan biologique des patients lupique HTAP+/HTAP-

En dehors de l'insuffisance rénale, on ne retrouve pas de différence significative des examens biochimiques chez les patients HTAP+/HTAP-.

6.5 Les biomarqueurs de l'HTAP

	Moyenne	Min	Max	IC à 95%
NT-pro-BNP (pg/l)	1535.33±1095.49	295	3067	385.69-2684.98
Acide urique (mmol/l)	398.67±154.47	273	900	313.12-448.21

Tableau 75 : Les biomarqueurs de l'HTAP.

La valeur minimale du NT -pro-(295pg /l) a été retrouvée chez une patiente âgée de 30ans atteinte d'un lupus systémique (VIT 4.68m/s, PAPs à 92 mm Hg, et une PAPm à 48mmHg), alors que la valeur maximale de 3067pg/l a été retrouvée chez une patiente âgée de 26 qui présente une connectivité mixte (PAPs à 124mmHg, dyspnée stade III).

La valeur minimale de l'acide urique (273 mmo/l), est notée chez une femme âgée de 21ans lupique (PAPs à 58mmHg), et la valeur la plus

élevée a été notée chez une patiente âgée de 30ans, qui présente une sclérodermie systémique diffuse (PAPs à 70mmHg).

6.5.1 NT- pro-BNP au cours de la sclérodermie systémique

La valeur moyenne du NT-pro BNP au cours de la sclérodermie systémique est de 1462.50 ± 835.63 , avec un intervalle de confiance à 95% de [132.82-2792.17] et des extrêmes de 654 à 2300 ng/ml.

7. Anomalies de la manométrie

	HTAP+		HTAP-	
	n	%	n	%
Hypo SIO	04	20	58	18.3
Total=62				

$$p = 10^{-2}$$

Hypo SIO : hypotonie du sphincter inferieur de l'oesophage.

Tableau76 :Hypotonie du sphincter inférieur de l'oesophage.

Une hypotonie du sphincter inferieur de l'oesophage a été retrouvée dans près d'un quart des cas, chez 4 patients sclérodermiques (2 cutanée limitée, et 2 diffuse).

8. Les autres examens complémentaires

8.1 Explorations cardiologiques

8.1.1 L'électrocardiogramme

8.1.1.1 Les anomalies électriques

	N patient	%	Age (année)	PAPs (mmHg)	SF NYHA
HAD+HVD	4	20	43.75±18.3	89.75±35.50	3 et 4
HAD	3	15	55±21.02	79.25.16	2 et 3
Normal	13	65	38±15.33	69.46±19.19	2 et 3

Tableau 77 : Les anomalies électriques

Les anomalies électrocardiographiques ont été notées chez sept patients, et la dilatation des cavités droites a été retrouvée chez un tiers des patients. Il est à noter que la valeur moyenne de la PAPs est plus élevée chez les patients qui ont une hypertrophie des cavités droites, de même que la dyspnée d'effort qui est plus sévère chez ces patients

❖ Les anomalies électrocardiographiques selon le type de connectivite

	HAD-HVD		HAD	
	n	%	n	%
Sclérodermie	04	20	01	5
LES	00		01	5
Sharp	01	5		

Tableau 78 : Anomalies électriques selon le type de connectivite

L'hypertrophie des cavités droites a été retrouvée dans un quart des cas chez les patients sclérodermique.

8.1.2 Echocardiographie Doppler

	MOYENNE	MINIMALE	MAXIMALE
VIT	3.12	2.96	5.58
PAPs	74.95	45	124
TAPSE	17.65	13	22
ONDE S	0.170	0.120	0.430
TEI	0.250	0.250	1.85
FR	40.4	34	50

FR : fraction de raccourcissement

Tableau 79 :Echocardiographie Doppler

La valeur minimale de la vitesse de l'insuffisance tricuspидienne a été notée chez une patiente âgée de 81 ans qui présente une sclérodermie systémique diffuse, avec une dyspnée stade 3, et un taux très élevé du NT-pro-BNP à 2300pg/l. Alors que la valeur maximale (5.58m/s) a été notée chez une patiente âgée de 26 ans, qui présente une connectivité mixte, (une dyspnée stade 3, et un taux très élevé du NT-pro-BNP à 3067pg/l).

La valeur minimale de la PAPs à 45 mm Hg est retrouvée chez une patiente âgée de 30ans, qui présente une sclérodermie systémique cutanée limitée avec une dyspnée au stade 2 de la NYHA. Le diagnostic de l'HTAP a été fait deux ans après le diagnostic de la connectivité. La valeur maximale de la PAPs (124mm Hg) notée une fois chez une patiente âgée de 26ans qui a un syndrome de Sharp. la patiente présente des signes de mauvais pronostic ; une dyspnée stade 3 et une dysfonction VD (TAPSE à 13)

8.1.2.1 Paramètres de l'échocardiographie Doppler selon le type de connectivite

	Sclérodermie n =12	Lupus n =07	Sharp n =01
V IT (m/s)	3.69±0.729	3.79±0.64	5.58
PAPs (mm Hg)	73.50±22.27	70.43±21.42	124
TAPSE (mm)	17.58±1.88	18.43±3.10	13
ONDE S (m/s)	0.155±0.351	0.19±0.135	

Tableau 80 : Paramètres de l'échocardiographie Doppler selon le type de connectivite

On ne retrouve pas une grande différence des paramètres échocardiographique entre les patients lupiques et sclérodermique. En revanche les résultats de la patiente qui présente le syndrome de Sharp sont plus sévères, avec une dysfonction ventriculaire droite

8.1.2.2 Paramètres échocardiographique au cours de la sclérodermie systémique

	Moyenne	Max	Min	IC à 95%
V IT (m/s)	3.69±0.729	5.35	2.96	3.23-4.15
PAPs (mm Hg)	73.50±22.27	115	45	59.35-7.65
TAPSE (mm)	17.58±1.88	21	13	16.39-8.79

Tableau 81 : Paramètres échocardiographique au cours de la sclérodermie systémique.

La probabilité échocardiographique d'HTP des patients sclérodermique est élevée.

8.1.2.3 Paramètres échocardiographique au cours du lupus érythémateux systémique

	Moyenne	Max	Min	IC à 95%
V IT (m/s)	3.78±0.643	4.68	3.12	3.19-4.38
PAPs (mm Hg)	70.43±21.42	100	48	62.35-0.23
TAPSE (mm)	18.43±3.10	22	14	15.56-1.30

Tableau 82 : Paramètres échocardiographique au cours du lupus érythémateux systémique.

La VIT moyenne au cours du lupus systémique est de 3.78 avec des extrêmes de 3.12 à 4.68m/s, la probabilité échocardiographique d'HTP est élevée.

8.1.2.4 Le septum paradoxal

	Age	Connectivite	Stade NYHA	PAPs et /ou PAPm (mmHg)
Cas n 1	33	ScS	3	82 / 44
Cas n 2	57	LES	2	79 / 60
Cas n 3	26	Sharp	3	124
Total = 03				

Tableau 83 : Le profil des patients qui présentent un septum paradoxal

Un aspect de septum interventriculaire paradoxal a été retrouvé chez trois patientes, on constate que l'HTAP dans ces cas est sévère.

8.1.2.5 Epanchement péricardique

HTAP+		HTAP-	
n	%	n	%
7	35	09	2.8

p 10⁻⁴

Tableau 84 : Epanchement péricardique

L'épanchement péricardique est retrouvé chez un tiers des patients HTAP+, et est significativement plus fréquent, comparativement aux HTAP-.

❖ Caractéristiques des patients présentant un épanchement péricardique

Les patients	Connectivite	AGE	Stade NYHA	PAPs
Cas n 1	ScS diffuse	30	4	70
Cas n 2	ScS cutanée limitée	29	2	95
Cas n 3	ScS diffuse	60	2	79
Cas n 4	ScS cutanée limitée	62	3	50
Cas n 5	LES	36	2	53
Cas n 6	ScS cutanée limitée	63	3	87
Cas n 7	ScS diffuse	81	3	50

ScS : Sclérodémie systémique

Tableau 85 : Caractéristiques des patients présentant un épanchement péricardique

L'épanchement péricardique a été retrouvé chez 07 patients, parmi eux, 06 présentent une sclérodémie systémique (3 forme diffuse et 3 cutanée limitée), et un seul un lupus systémique. La dyspnée d'effort est au stade 2 dans trois cas, stade 3 dans 3 cas et stade 4 dans un cas.

8.1.3 Le cathétérisme cardiaque droit

8.1.3.1 Les paramètres hémodynamiques

	Max	Moyenne	Min	IC à 95 %
PAPm	72	51.56 ± 9.33	43	44.38- 58.73
PAPO	12	7.89±3.52	6	
RVP	20.70	13.63 ± 5.90	7.50	4.24-23.01
Qs	5.90	3.89 ± 1.43	2.55	1.62-6.16
POD	16	8.89 ± 3.72	4	6.03 -11.75
IC	2.73	2.05 ± 0.652	1.43	0.435-3.67

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne, PAPO : Pression artérielle pulmonaire occlusive, RVP : Résistance vasculaire pulmonaire, Qs : Débit systémique, POD : pression de l'oreillette droite, IC : Index cardiaque.

Tableau 86 : Les paramètres hémodynamiques

Le cathétérisme cardiaque droit a été réalisé chez 09 patients (45%)

La valeur maximale de la PAPm est retrouvée chez une patiente âgée de 51 ans chez qui une VIT est à 3.3 m/s, présente une sclérodermie systémique cutanée limitée évoluant depuis 14ans.

La valeur minimale (1.43) de l'index cardiaque est notée chez la patiente qui a les résistances vasculaires pulmonaire les plus élevées.

La valeur minimale du débit systémique est retrouvée chez une patiente âgée de 33ans qui présente une sclérodermie cutanée limitée, avec une dyspnée stade.

8.1.3.2 La pression pulmonaire moyenne selon le type de connectivite

	ScS	LES
PAPm	54.17±10.55	46±2.89
Intervalles	44 à 72	43 à 48
IC à 95%	43.07-65.24	39.16-53.50

Tableau 87 : La pression pulmonaire moyenne selon le type de connectivite

On constate que la valeur moyenne de la PAPm (54.17mmHg) est plus élevée chez les patients sclérodermiques comparativement aux patients lupiques (46 mm Hg)

8.1.3.3 L'hypertension pulmonaire non confirmée

	Cas n1	Cas n2	Cas n 3	Cas n4
Connectivite	ScS diffuse	Sharp	Sharp	ScS diffuse
Age	28	44	52	30
Sexe	M	F	F	F
PAPs	40	44	50	42
VIT	3.1	3.3	3.2	2.8
PAPm	16	20	20	14
S.NYHA	2	2	3	2

Tableau 88 : Les hypertensions pulmonaires non confirmées au cathétérisme cardiaque droit (faux positifs).

La prévalence de faux positifs relevée dans notre étude est de 23.5 %, soit 4 cas, les VIT sont élevées chez tous les patients, néanmoins le cathétérisme cardiaque droit a mis en évidence des pressions normales dans deux cas et subnormales dans deux autres cas. Il s'agit de 3 femmes et 1 homme, deux patientes ont un syndrome de Sharp, et deux autres une sclérodémie systémique diffuse.

La dyspnée est présente dans tous les cas, elle est au stade 2 dans 3 cas, et stade 3 dans 1 cas.

Les autres caractéristiques de ces patients :

On retrouve à la tomodensitométrie un aspect en verre dépoli dans 3 cas, et un aspect en nid d'abeille dans 1 cas.

L'exploration fonctionnelle respiratoire est perturbée chez 4 patients avec notamment une diminution de la capacité pulmonaire forcée, qui est sévère dans 1 cas et modérée dans les autres cas.

8.2 L'exploration fonctionnelle respiratoire

8.2.1 La capacité vitale forcée

	MOYENNE
Capacité vitale forcée	80.27±19.02

Tableau 89 : La spirométrie

La capacité vitale forcée est dans les limites de la normale chez les patients HTAP.

8.2.2 Le test de marche de 6 minutes

La valeur moyenne du TM6 est de 379.64± 82.71mètre.

8.2.3 Les gaz du sang

Aucune perturbation des gaz du sang n'a été relevée dans le groupe HTAP-connectivite.

9 Les facteurs prédictifs de l'hypertension artérielle pulmonaire

Sclérodémie systémique	Lupus érythémateux systémique
La forme cutanée limitée	Le phénomène de Raynaud
Télangiectasies	
Ac anticentromères	Ac anti cardiolipines
Ac anti U1RNP	

Tableau 90 : Les facteurs prédictifs d'hypertension artérielle pulmonaire
 Les facteurs prédictifs de l'HTAP au cours de la sclérodémie systémique sont la forme cutanée limitée, les télangiectasies et la présence des anticorps anticentromère. En revanche, au cours du lupus systémique c'est le phénomène de Raynaud ,et les anticorps anti cardiolipine qui sont prédictifs d'HTAP.

C. La prévalence de l' HTAP et des autres types d' HTP au cours des connectivites.

1. La prévalence de l'HTAP au cours des connectivites

	n	%
HTAP	20	6
Total = 336		

Tableau 91 : La prévalence de l'HTAP au cours des connectivites.

Notre série comporte 336 patients présentant une connectivite, le diagnostic d'HTAP a été retenu chez 20 patients. Le cathétérisme cardiaque droit a permis de confirmer le diagnostic dans 45 % des cas.

1.1. Répartition de l'HTAP selon le type de connectivite

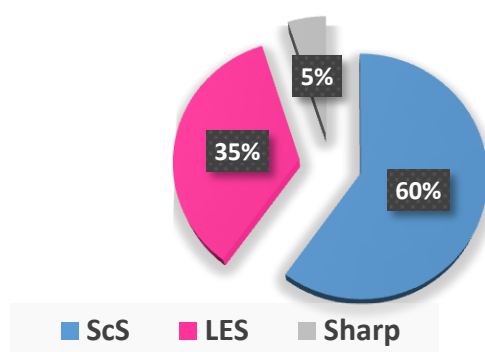


Figure 11 Répartition de HTAP

	HTAP	
connectivite	n	%
ScS	12	60
LES	07	35
Sharp	01	05

Tableau 92 : Répartition de HTAP selon le type de connectivite.

L'HTAP, a été retrouvée dans près de 2/3 des cas chez les patients présentant une sclérodermie systémique, et dans un tiers des cas au cours du lupus érythémateux systémique. Le syndrome de Sharp a été noté une fois.

1.2 Répartition de l'HTAP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Tableau 93 : Répartition de l'HTAP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

	HTAP	
	n	%
S. cutanée limitée	07	58.3
Diffuse	04	33.3
Sine scleroderma	01	8.3

L'HTAP est retrouvée dans un peu plus de la moitié des cas chez des patients qui présentent la forme cutanée limitée, et chez près d'un tiers des cas chez des patients qui présentent la forme diffuse.

1.3 La prévalence de l'HTAP selon le type de connectivite

Connectivites	HTAP	
	n	%
Sclérodermie n 104	12	11.5
Lupus n141	07	4.9
Sharp n25	01	4

Tableau 94 : La prévalence de l'HTAP selon le type de connectivite.

Dans notre étude le nombre de patients sclérodermique est de 104, le diagnostic d'HTAP a été retenu chez 12 patients sur les données de l'échocardiographie. Le cathétérisme cardiaque droit a été réalisé chez la moitié des patients. Au cours du LES, l'HTAP a été notée chez un patient sur vingt.

1.4 La prévalence de l'HTAP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique	HTAP+	
	n/N	%
ScS cutanée limitée	7/70	10
ScS diffuse	4/26	15
Sine scleroderma	1/8	12.5

Tableau 95 : La prévalence de l'HTAP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique

Au cours de la forme cutanée limitée de sclérodermie, l'HTAP a été notée chez un patient sur sept. Le diagnostic a été confirmé par le cathétérisme cardiaque droit dans 57 % des cas. Au cours de la forme diffuse l'HTAP a été retrouvée chez quatre patients, sa prévalence est de 15%. L'HTAP a été retrouvée chez un seul patient qui présente la forme sine scleroderma.

2. Prévalence des autres groupes d'hypertension artérielle

2.1 Répartition de l'hypertension pulmonaire selon les groupes

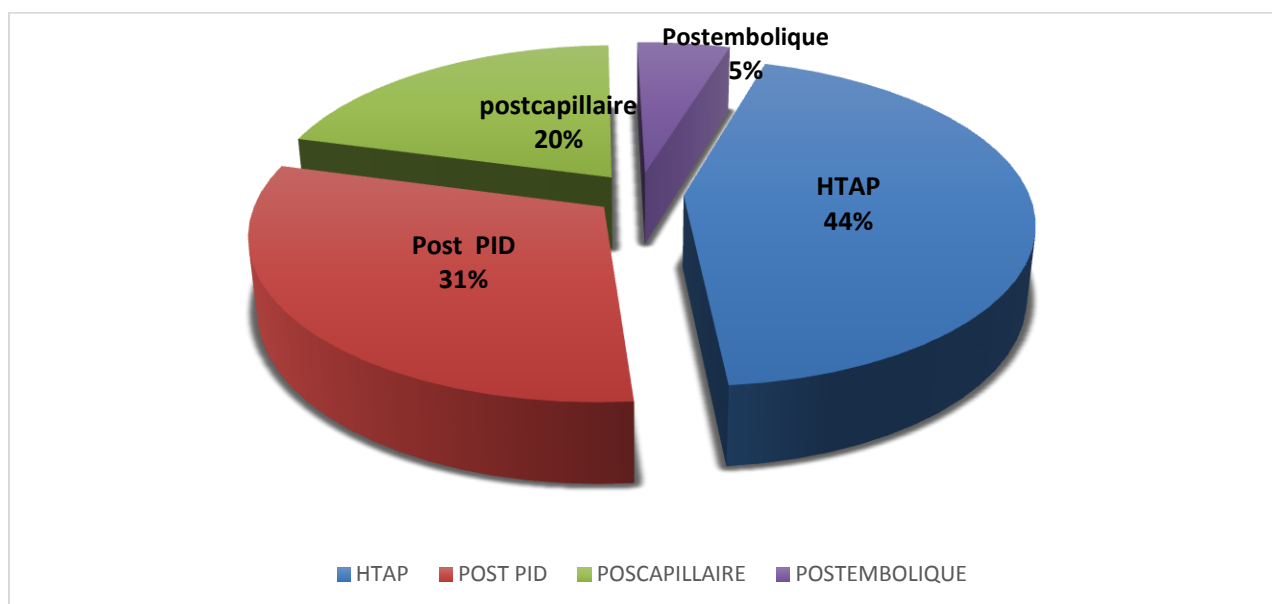


Figure12 : Répartition selon les groupes de l'hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire a été retrouvée chez 44 patients, parmi eux, près de la moitié ont une HTAP (20 patients), et près d'un tiers présentent une hypertension pulmonaire secondaire à la pneumopathie interstitielle (13 patients). Les autres groupes d'HTP observées sont dans 20% des cas d'origine post capillaire (09 patients), et dans 5% des cas post embolique (02cas).

2.2 Prévalences de l'hypertension pulmonaire

Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Groupe 4		Total
n	%	n	%	n	%	n	%	
20	5.9	09	2.7	13	3.9	02	0.6	44 13%

Tableau 96 : Prévalences de l'hypertension pulmonaire

Quatre types d'hypertension pulmonaire ont été retrouvés dans notre population de connectivite, soit 44 patients. L'HTAP est le type le plus fréquent (20 patients), en seconde position on retrouve l'HTP secondaire à la pneumopathie interstitielle chez 13 patients, puis l'HTP post capillaire chez 9 patients et enfin la post embolique chez 2 patients.

2.3 la prévalence de l'hypertension pulmonaire selon le type de connectivite

2.3.1 Au cours de la sclérodermie systémique

	n	%
Groupe1	12	11.5
Groupe 2	02	1.9
Groupe 3	09	8.6
Groupe 4	00	
Total	23/104	22

Tableau 97 : La prévalence de l'HTP au cours de la sclérodermie systémique.

On constate qu'au cours de la sclérodermie systémique, c'est l'HTAP et l'hypertension secondaire à la pneumopathie interstitielle diffuse qui sont les fréquente.

2.3.2 Au cours du lupus systémique

	n	%
Groupe 1	07	4.9
Groupe 2	06	4.2
Total	13/141	9.2

Tableau 98 : La prévalence de l'hypertension pulmonaire au cours du lupus systémique

On a retrouvé deux types d'hypertension pulmonaire (HTAP, HTP post capillaire) chez les patients lupique. Il est à noter que les prévalences sont similaires pour des deux groupes.

2.3.3 Au cours du syndrome de Sharp

	n/N	%
Groupe 1	01	4
Groupe 3	01	4
Total	02/25	

Tableau 99 : La prévalence de l'hypertension pulmonaire au cours du syndrome de Sharp

L'hypertension pulmonaire au cours du syndrome de Sharp a été retrouvée chez deux patients, une HTAP dans un cas et secondaire à une PID dans un autre cas.

2.3.4 Au cours du syndrome des antiphospholipides

	n/N	%
Post embolique	02/6	33
Total	02	

Tableau 100 : La prévalence de l'hypertension pulmonaire au cours du syndrome des antiphospholipides

L'hypertension d'origine post embolique a été notée dans deux cas, chez des patients qui présentent un syndrome des antiphospholipides.

2.3.5 Au cours des myosites inflammatoires

	n/N	%
Groupe 1	00	
Groupe 2	01	5.3
Groupe 3	02	10.5
Total	03	15.8

Tableau 101 : La prévalence de l'hypertension pulmonaire myosite inflammatoire

L'hypertension pulmonaire secondaire à la PID est deux fois plus fréquente que l'HTP post capillaire chez les patients atteints de myosite inflammatoire.

2.3.6 Au cours du syndrome de Gougerot Sjogren

	n/N	%
Groupe 1	00	
Groupe 3	01	3.7
Total	01/27	3.7

Tableau 102 : La prévalence de l'hypertension pulmonaire au cours du syndrome de Gougerot Sjogren

On retrouve un seul cas d'hypertension pulmonaire au cours du syndrome de Sjogren (secondaire à la PID).

2.4 Prévalence de l'hypertension pulmonaire secondaire à la pneumopathie interstitielle diffuse

2.4.1 Répartition de l'HTP selon le type de connectivite

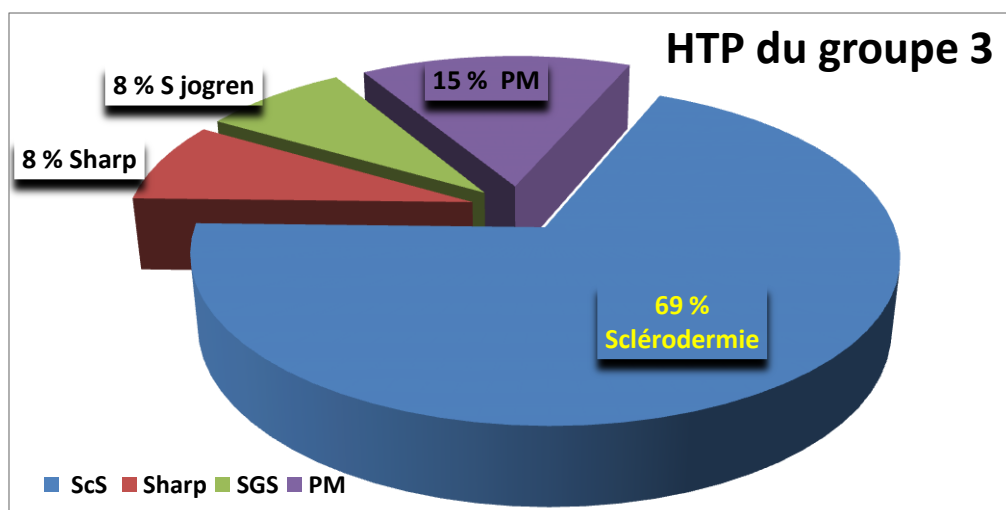


Figure 13 : Répartition de l'HTP selon le type de connectivite

L'hypertension pulmonaire du groupe 3 (secondaire à une PID) a été retrouvée dans près de $\frac{3}{4}$ des cas au cours de la sclérodermie systémique. En outre, aucun cas d'HTP du groupe 3 n'a été notée chez les patients atteints lupus systémique.

2.4.2 La prévalence de l'HTP du groupe 3 au cours de la sclérodermie systémique

	n	%
Sclérodermie n=104	09	8.6
Diffuse n=26	06	23
Cutanée limitée n=70	03	4.3

Tableau 103 : La prévalence de l'HTP du groupe 3 au cours de la sclérodermie systémique

La prévalence de l'hypertension pulmonaire secondaire à la pneumopathie interstitielle diffuse au cours de la sclérodermie systémique est de 8.6%. Elle est plus fréquente au cours de la forme diffuse, elle est retrouvée chez près d'un quart des patients.

2.5 La prévalence de l'hypertension pulmonaire du groupe 2 selon le type de connectivite.

	n	%
ScS(n=104)	2	1.9
LES (n=141)	6	4.3
PM(n=19)	1	5.3
SHARP, SAPL, PR, GS	00	
Total	9/336	2.6

Tableau 104 : La prévalence de l'hypertension pulmonaire du groupe 2 selon le type de connectivite.

L'hypertension pulmonaire du groupe 2 est plus fréquente au cours de la polymyosite et du lupus systémique.

2.6 L'hypertension pulmonaire du groupe 4

	HTP +		HTP -	
	n	%	n	%
SAPL	2	33	4	67
Total 06				

Tableau 105 : L'hypertension pulmonaire du groupe 4

L'hypertension pulmonaire post-embolique a été retrouvée chez deux patients qui présentent un SAPL, il s'agit d'un homme et d'une femme

3. Etiologies de l'hypertension pulmonaire

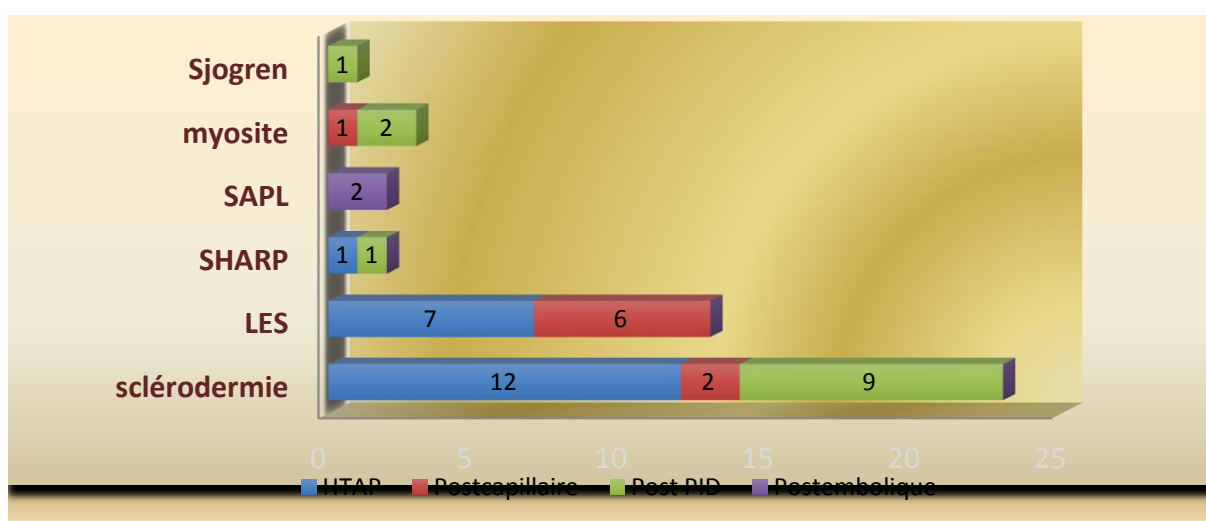


Figure 14 : Les étiologies de l'hypertension pulmonaire

La sclérodermie est sans doute la connectivite qui s'est compliquée le plus d'hypertension pulmonaire, elle constitue à elle seule un quart de la population d'HTP.

D. Étude descriptive des autres groupes d'hypertension pulmonaire

1. L'hypertension artérielle secondaire à la pneumopathie interstitielle diffuse

1.1 Répartition selon le sexe

	n	%
Homme	03	23
Femme	10	77
Total	13/336	100

Tableau 106 : Répartition de l'HTP secondaire à la PID selon le sexe.

Avec 77% de femmes et 23% d'hommes, on observe une nette prédominance féminine avec un sex ratio de 3 femmes pour un homme.

1.2 L'âge moyen

Age moyen	Age Minimal	IC à 95%	Age maximal
50.50±7.51	44 ans	[38.56-2.42]	57

Tableau 107 : Répartition de l'HTP secondaire à la PID selon l'âge

L'âge moyen des patients qui présentent une hypertension pulmonaire secondaire à la PID est de 50 ans

1.3 L'âge de survenue de la connectivite

Age moyen	Age minimal	IC à 95%	Age maximal
44.46±10.91	25 ans	[37.87-51.06]	57ans

Tableau 108 : L'âge de survenue de la connectivite

L'âge de survenue de la connectivite chez les patients qui présentent une pneumopathie interstitielle diffuse compliquée d' hypertension pulmonaire est 44 ans.

2. l'hypertension pulmonaire du groupe 2

2.1 Répartition selon le sexe

L'hypertension pulmonaire groupe est retrouvée exclusivement chez les femmes (09cas).

2.2 L'âge

Age moyen	Age minimal	IC à 95%	Age maximal
41.56±18.74	17 ans	27.15-55.96	68 ans

Tableau 109 : Répartition de l'HTP du 2 groupe selon l'âge

L'âge moyen des patients qui présentent une hypertension pulmonaire groupe 2 est de 41 ans.

2.3 Le type d'atteinte cardiaque

Valvulopathie mitrale		Valvulopathie aortique	
n	%	n	%
05	56	04	44

Tableau 110 : Les étiologies de l'HTP du groupe 2

La cardiopathie incriminée dans l'HTP post capillaire est une valvulopathie mitrale dans un peu plus de la moitié des cas.

2.4 La fonction VG

	n	%
FE diminuée	05	56

Tableau 111 : La fonction ventriculaire gauche

Une altération de la fonction ventriculaire gauche a été notée chez un peu plus de la moitié des patients.

3. Le profil clinique

3.1 La dyspnée

	Stade 2		Stade 3		Stade 4	
	n	%	n	%	n	%
Groupe 2	03	33	06	67	0	
Groupe 3	06	50	04	33	02	17
Groupe 4	01	50	01	50	0	

Tableau 112 : La dyspnée d'effort selon les groupes d'HTP

LES AUTRES TYPES D'HYPERTENSION PULMONAIRE

Chez les patients qui présentent une HTP post-capillaire, la dyspnée d'effort est au stade 3 de la NYHA dans 2/3 des cas, et au stade 2 dans un tiers des cas.

La moitié des patients qui présentent une HTP secondaire à la PID sont au stade 2 de la NYHA, et 1/3 d'entre eux sont au stade 3.

Alors que pour les patients qui présentent une HTP post embolique, une dyspnée stade 2 a été notée dans un cas , et stade 3 dans l'autre cas.

3.2 L'asthénie

	HTP +		HTP –		p
	n	%	n	%	
HTP du groupe2	5	55	55	19.8	10^{-3}
HTP du groupe3	8	61	53	19.2	10^{-4}
HTP du groupe4	2	100	58	20.4	<0.01

Tableau 113 : L'asthénie selon les groupes d'HTP

L'asthénie a été retrouvée chez la majorité des patients, néanmoins, elle est significativement plus fréquente chez les patients avec hypertension pulmonaire.

4. Le profil immunologique

4.1 Le bilan immunologique au cours de l'HTP du groupe 3

4.1.1 Les facteurs antinucléaires

	HTP+		HTP –		p
	n	%	n	%	
FAN	12	92.3	8	88.9	0.5
Antinucléolaires	7	53.8	46	16.7	10^{-4}
ScL70	5	38.4	36	13	10^{-4}
SSA	4	31	101	36	0.6
SSB	3	23	45	16.3	0.2
JO1	2	15	05	1.8	<0.01
FR	1	8	30	10.9	0.2

Tableau 114 : Les facteurs antinucléaires au cours de l'HTP du groupe 3

Les anticorps antinucléaires sont positifs chez la majorité des patients. En revanche, la présence des anticorps antinucléolaires, anti ScL70, anti JO1 est significative chez les patients avec hypertension pulmonaire.

4.1.2 Profil immunologique au cours de la sclérodermie systémique avec HTAP et HTP secondaire à la PID

	HTAP		HTP /PID	
	n	%	n	%
S. cutanée limitée	07	10	03	4
S. diffuse	04	15	06	23
FAN	10	83	12	89
Anti SCL70	03	25	05	38
Anti centromères	04	33	00	

Tableau 115 : Profil immunologique au cours de la sclérodermie systémique avec HTAP et HTP secondaire à la PID

On note une fréquence élevée des anticorps anti centromères chez les patients ScS/ HTAP, les anticorps antiScL 70 sont plus fréquents dans la forme diffuse de la sclérodermie, notamment au cours de l'HTP secondaire à la PID.

4.1.3 Comparaison du profil immunologique des patients avec et sans l'hypertension pulmonaire

	HTP +		HTP -		p
	n	%	n	%	
FAN	08	89	232	83.5	0.2
DNA	06	75	92	33.1	<0.05
ScL70	02	25	39	14	0.1

Tableau 116 : Comparais du profil immunologique des patients avec et sans hypertension pulmonaire.

LES AUTRES TYPES D'HYPERTENSION PULMONAIRE

Les FAN sont positifs chez tous les patients, on note toutefois que les anticorps anti DNA sont significativement plus fréquents chez les patients qui présentent une hypertension pulmonaire.

5. Les explorations cardiologiques

5.1 L'échocardiographie Doppler

5.1.1 La vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne

	moyenne	Min	IC à 95%	max
Groupe 2	3.35±0.540	2.41	2.42-4.25	4.25
Groupe 3	3.27±0.560	2.50	2.89-3.66	4.20
Groupe 4	4.88± 0.297	4.67	2.21-7.75	5.05

Tableau 117 : VIT selon les groupes d'hypertension pulmonaire.

La vitesse du flux tricuspideen est plus élevée chez les patients qui présentent une HTP post embolique (groupe4).

5.1.2 La pression artérielle pulmonaire systolique

	MOYENNE	MIN	IC à 95%	MAX
Post PID	52.85±14.67	42	43.98-61.71	90
Post capillaire	65±19.04	42	50.36-76.64	100
Post embolique	108.5±16.26	97	43.98-61.71	120

Tableau 118 : La pression artérielle pulmonaire systolique selon les groupes d'HTP.

LES AUTRES TYPES D'HYPERTENSION PULMONAIRE

La valeur moyenne de la PAPs est largement plus élevée au cours de l'hypertension pulmonaire post-embolique qu'au cours des HTP secondaire aux PID, et post capillaire.

5.1.3 Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)

	MOYENNE	MIN	IC à 95%	MAX
PID	17.90±2.18	14	16.34- 19.46	22
Post-capillaire	16.83±1.94	14	14.80-18.87	19
Post embolique	15±2.83	13		17

Tableau 119 : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) selon les groupes d'hypertension pulmonaire

L'altération de la fonction ventriculaire droite est plus marquée dans l'hypertension pulmonaire post-embolique que dans les autres type d'HTP.

5.2 Electrocardiogramme

5.2.1 L'électrocardiogramme au cours de l'HTP du groupe 2

Normal		HAD - HVD		HVG	
n	%	n	%	n	%
05	62	01	12	03	37

Tableau 120 : L'électrocardiogramme au cours de l'HTP du groupe 2

Plus de la moitié des patients ont un ECG sans anomalies, un aspect d'hypertrophie des cavités gauche est retrouvé chez plus d'un tiers des malades

5.2.2 L'électrocardiogramme au cours de l'HTP des maladies respiratoires

Normal		HAD - HVD		HVD	
n	%	n	%	n	%
09	69	03	23	01	08

Tableau 121 : L'électrocardiogramme au cours de l'HTP des maladies respiratoires

L'électrocardiogramme est sans anomalies dans deux tiers des cas, tandis qu'une hypertrophie des cavités droites a été retrouvée dans près d'un quart des cas.

5.2.3 L'ECG au cours de l'HTP post-embolique

On a retrouvé une hypertrophie des deux cavités droites chez les deux patients qui présentent une hypertension pulmonaire post embolique.

6. Les explorations fonctionnelles respiratoires

6.1 La capacité vitale forcée

	Moyenne	min	Max
PID	55.08±18.47	35	107
Post-embolique	82.50±16.26	71	94

Tableau 122 : La capacité pulmonaire forcée au cours de l'HTP post embolique et l'HTP secondaire à la PID.

La CVF est diminuée au cours de l'hypertension pulmonaire secondaire à la PID, alors qu'elle est dans les limites de la normale chez les patients qui présentent une HTP post embolique

6.2 La gazometrie

	HTP du groupe 2		HTP du groupe 3		HTP du groupe 4	
	n	%	n	%	n	%
Hypoxie-hypocapnie	01	11	05	38	01	50
Hypoxie-hypercapnie	03	33	03	23		
total	04	44	08	61	01	50

Tableau 123 : La gazométrie

Les anomalies de la gazometrie sont plus fréquentes chez les patients qui présentent une HTP secondaire à la PID. Elles sont notées dans plus de la moitié des cas.

6.3 Le test de marche de 6 minutes au cours de l'hypertension pulmonaire secondaire à la PID

	moyenne	IC	Min	max
TM6	319±88.50	255.69 -82.31	200	420

Tableau 124 : Le test de marche de 6 minutes au cours de l'hypertension pulmonaire secondaire à la PID.

La distance moyenne notée au test de marche de 6 minutes est de 319 mètre, toutefois, la distance minimale parcourue a été retrouvée chez deux patientes âgées de 48 et 63ans qui présentent toutes les deux une sclérodermie systémique diffuse.

7. les examens radiologiques

7.1 Le scanner thoracique de la population HTP-PID

	n	%
Verre dépoli	03	23
Nid d'abeille	06	46
Bronchectasies	04	31
Total	13	100

Tableau 125 : Le scanner thoracique de la population HTP-PID

Les anomalies scanographique ont été retrouvée chez 13 patients, on note une fréquence élevée de l'aspect en nid d'abeille, il est retrouvé chez près de la moitié des patients.

7.2 la scintigraphie de perfusion et de ventilation

On retrouve 4 aspects en faveur d'une embolie pulmonaire répartis dans ce tableau en fonction de l'étiologie

Connectivite	n	%	Etiologie
SAPL	02	(50)	HTP du groupe 4
LES	01	(25)	
ScS	01	(25)	
Total =	04		

Tableau 126 : La scintigraphie de perfusion et de ventilation

La moitié des patients qui présentent des defects à la scintigraphie ont une HTP post embolique.

Commentaires et discussions

Le profil clinique et biologique de l' HTAP au cours des connectivites

1. Données épidémiologiques

1.1 Le sexe

La plus part des publications rapportent une nette prédominance féminine de l'HTAP au cours des connectivites en effet, dans notre étude la majorité de notre population (95%) est représentée par le sexe féminin. Aussi bien dans l'étude de Pan que l'étude de Reveal, l'HTAP reste l'apanage des femmes avec respectivement des prévalences de 90.7% et 90%.

Il est à noter que dans notre étude, la totalité des patients sclérodermiques sont des femmes ; le même résultat a été retrouvé dans le registre français(Hachulla), alors que dans la cohorte de Avouac 88% de la population sont des femmes. Nos résultats sont légèrement différents par rapport à ceux retrouvé dans la littérature. La prédominance féminine est plus importante dans notre étude et cette caractéristique se rapproche plus de l'étude française que du registre américain.

La prédominance féminine est également retrouvée dans la population des patients lupiques, qui est de 86%, notre résultat se rapproche de celui de l'étude de Thakkar qui retrouve (80% de femme).

La nette prédominance féminine s'explique par le fait que les connectivites sont plus fréquente chez les femmes que chez les hommes

1.2 L'âge moyen de survenue de l'HTAP

L'âge moyen de survenue de l'HTAP au cours des connectivites est de 40.50 (17.11), il est de 48.58 (16.64) ans au cours de la sclérodermie systémique, et de 28.71 (9.59) au cours du lupus systémique.

L'âge avancé des patients est un facteur de risque d'HTAP notamment au cours de la sclérodermie systémique, certains auteurs considèrent que les patients qui ont un âge supérieur à 60ans sont à risque de développer une HTAP.

Dans la majorité des études internationales et en particulier dans l'étude REVEAL, l'âge moyen des patients est de 57.1 (13.7) ans.

Contrairement aux données de la littérature, l'âge de survenue de l'HTAP dans notre étude est plus jeune ; ceci s'explique, probablement par le fait

que l'HTAP survient plus précocement chez nos patients. Au cours de la sclérodermie systémique, l'âge moyen des patients présentant une HTAP est de 58 ans dans l'étude de (Phung 2009)²⁹, il est de 56 ans dans le registre français ¹³⁸, et de 61ans pour Coghlan. En revanche, au cours du lupus systémique, la moyenne d'âge des patients est variable d'une étude à une autre avec un âge moyen de survenue de l'HTAP relativement jeune dans la majorité des cas. Dans l'étude Pan et al L'âge moyen des patients est de 30.2 ans, alors que dans l'étude de PRABU⁴⁴, il est de 41 ans, avec un âge plus élevé dans la cohorte de THAKKAR¹⁶³ (63.3 ans)

Dans notre étude, les patients sclérodermiques ont un âge significativement plus élevé comparativement aux patients lupiques. Les mêmes résultats sont retrouvés dans la littérature, particulièrement dans l'étude REVEAL. Ces mêmes auteurs considèrent que l'âge jeune est un facteur prédictif d'HTAP chez les lupiques

Tableau 127 et 128 : L'âge moyen dans les séries.

Sclérodermie	Age moyen (Année)	Lupus	Age moyen (années)
Reveal	61.8	Hachulla	47.6
Hachulla	56	Chung	45
Phung	58	Phung	58
Coghlan	61	Pan	30.1
Notre étude	48	Notre étude	28

1.3 L'âge de survenue de la connectivite

Dans notre étude, l'âge moyen de découverte de la connectivite qui est de 38.61 ans, concerne l'adulte jeune. En revanche, les patients sclérodermiques ont une moyenne d'âge plus élevée (45.7ans), et les patients lupiques ont une moyenne d'âge relativement plus jeune (28.57 ans).

La comparaison entre les deux formes de sclérodermie systémique a permis de mettre en évidence, que l'âge de début de la connectivite dans

la forme cutanée limitée (41 ans) est plus précoce que dans la forme diffuse (50 ans).

Certains auteurs considèrent qu'un début tardif de la sclérodermie systémique est un facteur de risque d'HTAP¹³⁷.

1.4 Délai d'apparition de l'hypertension artérielle pulmonaire

Dans notre série, la durée moyenne d'évolution de la connectivite avant la découverte de l'HTAP est de 3.21ans, le même résultat est retrouvé chez les patients sclérodermiques (3.75 ans). En revanche, ce délai est plus court chez les patients lupiques (2.29 ans).

Dans la littérature, on retrouve une légère différence de la durée d'évolution de la sclérodermie systémique qui est de 2 ans dans l'étude de Phung²⁹, contrairement à l'étude française, où le délai est deux fois plus long (6.5 ± 6.7 ans) ; ce délai est encore plus important dans le registre PHAROS¹³⁹ (10.7 ± 9.4 ans).

En ce qui concerne la maladie lupique, le délai d'apparition de l'HTAP varie de 4.9 à 7.4 ans selon les études⁽¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾, particulièrement celle de PRABU où la durée moyenne d'évolution du lupus est de 8.7ans.

Nos résultats ne concordent pas avec ceux de littérature, ceci s'explique probablement par l'apparition plus précoce de l'HTAP chez nos patients.

Quant à la chronologie d'apparition de l'HTAP, on constate que dans 45% des cas, le diagnostic de l'HTAP et de la connectivite est fait la même année. Cette caractéristique doit nous inciter à rechercher cette complication chez des patients nouvellement diagnostiqués. Le fait que les deux pathologies s'installent au même temps est du probablement plus à un retard diagnostic de la connectivite. Le diagnostic de l'HTAP a été fait dans la même année que la connectivite chez 75% des patients sclérodermique, et dans 57% au cours de la forme cutanée limitée.

Les données sur le délai précis entre le diagnostic de la connectivite et celui de l'HTAP sont disparates. Une étude française a ressorti 2 sous-types d'HTAP dans la ScS concernant chacun environ 1 patient sur 2 : les HTAP « précoces » qui surviennent dans les 5 années suivant le diagnostic de la ScS et les HTAP « tardives »

Dans la littérature, l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique, peut apparaître à tout moment et même très tardivement par rapport au début de la maladie. C'est parfois 10 ou 15 ans après le début de la maladie qui

semble stable par ailleurs, notamment dans les formes cutanées limitées, que peut apparaître une HTAP.

1.5 Les comorbidités

Dans notre étude, la recherche des comorbidités retrouve, une hypertension artérielle chez un peu moins de la moitié (40%) de nos patients, et un diabète de type 2 chez près d'un patient sur sept (15%). En outre, une hépatite auto-immune dans 10% des cas, et une thyroïdite d'Hashimoto dans 5%. La comparaison entre les deux groupes de populations HTAP+/HTAP- révèle que la fréquence de l'HTA et de l'hépatite auto-immune est significativement plus élevée au cours de l'HTAP.

Dans la littérature, les pathologies associées à l'HTAP ont été peu étudiées, cependant, dans le registre REVEAL, les mêmes résultats ont été retrouvés pour ce qui concerne l'HTA (40%) et le diabète de type 2 (12%). Il est toutefois important de préciser que cette prévalence concerne les patients présentant une HTAP toute cause confondue.

1.6 Les antécédents familiaux

L'étude des antécédents familiaux de maladie auto-immune, ne retrouve aucune particularité notable en dehors d'une polyarthrite rhumatoïde retrouvée chez la mère d'une patiente présentant un lupus systémique.

1.6.1 Hypertension artérielle pulmonaire

Aucun cas familial d'HTAP n'a été relevé dans notre étude.

1.7 Les circonstances de découverte

Les manifestations cliniques représentées essentiellement par la dyspnée d'effort ont été révélatrices de l'HTAP dans 80% des cas. Cependant, la réalisation systématique de l'échocardiographie Doppler a permis de dépister l'HTAP dans près d'un tiers des cas.

Dans la littérature, un groupe français a rapporté que la survie des cas incidents dépistés à l'échocardiographie doppler systématique est meilleure que celles des cas incidents diagnostiqués en pratique courante, alors que les patients sont symptomatiques, avec une probabilité de survie à 73% versus 25%¹⁶⁸.

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

2.1 La dyspnée d'effort

Les symptômes révélant l'HTAP, sont peu spécifiques, et les signes cliniques sont souvent tardifs, générant un délai moyen de plus de deux ans entre les premiers symptômes et le diagnostic

La dyspnée d'effort est le signe le plus souvent retrouvé en effet, il est présent chez plus de 95 % des patients présentant une hypertension pulmonaire.

Dans notre étude, tous nos patients ont une dyspnée d'effort, la moitié d'entre eux est au stade 2 de la NYHA, et l'autre moitié est aux stades 3 et 4.

Il a été rapporté dans la littérature, qu'au moment du diagnostic de l'HTAP, 80% des patients présentent une dyspnée d'effort aux stades III et IV, particulièrement chez les patients sclérodermiques. En revanche, dans le registre américain REVEAL, 62% des patients sont au stade III et 11.5% au stade IV, alors que dans registre coréen 31.8% des patients sont aux stades III et IV.

L'étude de la classification fonctionnelle de la dyspnée selon le type de connectivite montre que les stades 3 et 4 de la NYHA sont retrouvés essentiellement chez les patients sclérodermiques (58 %dont 42% au stade 4).

Pour ce qui est des patients lupique, la dyspnée est plus modérée , en effet tous nos patients sont au stade 2 et 3 de la NYHA, la dyspnée stade 2 est notée dans trois quart des cas.

Il est important de noter que seuls les patients sclérodermique présentent une dyspnée stade 4, ça n'a été noté ni chez les patients lupiques, ni chez la patiente qui présente le syndrome de Sharp.

Dans la littérature 40% des patients lupique sont asymptomatiques au début de la maladie¹³⁵, et parmi les patients symptomatiques 61%, soit 8 patients sur 13, sont au stade 2 de la NYHA selon une autre étude¹³⁶. Dans une étude récente (registre français d'HTP), 28.5% des patients sont au stade I/II, et 71.4 sont au stade III/IV. Nos résultats sont différents de ceux retrouvés dans la littérature.

Tableau 129 et 130 : Comparaison de la dyspnée d'effort dans les séries

Sclérodermie	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Reveal	2.4 %	22.7 %	59.8 %	15 %
Detect	18.4	46	34.5	1.1
Pharos	56%		38 %	6%
Notre étude	00	41.6	16.5 %	41.6 %

LUPUS	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Reveal	1.2 %	29.1 %	65.1 %	4.7 %
Hachulla	28.6 %		71.4 %	
Sobanski (RU)	28 %		72 %	
Notre étude	00	71.4 %	28.6 %	

2.2 L'asthénie

L'asthénie est un symptôme fréquent au cours des connectivites, qui peut se voir même en dehors de toute complication, néanmoins, dans notre étude, trois quart des patients avec HTAP présente une asthénie avec une prévalence significativement plus élevée chez les patients sans HTAP.

2.3 Signes de gravité

Les manifestations cliniques qui traduisent l'évolution et le retentissement cardiovasculaire de l'HTAP et qui sont considérés comme des signes de gravité de la maladie, comme les syncopes, l'hémoptysie, et les douleurs thoraciques n'ont pas été retrouvés dans notre série.

2.4 La néphropathie lupique

Il est à noter que la fréquence de la néphropathie est similaire dans les deux groupes de population avec et sans HTAP. Néanmoins, elle a été retrouvée chez près de la moitié des patientes lupiques présentant une HTAP (p non significatif). Dans la littérature, l'atteinte rénale au cours du lupus systémique considérée comme un facteur prédictif de mortalité²⁹⁵.

2.5 Atteinte digestive

Dans notre étude, une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage a été retrouvée chez quatre patientes présentant une sclérodermie systémique, (2 forme cutanée limitée, et 2 la forme diffuse). La prévalence de l'atteinte œsophagienne au cours de la sclérodermie associée à l'HTAP est de 6.5%, elle est significativement plus fréquente, chez les patients sans HTAP (93.5%), ($p < 0.00$).

3. PROFIL BIOLOGIQUE

3.1 Bilan immunologique

❖ Les anticorps anti Sm

Les anticorps anti Sm ont été positifs chez la majorité des patients lupiques avec HTAP (57%) alors qu'ils sont retrouvés chez seulement un tiers des patients sans HTAP (30%). Néanmoins, cette différence n'est pas significative.

Par ailleurs, dans le registre français d'HTP, les anticorps anti Sm sont significativement positifs chez les patients présentant un lupus systémique associé à l'HTAP comparativement aux patients lupiques sans HTAP. ($p = 0.04$).

❖ Les anticorps anti nucléolaires

Dans notre série la prévalence des anticorps antinucléolaires est plus élevée chez des patients qui présentent une HTAP (35%) comparativement aux patients sans HTAP (17%) néanmoins, cette différence n'est pas significative. Au cours de la sclérodermie systémique, ces anticorps ont été retrouvés chez la moitié des patients, ils sont plus fréquemment positifs en cas d'HTAP.

❖ Les anticorps anti SSA, SSB

En ce qui concerne la prévalence des anticorps anti SSA et anti SSB, on ne retrouve pas de différence significative dans les deux groupes de populations HTAP+/HTAP-.

En revanche, dans le registre français d'HTAP, les auteurs ont constaté que les anticorps anti-SSB étaient plus fréquents chez les patients avec un lupus systémique compliqué d'HTAP que chez les patients sans HTAP²⁹⁵ ($p : 0.003$).

4. Les examens cardiologiques

4.1 Electrocardiogramme

L'ECG peut révéler des anomalies électriques, témoignant du retentissement de l'HTAP (d'hypertrophie ventriculaire droite et de dilatation auriculaire droite). Il n'est toutefois ni suffisamment sensible ni suffisamment spécifique pour être utilisé comme un outil de dépistage. Les troubles du rythme supra-ventriculaires, principalement le flutter auriculaire, sont relativement fréquents dans les formes évoluées d'HTAP. Un ECG normal ne permet pas d'exclure le diagnostic d'HTAP.

Les anomalies électrocardiographiques dans notre série ont été notées dans 7 patients sur 20.

Les principales anomalies électriques

ECG	n	%	Age moyen	PAPs	SF. NYHA
HAD+HVD	4	20	43.75	89.75	3 / 4
HAD	3	15	55	79.25	2 / 3
NORMAL	13	65	38	69.46	2 / 3

On constate que la dyspnée d'effort est plus sévère dans le groupe qui présente une hypertrophie des cavités droites, la valeur moyenne de la PAPs est également plus élevée dans ce groupe par rapport au groupe de patients qui ont uniquement une hypertrophie de l'oreillette droite.

Peu d'études se sont intéressées aux anomalies électriques au cours de l'HTAP. En outre, dans l'étude DETECT ces anomalies ont été retrouvées dans 27.8% des cas¹⁴.

4.2 PARAMETRES DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER

L'échographie Doppler cardiaque est l'examen clé pour le dépistage de l'HTAP, et doit être effectué devant toute dyspnée inexpiquée. Il consiste à rechercher une élévation des pressions pulmonaires calculées à partir de la vélocité de l'insuffisance tricuspidienn (VIT).

4.2.1 La vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne

Dans notre étude, la valeur moyenne de la VIT IT est de 3.82 m/s avec une valeur minimale de 2.96 m/s et une valeur maximale de 5.58m/s.

La valeur minimale de la vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne a été notée chez une patiente âgée de 81 ans qui présentait une sclérodermie systémique diffuse, elle avait une dyspnée d'effort stade 3, et un taux explosif du NT-pro-BNP à 2300pg/l. le cathétérisme cardiaque droit n'a pas été réalisé, à cause du mauvais état hémodynamique de la patiente.

Par ailleurs, la valeur maximale de la vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne de 5.58m/s a été retrouvée chez une patiente âgée de 26 ans, qui présente une connectivite mixte. Elle présentait une dyspnée stade 3, et un taux très élevé du NT-pro-BNP à 3067pg/l.

Pour ces deux patientes, le diagnostic d'HTAP a été retenu sur les arguments suivants ; une vitesse de l'IT supérieure à 2.96 et 5.58 m/s, la dyspnée et le taux élevé du NT-pro BNP qui sont autant d'éléments probants d'HTAP.

La comparaison des valeurs de la vitesse de l'IT obtenue chez nos patients avec celle des études internationales, nous permet de constater que nos résultats sont plus proche de ceux de l'étude DETECT où la moyenne de la VIT des patients est de 3.1 m/s.

Il faut préciser que la sensibilité de l'écho-Doppler pour l'identification de l'HTP varie de 39 % à 100 % et la spécificité entre 42 % à 97 %.

4.2.2 La pression artérielle pulmonaire systolique

Les PAPs mesurées chez nos patients sont assez élevées, la valeur moyenne est de 74.95 mm Hg.

La valeur minimale de la PAPs à 45 mm Hg est retrouvée chez une patiente âgée de 30ans, qui présente une sclérodermie systémique cutanée limitée avec une dyspnée au stade 2 de la NYHA. Alors que la valeur maximale de 124mm Hg a été notée chez la patiente qui présente le syndrome de Sharp. L'HTAP chez cette patiente est très sévère, avec une dyspnée stade 3 et une dysfonction ventriculaire droite (TAPSE à 13)

La pression systolique du ventricule droit est égale à la pression artérielle pulmonaire systolique en l'absence de sténose pulmonaire. Une PAPs $\geq$ 60mmHg témoigne d'une HTAP sévère.

4.2.3 L'excursion systolique du plan de la valve tricuspide (TAPSE)

Le TAPSE est un paramètre qui permet d'évaluer la fonction ventriculaire droite, une mesure inférieure à 16 traduit une dysfonction ventriculaire droite qui est un facteur de mauvais pronostic.

La valeur moyenne du TAPSE de notre population est de 17.65 ± 2.54 , avec des intervalles de 13 à 22.

Une dysfonction sévère du VD a été retrouvée chez une seule patiente âgée de 26 ans qui présente une connectivite mixte (PAPs à 124, avec un taux de NT pro- BNP le plus élevé). on constate qu'il y a une concordance entre ces paramètres et qu'il s'agit d'une HTAP sévère avec une altération de la fonction ventriculaire droite.

4.2.4 Les paramètres de mauvais pronostic

❖ Mouvement paradoxal du septum interventriculaire

La dilatation du ventricule droit induit un aplatissement, puis une inversion de la courbure septale, responsable du mouvement septal paradoxal, qui est un facteur de mauvais pronostic. Cet aspect a été retrouvé chez trois patients qui présentent une HTAP sévère avec des PAPs supérieure à 79mmHg. Les PAPm mesurée au cathétérisme cardiaque chez deux patients sont de 44 et 60mmHg. Néanmoins, les symptômes d'une des patientes présentant une maladie lupique ne concorde pas avec la gravité des paramètres hémodynamiques mesurée à l'échocardiographie et au cathétérisme cardiaque droit (dyspnée stade 2).

❖ L'épanchement péricardique

La présence d'un épanchement péricardique en cas d'HTAP est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, il est retrouvé chez un peu plus d'un tiers de nos patients qui présentent une HTAP. La prévalence de l'épanchement péricardique est significativement plus fréquente chez les patients qui présentent une HTAP.

4.3 Le cathétérisme cardiaque droit

Dans notre étude le cathétérisme cardiaque droit a été réalisé et a confirmé le diagnostic de l'HTAP dans 45% des cas.

4.3.1 Les pressions artérielles pulmonaires moyennes (PAPm)

La pression pulmonaire moyenne retrouvée chez nos patients est de 51.56 mm Hg.

La valeur maximale de la PAPm est de 72 mm Hg, elle a été retrouvée dans 1 cas, chez une patiente âgée de 51 ans qui présente une sclérodermie systémique cutanée limitée, évoluant depuis 14ans. Sur le plan fonctionnel, elle présente une dyspnée stade 3. Les pressions pulmonaires retrouvées chez nos patients sont plus élevée comparativement à celles du registre REVEAL, qui sont de 45 ± 11.2 mm Hg, et de l'étude DETECT (32.5 ± 8.3 mmHg). Ceci s'explique probablement par le fait que la population étudiée n'est pas la même, car le recrutement n'est pas le même.

4.3.2 Résistances vasculaires pulmonaires(RVP)

La définition de l'HTAP exige la mesure des RVP, et une valeur supérieure à 3 Wood est obligatoire pour retenir le diagnostic de l'HTAP, c'est également un facteur pronostic.

La RVP moyenne calculée chez nos patients est de 13.63 w, elle est inférieure à celle calculée dans REVEAL qui est de 16.9 ± 9.1 ; ce qui permet de constater que nos patients ont un meilleur pronostic.

Néanmoins une valeur maximale assez élevée (20.70w) a été retrouvée chez une patiente âgée de 30 ans, lupique au stade 2 de la NYHA. On remarque dans ce cas qu'il y a une discordance clinico-hémodynamique. Cette observation confirme encore une fois que les patients lupiques compliquées d'HTAP sont peu symptomatiques.

4.3.3 Le débit systémique : la valeur moyenne du Qs est de 3.89ml/mn/m².

La valeur minimale du débit systémique est retrouvée chez une patiente âgée de 33ans qui présente une sclérodermie cutanée limitée avec une dyspnée stade 3.

4.3.4 La pression de l'oreillette droite

La moyenne de la POD calculée chez nos patients HTAP- connectivite est de 8.89 mm Hg, avec des valeurs extrêmes de 4 à 16 mm Hg. Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans le registre REVEAL (8.7 mm Hg).

L'index cardiaque est un important critère pronostic et doit être mesuré lors de chaque exploration hémodynamique. Il permet d'évaluer la réponse aux traitements.

La valeur minimale de 1.43 est notée dans un cas, il s'agit de la patiente qui a les résistances vasculaires pulmonaire les plus élevées. La valeur moyenne de ce paramètre dans REVEAL est de 2.5 ± 0.7 au cours des connectivites compliquée d'HTAP. Des valeurs similaires ont été observées chez les patients qui présentent une sclérodémie systémique ou un lupus.

Tableau 131 et 132 : Comparaison des paramètres hémodynamiques dans les séries

Sclérodémie	PAPm	IC	RVP
DETECT	32.5	2.9	4.6
France	49	2.39	
Reveal	44	2.5	9.3
Jiuliang Zhao	42.9	2.68	7.78
Notre étude	54.17	2.53	13.5

Lupus	PAPm	IC	RVP
CHUNG	46.6	2.6	10.7
JING (chine)	51.9	2.6	12.9
Hachulla	46.7	2.9	9.9
Shirai (Japan)	48	-	12.2
Notre étude	46.33	-	14

4.3.5 Confirmation de l'HTAP

Dans notre étude, le diagnostic de l'HTAP a été confirmé par le cathétérisme cardiaque droit dans 45% des cas, et surestimées dans 23.5 % des cas (04 patients sur 17).

Les PAPs surestimées à l'échocardiographie sont de l'ordre de 40 à 52 mm Hg avec des vitesses de l'insuffisance tricuspiddienne de 2.8 à 4.3 m/s. La réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit a mis en évidence des pressions artérielles pulmonaires moyennes normale dans deux cas ; 14 et 16 mmHg, et limite dans les deux autres cas ; 20 mm Hg. Ces patients sont symptomatiques sur le plan fonctionnel avec une dyspnée d'effort, au stade 2 dans 3 cas, et stade 3 dans 1 cas. Les connectivites concernées sont représentées par une sclérodémie systémique et l'autre moitié un syndrome de Sharp.

Une origine pulmonaire a été confirmée à la tomodensitométrie où un aspect en verre dépoli a été retrouvé dans 3 cas, et un aspect en nid d'abeille dans 1 cas. L'exploration fonctionnelle respiratoire est également perturbée dans les 4 cas avec notamment une diminution de la capacité pulmonaire forcée, qui est sévère dans 1 cas et modérée dans les autres cas.

Dans un essai Français visant à évaluer la fiabilité du dépistage éventuel de patients atteints de sclérodermie basé sur la VIT IT > 2,5 m/s symptomatique et > 3,0 m/s, quels que soient les symptômes, a révélé que 45 % des cas du diagnostic écho cardiographique d'hypertension pulmonaire étaient faussement positif.

Tableau 133 : l'hypertension artérielle pulmonaire non confirmée au KT droit dans les séries

études	n	Seuil Vit IT	HTP non confirmé au KT
Hachulla 2005	599	2.5-3	36% (12/33)
Hachulla 2009	384	2.8-3	30% (8/26)
Schmid 2007	51	>3	41.6% (5/12)
Methia	202	2.8-3	31.8% (7/22)
Notre étude	336	>2.8	23.5 % (4/17)

5. Les autres examens complémentaires

5.1 L'exploration fonctionnelle respiratoire

5.1.1 L'étude des volumes et des débits :

La spirométrie réalisée chez nos patients qui présentent une connectivite associée à une HTAP est normale, la moyenne de la CVF est de 80%. Par ailleurs les résultats de la spirométrie au cours de l'HTP associée à la PID sont très altérés, la moyenne de la CVF retrouvées chez ces patients est de 55.08 ± 18.47 .

La spirométrie n'a pas été suffisamment étudiée dans la littérature au cours de l'HTAP associée aux connectivites, un travail a été néanmoins réalisé par un groupe américain et a évalué une cohorte de patients atteints d'HTAP idiopathique sévère qui a montré une légère diminution de la capacité vitale forcée, du VEMS, et de la capacité pulmonaire totale. Une altération de la CVF et de la CPT est surtout fréquente au cours de l'HTP associée à la PID.

5.1.2 Test de marche de 6 minutes

La moyenne du TM6 des patients de notre série est de 379.64 mètre, nos résultats sont meilleures que ce qui décrit dans la littérature. En effet dans l'étude de Chung et al⁴³, en comparant les paramètres entre deux groupes de patients avec HTAP idiopathique et HTAP associée aux connectivites, il a retrouvé que le TM6 est plus bas au cours des connectivites (300 ± 118 vs 329.4 ± 134.7 m).

Le TM6 pour les patients ayant une hypertension pulmonaire secondaire à une PID est plus bas que celui des patients avec HTAP, la moyenne étant de 319 ± 88.50 .

Le temps de marche de 6 mn est un test simple qui consiste à mesurer la capacité d'effort d'un patient en mesurant la distance qu'il parcourt pendant 6 minutes. En pratique le TM6 est un très bon paramètre pour surveiller l'évolution de la capacité fonctionnelle des patients, c'est un des meilleurs reflets de la réponse thérapeutique chez ces patients et est étroitement associé à la morbi-mortalité au cours de l'HTAP.

5.1.3 Les gaz du sang

Les gaz du sang sont normaux au cours de l'HTAP, l'existence d'une hypoxémie sévère est évocatrice d'une PID, foramen ovale perméable ou d'une maladie veino-occlusive.

Dans notre étude, aucune perturbation des gaz du sang n'a été relevée dans le groupe de patients qui présente une connectivite associée à l'HTAP. Par ailleurs une altération des gaz du sang à type d'hypoxie hypocapnie ou d'hypoxie hypercapnie a été retrouvée dans les autres groupes d'HTP, notamment au cours de l'HTP secondaire à la pneumopathie interstitielle diffuse (61%), La gazométrie est perturbée chez 4 patients sur 9 au cours de l'HTP post capillaire (44%).

5.1.4 La diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone

Une diminution de la DLCO rapporté au volume alvéolaire en l'absence de pathologie interstitielle pulmonaire a une valeur prédictive dans la survenue d'une HTAP cours de la sclérodermie systémique. il est admis que les patients ayant une DLCO basse isolée sans réduction significative des volumes pulmonaires ($CVF > 75\%$) sont suspects d'HTAP ou de développer une HTAP à court terme. Le principal intérêt de ce paramètre est utilisé dans les grands registres pour le dépistage de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique.

Dans notre étude la DLCO a été réalisée dans un petit nombre de patient, ce qui rend son analyse désuète,

5.1.5 Comparaison des patients avec et sans HTAP

On a retrouvé une différence significatives de certains paramètres clinique entre les patients avec et sans HTAP. En effet la dyspnée et l'asthénie sont plus fréquentes en cas d'HTAP-connectivite qu'en l'absence de l'HTAP.

Le phénomène de Raynaud est présent chez 90% des patients avec HTAP vs 55% sans HTAP. Cette différence est statistiquement significative.

Quant à la durée moyenne d'évolution du Raynaud, elle est la même avec ou sans HTAP.

En comparant certains examens biologiques entre les deux groupes, comme l'anémie, l'insuffisance rénale, les anticorps anti SSA, anti SSB, et les anticorps anti Sm, on a constaté que l'insuffisance rénale est significativement plus fréquente chez les patients avec HTAP.

Pour ce qui est du bilan immunologique, on constate que les anticorps anti centromère sont plus fréquents en cas de connectivite associée à l'HTAP, la différence est statistiquement significative.

1. Les facteurs prédictifs de l'hypertension artérielle pulmonaire

1.1 Le phénomène de Raynaud

Dans notre étude la prévalence du phénomène de Raynaud est notée chez 90% des patients qui présentent une connectivite associée à une HTAP, contre 55% en l'absence d'HTAP. La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0.00$)

Il ressort de l'analyse du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite que 92% des patients sclérodermique et 86% des lupiques présentent un phénomène de Raynaud. Toutefois, le risque relatif n'est retrouvé qu'au cours du lupus systémique, il est de 8.7.

Dans le grand registre américain REVEAL, le phénomène de Raynaud est plus fréquent en cas d'HTAP associée aux connectivites qu'en cas d'HTAP idiopathique (26.5% vs 1.4% $p = 0.0001$). Il a été noté chez 1/3 des patients qui ont une sclérodermie ou un syndrome de Sharp compliquée d' HTAP, comparativement au patients lupique avec HTAP, ou il n'est présent que dans 14% des cas.

En revanche, les résultats d'une revue de la littérature chinoise sont différents, le phénomène de Raynaud a été retrouvé chez 51.2% de patients lupiques avec HTAP vs 20% sans HTAP.

La majorité des études ont retrouvé une fréquence élevée du phénomène de Raynaud, avec notamment une nécrose digitale en cas de connectivite associée à une HTAP. Le phénomène de Raynaud est considéré comme un facteur prédictif d'HTAP.

1.1.1 La durée d'évolution du phénomène de Raynaud

La durée moyenne d'évolution du phénomène de Raynaud dans notre série est de 5.65ans, le même résultat a été retrouvées chez les patients sans HTAP, avec durée une moyenne de 5.23ans.

Par contre la durée maximale d'évolution du phénomène de Raynaud retrouvée dans notre étude est de 18 ans en cas d'HTAP associée et de 38ans en l'absence d'HTAP.

Il ne semble pas y avoir une relation entre la durée d'évolution du phénomène de Raynaud et l'HTAP (pas de publications).

1.1.2 La capillaroscopie

Dans notre étude, les megacapillaires sont retrouvés chez seulement 30% des connectivites compliquées d'HTAP versus 92% sans HTAP, avec une différence très significative ($p=0.00$).

On constate que les megacapillaires sont fréquemment retrouvés chez des patients sans d'HTAP. Ce paramètre n'a pas fait l'objet d'étude, ni de recherche dans les travaux internationaux, par ailleurs des auteurs ont constaté qu'une diminution significative de la densité capillaire à la capillaroscopie exclusivement chez les patients sclérodermiques compliqués d'une HTAP¹⁵⁴.

1.2 Les télangiectasies

Dans la population de sclérodermie, les télangiectasies ont été retrouvées chez 19 patients, dont 4 (33%) présentent une HTAP. Trois (75%) d'entre eux, ont la forme cutanée limitée, avec un risque relatif de développer une hypertension artérielle pulmonaire de 4.5

Dans la littérature, les télangiectasies sont considérées comme un facteur prédictif d'HTAP, notamment au cours de la forme cutanée limitée de sclérodermie systémique.¹⁶¹

1.3 Le score de Rodnan modifié permet d'apprécier la sclérose cutanée au cours de la sclérodermie systémique, il est utilisé comme un critère pronostic dans les essais thérapeutiques. Certains auteurs rattachent la progression du score de Rodnan à une fréquence élevée de complication viscérale.

Dans notre série la moyenne du score de Rodnan modifié est plus élevée en cas de sclérodermie associée à une HTAP, avec une moyenne de 19.82, versus 16.72 dans la population générale.

1.4 Le profil immunologique :

❖ Les facteurs antinucléaires

La recherche des facteurs antinucléaire a été positive dans la majorité des cas (90%), sauf chez deux patientes ; chez une qui présente une sclérodermie systémique diffuse et l'autre sine scleroderma.

❖ Les anticorps anticentromères

Dans notre étude, les anticorps anti centromères sont significativement plus fréquents chez les patients qui présentent une connectivite associée à l'HTAP comparativement aux patients sans HTAP (25% vs 6.2) le risque relatif est multiplié par 4.

Les anticorps anti centromères sont positifs chez un tiers des patients qui présente la forme cutanée limitée de sclérodermie systémique, le risque relatif de développer une HTAP dans ce cas est 4.5 fois plus élevé. En revanche, ces anticorps sont négatifs dans tous les cas de sclérodermie systémique diffuse

La présence des anticorps anti centromères est considérée comme un facteur prédictif d'HTAP au cours de la sclérodermie systémique, dans l'étude DETECT, la prévalence de ces anticorps est plus élevée chez les patients qui présentent une sclérodermie systémique compliquée d'HTAP (50% vs 25.2%)

❖ Les anticorps anti-U1 RNP

Il a été prouvé que les anticorps anti-U1 ribonucléoprotéines sont impliqués dans l'étiopathogénie de l'HTAP.

Dans notre étude les anticorps anti U1RNP sont positifs dans 20% des cas, présents chez deux patientes lupique, et deux sclérodermique. En analysant la prévalence de ces anticorps dans les deux populations (HTAP+/HTAP-), il ressort qu'ils sont plus fréquents en cas d'HTAP. Ils sont statistiquement significatifs chez les patients qui présentent une sclérodermie systémique ($p=0.00$). Au cours du lupus systémique, la présence des anticorps anti U1RNP est plus élevée chez les patients qui présentent une HTAP mais la différence n'est pas significative ($p=0.9$).

Dans la littérature, la majorité des études ont retrouvé que la positivité des anticorps anti U1RNP est un facteur prédictif d'HTAP au cours du lupus érythémateux systémique. Dans l'étude de Huang et al²³³ menée dans une population asiatique, a indiqué en analyse multivariée que la présence des anticorps anti-U1-RNP était associée à un risque élevé d'HTAP (OR=12.399). Alors que dans une autre étude récente, les auteurs n'ont pas retrouvé de relation entre les anticorps anti U1RNP et l'HTAP chez les patients lupique ($P = .54$). Les auteurs de cette étude considèrent que la relation entre l'HTAP et les anticorps anti-U1-RNP est liée à l'appartenance ethnique²⁹⁵.

Lian et al¹³⁵ ont constaté dans une étude qui a porté sur la recherche de facteurs prédictifs d'HTAP au cours du lupus systémique, que les anticorps anti U1RNP, et les anticorps anticardiolipine étaient significativement élevés dans le groupe HTAP-LES.

La prévalence des anticorps antiU1RNP retrouvée dans une autre étude qui a porté sur 342 patients qui ont une connectivité associée à une HTAP est de 11% (36 patients).

Il est toutefois admis, que le taux de survie des patients lupique est significativement plus élevé en présence des anticorps anti-U1 RNP.²³²

❖ Les anticorps anticardiolipine

Dans notre étude, la positivité des anticorps anticardiolipine est à la limite de la significativité au cours du lupus systémique associé à l'HTAP.

La prévalence des anticorps anti β 2GP1 est plus élevée chez les patients lupique avec HTAP que sans HTAP (28.6% vs 9.7%) p:ns

Dans une récente analyse du registre français d'HTP, qui a concerné les patients lupique, la présence des anticorps anti β 2GP1 n'est pas significative (2/27 en cas d'HTAP-LES, 8/84 en cas de LES sans HTAP)²⁹⁵.

Dans l'étude chinoise, une corrélation positive a été confirmée entre les anticorps anti cardiolipines et le lupus systémique compliqué d'HTAP²⁰.

La prévalence des anticorps ACL retrouvée dans l'étude de FOIS est de 75% au cours du lupus associé à l'HTAP avec une fréquence plus élevée de thromboses artérielles⁵¹.

La recherche de l'anticoagulant lupique est négative chez nos patients, dans la série de PRABU, l'anticoagulant lupique a été positif chez 55% de patients qui présente un lupus associé à HTAP vs 16% sans HTAP⁴⁴.

❖ Les anticorps antitopoisomérase

Dans notre étude les anticorps antitopoisomérase sont positifs dans 15 % des cas, la sclérodermie systémique représente les 2/3 des cas. La prévalence de cet anticorps est similaire qu'il ait ou pas une HTAP. Le même résultat a été retrouvé dans la majorité des études. Certains auteurs considèrent que la négativité des anticorps antitopoisomérase serait un facteur de risque d'HTAP.

Dans une étude sur l'HTAP associée au lupus systémique, 25% des patients avaient des anticorps antitopoisomérase I positifs sans aucun signe de sclérodémie systémique¹⁵³. Dans notre étude les antitopoisomérase I sont négatifs dans l'HTAP-LES, néanmoins ils sont faiblement positifs (3%) dans le lupus sans HTAP.

Au cours de la connectivité mixte, c'est l'anticorps anti cardiolipine qui est associé au risque d'HTAP, ce résultat n'a pas été retrouvé dans notre étude, néanmoins l'anticoagulant lupique est positif chez notre patient sans aucun signe de thrombose artérielle ou veineuse associé.

1.5 L'insuffisance rénale

Dans notre série, l'insuffisance rénale est significativement plus fréquente en cas d'HTAP. Elle a été retrouvée chez un patient lupique, et 4 sclérodémique. Une atteinte rénale sévère a été notée chez une patiente qui a une sclérodémie systémique diffuse compliquée d'une crise rénale sclérodémique.

Dans le registre REVEAL la prévalence de l'insuffisance rénale est plus élevée chez les patients qui présentent une sclérodémie systémique, l'autre caractéristique de ces patients est l'augmentation de la créatinine par rapport aux autres types de connectivité associée à l'HTAP.

1.6 Biomarqueurs de l'HTAP

1.6.1 Le BNP et le NT-pro-BNP

Le BNP et le NT-pro-BNP ont fait l'objet de plusieurs études démontrant que leur augmentation est un facteur prédictif d'HTAP au cours de la sclérodémie systémique, et ceci en dehors de toute cardiopathie associée. Les taux du NT-pro-BNP retrouvée dans notre étude sont assez élevés, en effet la valeur moyenne est de 1535.33 ng/ml, chez les patients qui présentent une connectivité associée à l'HTAP. Il est à noter que la valeur maximale du NT-pro-BNP est retrouvée chez la patiente qui présente une connectivité mixte.

La valeur moyenne du NT-pro- BNP au cours de la sclérodémie systémique est aussi élevée à 1462.50ng/ml.

Dans une cohorte de patients sclérodémique suivis pendant 3ans, les taux élevés du NT-pro BNP était un facteur prédictif indépendant de développement d'une HTAP. Williams et al, a démontré qu'une valeur limite de 395 pg/ml a une grande spécificité de 95,1 % et faible sensibilité

de 55,9 % pour identifier les patients sclérodermique à risque de développer une HTAP.

Dans l'étude de Mathai²⁹⁶, le taux du NT-pro BNP était significativement plus élevé chez les patients qui présentent une sclérodermie systémique associée à l'HTAP comparativement à l'HTAP idiopathique.

Le résultat retrouvé dans REVEAL pour le BNP en comparant les valeurs moyenne des patients qui ont une connectivite-HTAP avec l'HTAP idiopathique est de 432.8 ± 789.1 vs 245.6 ± 427.2 pg/ml, $P < .0001$.

Toujours dans le même registre la valeur moyenne du NT-pro BNP au cours des connectivites associée à l'HTAP est de 2312.7 ± 4203 , un peu plus élevé en cas de sclérodermie-HTAP ; 2898.3 ± 4760 , est beaucoup plus basse au cours du lupus systémique ; 740 ± 1330

Il faut rappeler, que la détermination des valeurs seuils pour le BNP et le NT-pro-BNP est complexe, Les données du grand registre REVEAL (les valeurs du BNP ou du NT-pro BNP étant disponibles pour 1548 sur un total de 2716 patients) ²⁹⁷ montrent qu'en analyse multivariée, lorsque les concentrations du NT-pro BNP sont inférieures à 300 pg/ml, le risque relatif de mortalité est de 0,5. Inversement, pour des valeurs supérieures à 1500 pg/ml, le risque relatif est de 1,97.

1.6.2 Acide urique.

La valeur moyenne de l'acide urique plasmatique de nos patients qui présentent une connectivite associée à l'HTAP est de 398.67 ± 154.47 mmol/l. Ce taux est plus élevé au cours de la sclérodermie systémique (425 mmol/l), (Les normes sont de 180 à 300 mmol/l) ; L'augmentation de l'acide urique plasmatique reflète une dysfonction du métabolisme oxydatif, c'est un biomarqueur pronostic de l'HTAP, mais ces taux sont biaisés par l'association fréquente d'insuffisance rénale et/ou de la prise de diurétique dans cette population de patients, son utilisation en pratique comme biomarqueur pronostic n'est pas recommandée.

1. La prévalence de l'HTAP au cours des connectivites

Dans notre étude qui a porté sur 336 patients présentant une connectivite, la prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire est de 6%. Les prévalences publiées dans la quasi-totalité des études internationales, sont relevées à partir des registres nationaux et internationaux. Ces registres répertorient exclusivement des patients présentant une hypertension pulmonaire. Vu les différences de méthodologie, il serait difficile de comparer nos chiffres avec ceux des registres. Néanmoins, lorsqu'on prend en compte, les prévalences de ces mêmes études en fonction du type de connectivite, on constate qu'elles sont comparables avec celles de notre étude. Par conséquent, on peut plus ou moins dire, que notre prévalence de 6% est vraisemblablement proche de la réalité.

Dans notre étude, la sclérodermie systémique représente la première cause d'HTAP, elle concerne la majorité (60%) des HTAP secondaires aux connectivites. La forme cutanée limitée représente plus que la moitié des patients (58.3%), la forme diffuse concerne un tiers des patients (33.3%) et la forme limitée est retrouvée dans un seul cas (8%). Le lupus systémique arrive en deuxième position avec 35% enfin, le syndrome de Sharp est retrouvé chez un seul patient (5%).

Dans le registre français, les connectivites représentaient 15,3 % des causes l'hypertension artérielle pulmonaire diagnostiqués par cathétérisme cardiaque droit. La sclérodermie systémique et le lupus systémique étaient les plus fréquemment rencontrés, avec respectivement 76 % et 15 % des cas, suivi du syndrome de Sharp avec 8,73% (09 patients).

Dans le registre américain REVEAL qui retrouve la même prévalence de l'HTAP (15%), la sclérodermie systémique représente 62%, le lupus systémique 17% et les connectivites mixtes 8%.

1.1 L'HTAP au cours de la sclérodermie systémique

Dans notre étude, la prévalence de l'HTAP au cours de la sclérodermie est de 11.5%. Nos résultats sont comparables avec ceux retrouvés dans la majorité des études internationale notamment, celle de Yamane²⁷ et al (11,2%), de Mukerjee²⁸ et al (12%), de Hachulla (8 et 12%) et de Phung²⁹ et al (13%).

En revanche, dans la plus vaste étude internationale transversale DETECT qui a été réalisée chez les patients sclérodermiques à haut risque d'HTAP, la prévalence de l'HTAP était de 19%, la forme diffuse représente 20% et la forme cutanée limitée 70% des cas. Ces chiffres élevés s'expliquent par le fait que tous les patients ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit.

En Algérie, dans un travail de thèse, docteur Methia²⁹⁸ a retrouvé une prévalence de l'HTAP associée à la sclérodermie systémique de 6%. Au Maghreb, peu d'étude ont été réalisées sur l'hypertension pulmonaire au cours des connectivites. Les seules publications qui ont été rapporté, sont des études rétrospectives, basées sur l'échocardiographie, l'étude marocaine a retrouvé une prévalence de l'HTAP associée à la sclérodermie systémique de 8%, alors que l'étude tunisienne a retrouvé une prévalence de 38.5%.

L'HTAP peut compliquer aussi bien la forme diffuse, la forme cutanée limitée que la forme sine scleroderma, néanmoins, c'est la forme cutanée limitée qui a le plus de risque de développer une HTAP. Dans notre étude, la forme cutanée limitée est celle qui est le plus souvent rencontrée, elle représente un peu plus de la moitié des patients. Cette prédominance a été retrouvée dans la majorité des études.

Tableau 134 : La prévalence de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique en Afrique.

Pays	Prévalence
Tunisie (L. Baili) ²⁹⁷	38.5 %
Maroc (F. Lamrani) ²⁹⁸	8 %
Dakar (Maboury Diao) ²⁹⁹	14.5 %
Algérie (Methia) ³⁰⁰	6 %
Notre série	11.5%

1.2 L'HTAP au cours du lupus systémique

L'HTAP au cours du lupus systémique occupe la deuxième place après la sclérodermie systémique avec 4,9%, (7 patients). Dans le registre chinois CSTAR qui porte sur une cohorte de 1934 lupiques, 74 patients présentaient une HTAP, soit une prévalence de 3.8%.

La comparaison de nos résultats avec ceux publiés dans la littérature, retrouve des chiffres de prévalence de l'HTAP au cours du lupus

systémique assez proche du registre chinois, et plus élevée que ceux retrouvés dans le registre français et américain.

Au cours du syndrome de Sharp, la prévalence de l'HTAP de notre étude est de 5%, ce qui la situe à la troisième place des causes d'HTAP au sein des connectivites. Il existe très peu de données dans la littérature sur la prévalence de l'HTAP cours de la connectivite mixte. Dans une étude récente portant sur 147 patients, la prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire est de 1,4 %.

En résumé, dans notre étude, la sclérodermie systémique est la première connectivite à se compliquer d'HTAP, suivie du lupus systémique, et plus rarement du syndrome de Sharp.

2. Prévalence de l'hypertension pulmonaire hors HTAP

L'hypertension pulmonaire (HTAP) au cours des connectivites n'est pas toujours isolée, elle peut également survenir au cours d'une pneumopathie interstitielle diffuse (groupe 3), elle peut être post capillaire (groupe 2) en rapport avec une cardiopathie gauche, et enfin, secondaire à une maladie thromboembolique notamment, dans le cadre du SAPL (groupe 4).

Dans notre étude, l'hypertension pulmonaire a été retrouvée chez 44 patients dont 24 présentent une HTP hors HTAP. 13 patients présentent une HTP secondaire à la PID, 09 d'origine cardiaque, et 02 post embolique.

2.1 L'hypertension pulmonaire du groupe 2

Dans notre série, la prévalence de l'HTP post-capillaire est de 3%, ce qui représente 09 patients sur un effectif global de 336 patients. L'HTP post-capillaire a été retrouvé dans deux tiers des cas chez les patients lupiques (67%), dans près d'un quart des cas (22%) chez des patients sclérodermiques, et dans 11% chez des patients présentant une myosite inflammatoire. Contrairement à l'HTAP, la première cause d'HTP post-capillaire au sein des connectivites est le lupus systémique.

Les causes de l'HTP post-capillaire sont dans tous les cas en rapport avec une valvulopathie. Dans l'étude rétrospective de Pan³⁷ et al. portant sur une cohorte de 786 lupiques, 24 patients (3 %) présentaient une HTP secondaire à un lupus systémique et quasiment la moitié des patients (12) était porteur d'une valvulopathie.

Dans la littérature, Avouac, a rapporté une prévalence de l'HTP post-capillaire entre 1 et 1,3%.

2.2 L'hypertension pulmonaire secondaire à la pneumopathie interstitielle diffuse

Au cours de la sclérodermie systémique, plus de la moitié des patients développe au cours de leur évolution, une pneumopathie interstitielle diffuse. Elle est souvent localisée aux bases pulmonaires mais, peut se compliquer d'insuffisance respiratoire faisant le terrain de l'hypertension pulmonaire.

Dans notre étude, la prévalence de l'HTP secondaire à la pneumopathie diffuse au cours des connectivites est de 4%, soit 13 patients. La première connectivite qui s'est compliquée d'hypertension pulmonaire est la sclérodermie systémique (69%), suivie en deuxième position de la polymyosite (15%) et enfin, le syndrome de Gougerot Sjogren et syndrome de Sharp avec la même prévalence de 8%.

Dans la revue de la littérature, il existe très peu de données concernant la prévalence de l'HTP secondaire aux affections respiratoires, particulièrement au cours des connectivites. Ceci s'explique par la difficulté à réaliser de façon systématique un cathétérisme cardiaque droit chez tous patients susceptibles de développer une HTP.

Dans notre série, la prévalence de l'HTP au cours de la sclérodermie systémique est de 8.9% dont 2/3 des patients présentent la forme diffuse.

Dans la littérature, Avouac rapporte une prévalence de l'HTP au cours de la sclérodermie systémique de 19%, dans une autre étude récente multicentrique italienne, la prévalence de l'HTP secondaire à la PID au cours de la sclérodermie se situe entre 1 et 1.4%

2.3 L'hypertension pulmonaire post-embolique

Dans notre travail de thèse, la troisième cause d'HTP au cours des connectivites est d'origine post-embolique, elle a été retrouvée chez deux patients qui présentent un syndrome des antiphospholipides.

En résumé, l'hypertension pulmonaire a été retrouvée chez 44 patients, dont environ la moitié présente une HTAP (20 patients), et près d'un tiers des cas une hypertension pulmonaire secondaire à la pneumopathie interstitielle (13 patients). Les autres groupes d'HTP observées dans notre étude sont en rapport avec une cardiopathie gauche dans 09 cas, et post embolique dans deux cas.

Parmi, ces 44 patients, la moitié présente une sclérodermie systémique, et un quart souffre d'un lupus systémique.

ETUDE PRATIQUE : Prévalences

On ce qui concerne les autres connectivites, l'hypertension pulmonaire a concerné des patients qui présentent une connectivite mixte dans deux cas, un SAPL dans deux cas, un patient avec un syndrome de Gougerot Sjogren , et une myosite inflammatoire dans trois cas.

Comme décrit dans la littérature, la sclérodémie systémique et le lupus systémique sont les deux connectivites qui se compliquent le plus d'hypertension pulmonaire.

Tableau135 : La prévalence de l'HTAP au cours de la sclérodémie dans les séries

Auteurs	Pays	Année	Prévalence	Méthode Dc
Yamane et al	JAPAN	2000	11,2%	Echo-Doppler PAPs>40mmHg
Hachulla et al	France	2005	7.85%	KT
Phung et al	Australie	2009	13%	KT
Coghlan et al	France, Asie Amérique du nord	2013	19%	KT
Hsu et al	Amérique du nord	2014	13.9%	KT
Notre étude	Algérie	2016	11.5%	KT-ECHO

Tableau136 : La prévalence de l'HTAP au cours du lupus systémique dans les séries

Auteurs	Année	Moyen Dc	Prévalence
Perez et al	1981	KT droit	11%
Shen et al	1999	échocardi	9.3%
Tanaka et al	2002	échocardi	6,2%
Chung et al	2006	KT droit	11%
Prabu et al	2009	échocardi	4,2%
Ruiz-Irastorza	2013	KT droit	5%
Notre étude	2016	Echo/KT	4.9%

Le profil épidémiologique de notre population HTAP-connectivite

Le profil clinico-biologique de nos patients se caractérise par :

La prédominance féminine.

L'âge jeune des patients (40 ans), notamment des patientes présentant un lupus systémique (28 ans).

Un délai d'apparition de l'HTAP court, il est de 2 à 3 ans selon le type de connectivite

Un statut fonctionnel modéré, une dyspnée stade 2 de la NYHA chez la moitié des patients.

Une dyspnée d'effort plus sévère au cours de la sclérodermie systémique (40% des patients sont au stade 4)

Des patients lupiques peu symptomatique, (71% présentent une dyspnée stade 2).

Une fréquence élevée de l'asthénie.

L'HTAP est plus l'apanage de la forme cutanée limitée, alors que l'hypertension pulmonaire secondaire à la pneumopathie interstitielle est fréquente au cours de la forme diffuse.

La fréquence élevée des télangiectasies chez les patients qui présentent la forme cutanée limitée, (risque relatif est de 4.5).

Des comorbidités telles que l'HTA et la thyroïdite d'Hashimoto, notamment au cours de la forme cutanée limitée où la fréquence de l'HTA, du diabète de type 2, et de l'hépatite auto-immune est significative.

Sur le plan biologique, les anticorps anticentromères et anti U1RNP constituent un facteur de risque d'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la forme cutanée limitée de ScS. En outre, la présence des anticorps antitopoisomérase de type 1 s'est révélée être un facteur protecteur (0.3OR).

Il est à noter que les anticorps anticentromères sont négatifs chez les patients qui présentent une HTP du groupe 3, tout en sachant qu'un tiers de ces patients présentent la forme cutanée limitée. En revanche les anticorps antitopoisomérase de type 1 sont présents de façon significative.

Nos résultats ne sont pas très différents de ce qui est décrit dans la littérature, en effet l'HTAP a été retrouvé en premier lieu chez les patients sclérodermique, notamment ceux qui ont la forme cutanée limitée. Le

lupus systémique occupe la seconde place après la sclérodermie systémique. Le profil immunologique de nos patients est similaire à ce qui est décrit dans la littérature, en l'occurrence une association significative avec certains auto anticorps, comme les anticorps anticentromères au cours de la forme cutanée limitée de sclérodermie. En revanche, la forme diffuse est associée à une fréquence élevée des antitopoisomérase de type 1, ces patients sont plus exposés au risque de développer une hypertension pulmonaire secondaire à la PID.

Conclusion

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication rare, qui peut marquer l'évolution de toutes les connectivites. La sclérodermie systémique notamment la forme cutanée limitée avec anticorps anti centromère (prévalence estimée entre 6 et 10%) est celle qui s'associe le plus à l'HTAP. Malgré les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières décennies, la mortalité reste élevée particulièrement au cours de la sclérodermie systémique.

La dyspnée d'effort est le maître symptôme, souvent présente au moment du diagnostic de l'HTAP, elle est sévère chez la majorité des patients (classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA). Plus rarement, des douleurs thoraciques pseudo-angineuses ou des hémoptysies de faible abondance peuvent accompagner la dyspnée d'effort. Le manque de spécificité de la symptomatologie est à l'origine du retard diagnostic.

Le dépistage de l'HTAP particulièrement au cours de la sclérodermie est fortement recommandé en réalisant une échocardiographie, une DLCO, ainsi que le dosage des biomarqueurs de l'HTAP chaque année.

Le diagnostic de certitude repose sur la constatation d'une pression artérielle pulmonaire moyenne > 25 mmHg lors d'un cathétérisme cardiaque droit.

L'HTAP n'est cependant pas la seule cause d'HTP des connectivites, en effet cette dernière peut être secondaire à une cardiopathie gauche, à une pneumopathie interstitielle diffuse, ou à une maladie thromboembolique veineuse.

La gravité de cette maladie orpheline, le peu d'études et d'essais cliniques et thérapeutiques ont conduits les pays occidentaux et certains pays asiatiques à s'organiser, en créant des centres de référence de l'hypertension pulmonaire avec la mise en place de registres ainsi que la constitution de réseaux de soins. Et, grâce à ces centres de référence, des algorithmes diagnostic, et de dépistage de l'HTAP ont été mis en place. Les nouveaux protocoles diagnostiques et thérapeutiques devraient permettre d'améliorer le pronostic de l'HTP, qui reste encore trop sévère.

Les stratégies thérapeutiques sont inspirées de la prise en charge des patients avec HTAP idiopathique. Le traitement spécifique repose essentiellement sur les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les analogues de la prostacycline, et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. Le traitement immunosuppresseur permet parfois d'obtenir une amélioration de l'HTAP au cours du lupus et des connectivites mixtes. La prise en charge de l'HTAP au cours des connectivites devrait être multidisciplinaire.

Il est à noter qu'en Algérie, des centres de compétence commencent à s'individualiser déjà depuis quelques années. Un Centre de référence, un registre national et une association de patients atteints d'hypertension pulmonaire sont en cours d'enregistrement au ministère de la santé.

La création de la société Algérienne de l'hypertension pulmonaire (SAHP) en 2014 par le Pr AMRANE et son équipe du CHU lamine Debaghine et d'un registre national permettront d'obtenir des données épidémiologiques fiables, et de développer un algorithme de dépistage adapté aux spécificités Algériennes, ainsi que la sensibilisation des pouvoirs publics sur cette problématique et enfin de développer des travaux de recherche sur le sujet.

Références bibliographiques

1. **Montani D, Yaïci A, Jaïs X, Sztrymf B, Cabrol S, Hamid A, et al.** Hypertension artérielle pulmonaire. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie, 6-024-A-90, 2006.
2. **D. Montani, X. Jaïs, O. Sitbon, F. Capron, G. Simonneau, M. Humbert** Rev Mal Respir 2005 ; 22 (4) 651-666.
3. **Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Les hypertensions pulmonaires.** In: **Cohen A, Belmatoug N**, editors. *Cœur et médecine interne*. Paris: ESTEM; 2002. p. 1275–309.
4. **Chung L, Liu J, Parsons L, et al.** Characterization of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. Chest 2010;138:1383–94.
5. **Hao YJ, Jiang X, Zhou W, et al.** Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. Eur Respir J 2014;44: 963–72. REPETE 62
6. **Galie N, Corris PA, Frost A, et al.** Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D60–72.
7. **Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al.** Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179:151e7).
8. **Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al.** Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173 (9):1023-30.
9. **Yang, X., Mardekian, J., Sanders, K.N., Mychaskiw, M.A., and Thomas, J.** Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013; 32: 1519–1531
10. **Hatano.S, Strasser T.** Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting, October 15-17, 1973, Geneva: World Health Organization. 1975.
11. **Rich SE.** Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension. Available online at <http://www.who.int/ncd/pph.html>. 1998.

Références bibliographiques

12. **Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al.** Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S 43-54.
13. **Hassoun P, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores S, Grimminger F, et al.** Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 10-9.].
14. **McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al.** Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126 :14S-34S.
15. **n E, Gressin V, Guillevin L, et al.** Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3792-800.
16. **Steen V, Medsger TA Jr.** Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48:516-22.
17. **M.D. McGoon* and D.P Miller** a contemporary US pulmonary arterialhypertension registry EUROPEAN RESPIRATORY UPDATE REVEAL: *Eur Respir Rev* 2012; 21: 123, 8-18
18. **Ngian GS, Stevens W, Prior D, et al.** Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R213.
19. **Jeon CH, Chai JY, Seo YI, et al.** Pulmonary hypertension associated with rheumatic diseases: baseline characteristics from the Korean registry. *Int J Rheum Dis* 2012;15:e 80-9.
20. **Y. K. Xia, S. H. Tu, Y. H. Hu, Y. Wang, Z. Chen, H. T. Day, and K. Ross** **Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus:** a systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population *Rheumatol Int.* 2013 May; 33(5): 1211-1217.
21. **Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L.** Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatol Oxf Engl* 2004;43(9):1129-37.

Références bibliographiques

22. **Le Roy EC, Medsger TA.** Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28(7):1573-6.
23. **Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, SR, Baron M, Tyndall A et al.** 2013 classification criteria for systemic sclerosis
24. **Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, et al.** Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110:1515-9.
25. **MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al.** Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and conséquences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:453-9
26. **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* 2009; 60:1831-9.
27. **Yamane K et al** (2000) Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 39(11):1269-1271
28. **Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J et al.** Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1088-93
29. **Phung S, Strange G, Chung LP, et al.** Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J* 2009; 39:682-91.
30. **Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P et al.** Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37(11):2290-8.
31. **Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al.** Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-9.

Références bibliographiques

32. **Hsu VM, Chung L, Hummers LK, et al.** Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44:55e62. Epub 2014/04/09.
33. **D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR.** Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369:587–96
34. **Arnaud L, Fagot JP, Païta M, Mathian A, Fagot-Campagna A, Amoura Z.** Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a 2010 nation-wide population-based study using French National Administrative databases. *Arthritis Rheum* 2013;65(Suppl. 10):1067
35. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
36. **Kim WU, Min JK, Lee SH, et al.** causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:539–545
37. **Pan TL, Thumboo J, Boey ML :** Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000 ; 9 : 338-42.
38. **Shen JY, Chen SL, Wu YX, Tao RQ, Gu YY, Bao CD, Wang Q :** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999; 18 : 147-51.
39. **Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GR:** Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1292-8.
40. **Simonson JS, Schiller NB, Petri M, Hellmann DB:** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 918-25.
41. **Li EK, Tam LS:** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999; 26: 1923-9.
42. **Perez HD, Kramer N:** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: report of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11 : 177-81.

Références bibliographiques

43. **Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB.** Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006;25: 866–72.
44. **Prabu A, Patel K, Yee CS, Nightingale P, Situnayake RD, Thickett DR, et al.** Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 :1506–11.
45. **Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GR.** Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17:1292–8.
46. **Quismorio Jr FP, Sharma O, Koss M, Boylen T, Edmiston AW, Thornton PJ, et al.** Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13:349–59.
47. **Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 2002;29:282–7.
48. **Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al.** Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243–78.
49. **Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB.** Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995;129:510–5
50. **Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al.** Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:3918–25.
51. **Foïs E.** Prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire dans le lupus érythémateux systémique. Dépistage par échocardiographie. [thèse]. Paris: Université Paris 11; 2006.
52. **Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibanez D, Granton JT.** Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004; 13:506–9.

Références bibliographiques

53. **Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE** Treatment and Research group (CSTAR) registry: I. major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:1192-9.
54. **Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I, et al.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmun Rev* 2013;12:410-5.
55. **Sharp G. c., Irvin W. S., Tan E. M., Gould R G., Holman H. R** Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972;52: 148-59.
56. **Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH, Durham JB, Sharp GC, Ahmad M, Madigan NP, Hurst DP, Sullivan WD :** Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 1983 ; 68 : 1182-93.
57. **Burdtt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC :** Long-term outcome in mixed connective tissue disease : longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 899-909
58. **Nishimaki T, Aotsuka S, Kunieda T, Yokohari R.** Preliminary criteria for the diagnosis of pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. *Ryumachi* 1991; 31:159-66.]
59. **Tanoue LT:** Pulmonary hypertension in the collagen vascular diseases. *SeminRespirCrit Care Med* 2003;24: 287-96.
60. **Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, Lillard SB, Held CN, Wolfe JF, SunderrajanEV :** A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984 ; 63 : 92-107
61. **Bertoni M, Niccoli L, Porciello G, Storri L, Nannini C, Manes A, et al.** Pulmonary hypertension in primary Sjogren's syndrome: report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24:431-4.
62. **Hachulla E, M. Humbert /** Revue du Rhumatisme 74 (2007) 765 773
Hypertension artérielle pulmonaire et connectivites.
63. **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)* 2007;86(5):299-315. .

Références bibliographiques

64. **Foris V, Kovacs G, Matucci-Cerinic M, Olschewski H.** PI-7 positive antisynthetase syndrome and pulmonary hypertension. *J Rheumatol.* 2013;40:1777-9
65. **Baptiste Hervier, Alain Meyer, Céline Dieval, Yurdagul Uzunhan Herve´ Devilliers, David Launay, Matthieu Canuet, Laurent Te´tuChristian Agard, Jean Sibilia, Mohamed Hamidou, Zahir Amoura, Hilario Nunes, Olivier Benveniste Philippe Grenier, David Montan and Eric Hachulla** Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival *Eur Respir J* 2013; 42: 1271–1282
66. **Launay D, Humbert M, Berezne A, et al.** Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest*2011; 140: 1016–1024.
67. **Le Pavec J, Launay D, Mathai SC, et al.** Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol*2011; 40: 104–116.
68. **Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, ShoenfeldY, CampsMT, et al.** Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:1019-27.
69. **Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L. et al.** 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46: 903–975
70. **Romberg E.** Ueber sklerose der lungen arterie. *Dtsch ArchivKlin Med* 1891;**48**:197–206.
71. **Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ.** Primary pulmonary hypertension. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951;**11**:686–705.
72. **Primary pulmonary hypertension.** Report of the WHO meeting. Geneva: World Health Organisation; 1975.
73. **Rich S.** Primary pulmonary hypertension: executive summary from theworld symposium; Primary pulmonary hypertension 1998. Consultable sur le site internet de l'OMS : www.who.int/ncd/cvd/pph.html.oms, 1998.

Références bibliographiques

74. **Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al.** Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43** (Suppl. 12):5S–12S.
75. **Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al.** Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54** (Suppl. 1):S43–54.
76. **Maurice Beghetti, Gérald Simonneau** Classification de l'hypertension pulmonaire Archives of Cardiovascular Diseases Supplements (2010) 2, 132-136
77. **Andrei Seferian^{1, 2,3}, Gérald Simonneau** Hypertension pulmonaire : définition, diagnostic et nouvelle classification Presse Med. 2014; 43: 935–944 _ 2014
78. **Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celler- major D, Denton C, Ghofrani A et al.** Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34-41.].
79. **Tuder 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* 1994; 144:275-85.
80. **Archer S, Rich S.** Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research “Work in progress”. *Circulation* 2000;102:2781-91.
81. **Frost A.E., Badesch D.B., Barst R.J., Benza R.L., Elliott C.G., Farber H.W., and al.** The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries *Chest* 2011 ; 139 : 128-137
82. **Brown L.M., Chen H., Halpern S., Taichman D., McGoon M.D., Farber H.W., and al.** Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry *Chest* 2011 ; 140 : 19-26

Références bibliographiques

83. **Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A., Delcroix M., Distler O., Schweiger C., and al.** Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry *Int J Cardiol* 2013 ; 168 : 871-880
84. **Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G., Geraci M.W., Hanaoka M., Loyd J.E., and al.** Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : S32-S42
85. **Harrison R.E., Flanagan J.A., Sankelo M., Abdalla S.A., Rowell J., Machado R.D., and al.** Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia *J Med Genet* 2003 ; 40 : 865-871
86. **Chaouat A., Coulet F., Favre C., Simonneau G., Weitzenblum E., Soubrier F., and al.** Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension *Thorax* 2004 ; 59 : 446-448
87. **Kay J.M., Smith P., Heath D.** Aminorex and the pulmonary circulation *Thorax* 1971 ; 26 : 262-270
88. **Souza R., Humbert M., Sztrymf B., Jais X., Yaici A., Le Pavec J., and al.** Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases *Eur Respir J* 2008 ; 31 : 343-348
89. **Krowka M.J., Miller D.P., Barst R.J., Taichman D., Dweik R.A., Badesch D.B., and al.** Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry *Chest* 2012 ; 141 : 906-915
90. **Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M et al.** Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119:1518-23.
91. **dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S et al.** Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:715-20

Références bibliographiques

92. **Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavée J, Sztrymf B, Tcherakian C et al.** Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine* 2008;87:220-33.
93. **Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C et al.** EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46:65-9.
94. **Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M et al.** Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012; 344: d8012
95. **Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al.** Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D100-8.
96. **Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al.** Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D 109-16.
97. **Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P et al.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D92-9.
98. **Montani D, Coulet F, Girerd B, Eyries M, Bergot E, Mal H et al.** Pulmonary hypertension in patients with neurofibromatosis type I. *Medicine* 2011; 90:201-11.
99. **Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Nunes H, Garcia G, Simonneau G.** Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *Rev Med Interne*. 2002; 23: 41-54
100. **Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al.** Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl):13S-24S.
101. **Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM :** Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 25S-32S.

Références bibliographiques

- 102. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM :** Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 927-34.
- 103. Yousem SA :** The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 467-74.
- 104. Mukerjee D, Yap LB, Ong V, Denton CP, Howells K, Black CM, Coghlan JG :** The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon : the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1627-31
- 105. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, et al.** Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999;155(2): 411-9.
- 106. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, et al.** Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88 (1):E2-E11.
- 107. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al.** Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22: 451-8
- 108. Henke-Gendo C, Mengel M, Hoeper MM, et al.** Absence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172 (12):1581-5.
- 109. Giaid A, Saleh D.** Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333 (4):214-21.].
- 110. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al.** An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):70-5.

Références bibliographiques

- 111. Schmidta, D. Launaya, B. Soudanb, E. Hachullaa, P. de Grootec, M. Lamberta, V. Queyrela, S. Morell-Duboisa, P.-Y. Hatrona** La Revue de médecine interne 28 (2007) 371–376 Intérêt du dosage plasmatique de l'endothéline au cours de la sclérodémie systémique
- 112. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al.** Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19: 1566–71.
- 113. Kadono T, Kikuchi K, Sato S, Soma Y, Tamaki K, Takehara K.** Elevated plasma endothelin levels in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 1995;287:439–42. 110.Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets- a marker of fibrosis or vascular dysfunction. *J Rheumatol* 1994;21:1838–44
- 114. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al.** Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets- a marker of fibrosis or vascular dysfunction. *J Rheumatol* 1994;21:1838–44.
- 115. Peterlana D, Pucetti A, Caramaschi P, Biasi D, Beri R, Simeoni S, et al.** Endothelin 1 serum levels correlate with MCP-1 but not with homocysteine plasma concentration in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:133–7.
- 116. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, et al.** A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
- 117. Seyler C, Duthil-Straub E, Zitron E, Gierten J, Scholz EP, Fink RH, et al.** TASK1 (K(2P)3.1) K(+) channel inhibition by endothelin-1 is mediated through Rho kinase-dependent phosphorylation. *Br J Pharmacol* 2012;165:1467–75.
- 118. Remillard CV, Tigno DD, Platoshyn O, Burg ED, Brevnova EE, Conger D, et al.** Function of Kv1.5 channels and genetic variations of KCNA5 in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C1837–53.

Références bibliographiques

- 119. .Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al.** Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111(9):1339-46.
- 120. Said SI, Hamidi SA, Dickman KG, et al.** Moderate pulmonary arterial hypertension in male mice lacking the vasoactive intestinal peptide gene. *Circulation* 2007;115(10):1260-8.
- 121. Morse J, Barst R, Horn E, Cuervo N, Deng Z, Knowles J :** Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease : lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 2379-81.
- 122. Tew MB, Arnett FC, Reveille JD, Tan FK :** Mutations of bone morphogenetic protein receptor type II are not found in patients with pulmonary hypertension and underlying connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2829-30.
- 123. Satoh T, Kimura K, Okano Y, Hirakata M, Kawakami Y, Kuwana M :** Lack of circulating autoantibodies to bone morphogenetic protein receptor-II or activin receptor-like kinase 1 in mixed connective tissue disease patients with pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2005 ; 44 : 192-6.
- 124. Bossini-Castillo L, Simeon CP, Beretta L, Broen J, Vonk MC, Callejas JL et al.** KCNA5 gene is not confirmed as a systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension genetic susceptibility factor. *Arthritis Res Ther* 2012;14(6):R273.
- 125. Zsuzsanna McMahan, Florian Schoenhoff, Jennifer E. Van Eyk, Fredrick M. Wigley, and Laura K. Hummers** *Arthritis Res Ther.* 2015; 17(1): 201. Biomarkers of pulmonary hypertension in patients with scleroderma: a case-control study 2015 Aug 6.
- 126. Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Rai PR, Badesch DB, Voelkel NF :** Autoimmunity and pulmonary hypertension : a perspective. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 1110-8.

Références bibliographiques

- 127. Mouthon L, Guillevin L, Humbert M :** Pulmonary arterial hypertension : an autoimmune disease ? *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 986-8.
- 128. Tamby MC, Chanseaud Y, Humbert M, Fermanian J, Guilpain P, Garcia-de-la-Pena-Lefebvre P, Brunet S, Servettaz A, Weill B, Simonneau G, Guillevin L, Boissier MC, Mouthon L :** Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2005 ; 60 : 765-72.
- 129. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G :** Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999 ; 54 : 273-7.
- 130. Gourh P, Arnett FC, Assassi S, et al.** Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *ArthritisResTher* 2009;11:R147
- 131. Kollert F, Christoph S, Probst C, et al.** Soluble CD90 as a potential marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2013;65:281-7.
- 132. Rubin L.** Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;**336**:111-7.
- 133. Runo JR, Loyd JE.** Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;**361**:1533-44.
- 134. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G.** Les hypertensiones pulmonaires. In: Cohen A, Belmatoug N, editors. *Coeur et médecine interne*. Paris: ESTEM; 2002. p. 1275-309.
- 135. Lian F, Chen D, Wang Y, et al.** Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1727-1731.
- 136. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M.** Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182-9.
- 137. paul legendre luc mouthon** l'hypertension artérielle pulmonaire des connectivitespresse medicale **volume 43, issue 9** pages e233-e250, 883-1028 (september 2014).

Références bibliographiques

- 138. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, Hatron PY, Simonneau G, Clerson P, Humbert M.** Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009;136: 1211–1219.
- 139. Monique Hinchcliff, MD, MSn, SairaKhanna,BA, VivienM.Hsu,MDd, Jungwha Lee,PhD,MPHb, OritAlmagor,MAa, RowlandW. Chang, MD, MPH, Virginia Steen,MDf, LorindaChung,MD,MS** Survival in systemic sclerosis–pulmonary arterialhypertension by serum autoantibody status in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS)Registry, The PHAROS Investigators :Seminars in ArthritisandRheumatism45 (2015)309–314
- 140. Kasparian A, Floros A, Gialafos E, et al.** Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic **lupus** erythematosus. **Lupus.** **2007**;16:505–508. [PubMed]
- 141. Johnson SR, Granton JT.** Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *EurRespirRev*2011; 20: 277–28
- 142. Shen JY, Chen SL, Wu YX, Tao RQ, Gu YY, Bao CD, Wang Q.** *Rheumatol Int.* 1999;18 (4):147–51. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. Department of Cardiology, Ren Ji Hospital, Shanghai Second Medical University, People's Republic of China
- 143. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB.** Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995;129:510–5.
- 144. Chang B, Schachna L, White B, WigleyFM,Wise RA.** Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*2006; 33:269–274.
- 145. Cox SR, Walker JG, Coleman M, Rischmueller M, Proudman S, Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ.** Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J* 2005;35:28–33.

Références bibliographiques

- 146. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al.** High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of précapillaire pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58: 284–91.
- 147. Vivien M. Hsu, MD^{a,n}, Lorinda Chung, MD, MS^b, Laura K. Hummers, MD^c, Fredrick Wigley, MD^c, Robert Simms, MD^d, Marcy Bolster, MD^e, Rick Silver, MD^e, Aryeh Fischer, MD^f, Monique E. Hinchcliff, MD, MS^g, John Varga, MD^g, Avram Z. Goldberg, MD^h, Chris T. Derk, MDⁱ, Elena Schiopu, MD^j, Dinesh Khanna, MD^j, Lee S. Shapiro, MD^k, Robyn T. Domsic, MD^l, Thomas Medsger, MD^l, Maureen D. Mayes, MD, MPH^m, Daniel Furst, MDⁿ, Mary E. Csuka, MD^o, Jerry A. Molitor, MD^p, Firas Alkassab, MD^q, Virginia D. Steen, MD^r** Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44(2014)55–62
- 148. Sacks DG, Okano Y, Steen VD, Curtiss E, Shapiro LS, Medsger Jr. TA.** Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996;23:639–42.
- 149. Yaqub A, Chung L.** Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:302
- 150. Fois E, Le Guern V, Dupuy A, et al.** Non invasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: retrospective analysis of 93 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:836–41.
- 151. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernandez L, Ponce de Leon S :** Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989 ; 68 : 353-65
- 152. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA.** The lung in the antiphospholipides syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61:195–8.
- 153. Gussin HA, Ignat GP, Varga J, Teodorescu M :** Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 376-83

Références bibliographiques

- 154. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29:189–95.**
- 155. DE Holanda Mafaldo Diogenes A, Bonfa E., Fuller R., Correia Caleiro M. T. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2007; 16:2548.**
- 156. Miyata M, Kida S, Kanno T, Suzuki K, Watanabe H, Kaise S, et al. Pulmonary hypertension in MCTD: report of two cases with anticardiolipin antibody. *Clin Rheumatol* 1992;11:195–201.]**
- 157. Vassiliou VA, Moyssakis I, Boki KA, et al. Is the heart affected in primary Sjogren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:109–12.**
- 158. Kobak S, Kalkan S, Kirilmaz B, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with primary Sjogren's syndrome. *Autoimmune Dis* 2014;2014:710401. 2007; 34:1005-11.**
- 159. Humbert M., Yaici A., de Groote P., Montani D., Sitbon O., Launay D., and al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 3522-3530**
- 160. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonaryhypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D42–50.**
- 161. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst D, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai S, Sagggar R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin V. Recommendations for Screening and Detection of Connective-Tissue Disease Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis & Rheumatism*. 2013**
- 162. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriureticpeptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:1485–94.**

Références bibliographiques

- 163. Thakkar V, Stevens WM, Moore OA, et al.** Performance of screening algorithms in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic review.
- 164. Fois. E, Sitbon.O .** l'hypertension artérielle pulmonaire associée au connectivites actualités rhumatologiques 2013, 77 à 90
- 165. Habib G, Torbicki A.** The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2010;19:288-99.
- 166. C.Selton-Suty et al.** /Annales de cardiologie et d'Angéiologie 56(2007) S112-S122
- 167. Hachulla E, Launay D,** hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites ; particularités cliniques et pronostique, Revue des Maladies Respiratoires Actualités, Volume 3,Supplement 2,March 2011, Pages S49S55
- 168. 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 2005;52:3792
- 169. Fisher MR, Forfi a PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al.** Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179:615-21.
- 170. Taleb M, Khunder S, Tinkel J, Khouri S.** The diagnostic accuracy of doppler echocardiography in assessment of pulmonary artery systolic pressure: a meta-analysis. *Echocardiography* 2013; **30**: 258–65.
- 171. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al.**Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: asimultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. J Am CollCardiol 1985;6:750–6.
- 172. Skjaerpe T, Hatle L.** Noninvasive estimation of systolic pressure in theright ventricle in patients with tricuspid regurgitation. Eur Heart J 1986;7:704–10.

Références bibliographiques

- 173. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ.** A simple method for non invasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1021-7.
- 174. Lindqvist P, Waldenstrom A, Henein M, Morner S, Kazzam E.** Regional and global right ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: a pulsed Doppler tissue imaging study umea general population heart study. *Echocardiography* 2005;22:305-14.
- 175. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al.** Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001;22:340-8
- 176. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al.** Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilat²ed cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-42.
- 177. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K.** Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:566-9.
- 178. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al.** Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
- 179. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jai's X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ.** Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-2552.
- 180. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoon MD.** Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest* 2013;143:185-195.

Références bibliographiques

- 181. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS.** Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658–666.
- 182. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, Carrick-Ranson G, Levine BD.** Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;127:55–62 .
- 183. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, Eisenberg MJ, Joyal D, Hudson M, Boutet K, Serban A, Masetto A, Baron M.** High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:1083–1091.
- 184. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al.** Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105
- 185. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK :** Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 216-23
- 186. Johnson SR, Carette S, Dunne JV.** Scleroderma: health services utilization from patients' perspective. *J Rheumatol* 2006;33:1123–7.
- 187. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ, et al.** Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum* 2011;63:3531–9.
- 188. Steen V, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger Jr. TA.** Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35: 765–70
- 189. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD.** Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172

Références bibliographiques

190. **Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB** : The 6-min walk test. A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003 ; 123 : 387-98.
191. **Troosters T, Gosselink R, Decramer M** : Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 270-4.
192. **Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB** : The 6-min walk test. A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003 ; 123 : 387-98.
193. **Troosters T, Gosselink R, Decramer M** : Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 270-4.
194. **Enright PL, Sherril DL** : Reference equations for the six-minute walk in Healthy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1384-7.
195. **Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A**. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013;22:526–534. 211
196. **Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG**. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:40–50.
197. **Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG**. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1036–1047.
198. **Hall C**. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
199. **Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian OG, Kahan A**: N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003, 48:3503-3508.
200. **Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, Coglán JG**: Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003, 97:1230-1236.

Références bibliographiques

201. **Mark H. Williams, Clive E. Handler, Raza Akram, Colette J. Smith, Clare Das, Joanna Smee, Devaki Nair, Christopher P. Denton, Carol M. Black, John G. Coghlan** Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi891> 1485-1494 First published online: 27 April 2006
202. **Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M.** Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313–1321. *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537
203. **Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K.** Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–870.
204. **Vivek Thakkar, Wendy M Stevens, David Prior, Owen A Moore, Jillian Byron, Danny Liew, Karen Patterson, Pravin Hissaria, Janet Roddy, Jane Zochling, Joanne Sahhar, Peter Nash, Kathleen Tymms, David Celermajer, Eli Gabbay, Peter Youssef, Susanna M Proudman, and Mandana Nikpour** N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(3): R143.
205. **Antman EM.** Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002;346:2079–82.
206. **Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al.** Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844–8.
207. **Cracowski J, Degano B, Chabot F, Labarère J, Schwedhelm E, Monneret D, et al.** Independent association of urinary F2-isoprostanes with survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013;143:485–93.
208. **Heresi GA, Tang WH, AYTEKIN M, Hammel J, Hazen SL, Dweik RA.** Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary Arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:939–44.
209. **Galie N, Manes A, Branzi A.** The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61: 227–37.
210. **Warwick G, Thomas PS, Yates DH.** Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:503–512.

Références bibliographiques

- 211. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, Black CM.** Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol.* 1996.
- 212. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G.** Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 780–788.
- 213. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM.** The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–596
- 214. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie` N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ.** Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249.
- 215. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC.** Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299–1309.
- 216. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W.** Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1214–1219
- 217. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M.** Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079–1087.
- 218. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S.** Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106 :1477–1482.
- 219. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC.** Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:711–721.
- 220. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T.** Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 943–953.

Références bibliographiques

- 221. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D'Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C.** Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;128: 2005–2015.
- 222. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, Davies C, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG.** Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;22: 695–702.
- 223. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG.** Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7: 100–106.
- 224. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie` N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G.** Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60:1025–1030
- 225. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P.** Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension ? : a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1192–1201.
- 226. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD.** Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012;126: 349–356.
- 227. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM.** Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013;143: 315–323.
- 228. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M.** Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647–652.
- 229. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G.** Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;27:114–120.

Références bibliographiques

- 230. Lefèvre G¹, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, Hatron PY, Humbert M, Launay D.** Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013 Sep;65(9):2412-23.
- 231. Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, et al.** Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open* 2013;3(8):e003113
- 232. V. Sobanski, J. Giovannelli, B M. Lynch, E. Schreiber, S. Nihtyanova, J. Harvey, Clive E. Handler, C P. Denton, J G. Coghlan** Arthritis & Rheumatology Characteristics and Survival of Anti-U1 RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension 2016 Feb;68(2):484-93
- 233. Huang, C., Li, M., Liu, Y. et al.** Caractéristiques de base et facteurs de risque de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé. *Médecine (Baltimore)*. 2016 ; 95 : e2761
- 234. Chang B et al** (2003) Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 30(11):2398-2405
- 235. J Fran Viet** *Pneu* 2011; 02(05): 1-94 2011 JFVP. Pneumopathie interstitielle fibrosante liée à la sclérodermie systémique
- 236. Steen VD, Medsger TA.** Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4.
- 237. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al.** Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2246-55.
- 238. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al.** Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):139-53
- 239. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, et al.** The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002 Jun;19(2):121-7.

Références bibliographiques

- 240. Muir TE, Tazelaar HD, Colby TV, Myers JL.** Organiz-ing diffuse alveolar damage associated with progressive systemic sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1997 Jul;72(7):639-42
- 241. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Poly-chronopoulos V, Pantelidis P, et al.** Histopathologic subsets of fibrosingalveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J RespirCrit Care Med.* 2002 Jun 15;165(12):1581-6.
- 242. Vincent Cottin :** Hypertension pulmonaire au cours des maladies respiratoires chroniques *La Presse Médicale*, Volume 43, Issue 9, Pages 945-956
- 243. 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*
- 244. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, Mathai SC, Launay D, Hummers LK et al.** Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *ArthritisRheum*2011;63: 2456-64.
- 245. Steen VD.** Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Aug;35(1):35-42.
- 246. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoy-iannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE.** Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug 15;55(4):598-602.
- 247. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al.** Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul;40(7):1229-36.
- 248. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr.** Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994 Sep; 37(9): 1283-9.

Références bibliographiques

- 249. Seeger W, Adir Y, Barbera` JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Éplie` N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachie´ry JL.** Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D109–D116
- 250. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells AU, et al.** Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):169-73.
- 251. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C.** Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung dis-ease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2009;36(2):330-6.
- 252. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, Tscholakoff D** Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990 Sep;176 (3):755-9.
- 253. Norfolk SG, Lederer DJ, Tapson VF.** Lung transplantation and atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34: 857-65.
- 254. Naeije R, Vachiéry JL.** Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med* 2001;22:517-27.
- 255. Task Force for Diagnosis, Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respi-ratory Society (ERS), International Society of Heart, Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
- 256. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diag-nosis and Treatment of Pulmonary Hyper-tension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.

Références bibliographiques

- 257. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger- Christoph S, Jaïs X, Humbert M et al.** Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005;102:1133-7.
- 258. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A et al.** Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881-5.
- 259. Price LC, Montani D, Jaïs X, Dick JR, Simonneau G, Sitbon O et al.** Noncardio-thoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1294-302.
- 260. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ.** Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care Lond Engl* 2010;14:R169
- 261. V.V. McLaughlin, S.L. Archer, D.B. Badesch, R.J. Barst, H.W. Farber, J.R. Lindner, et al.** ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association *J Am Coll Cardiol*, 53 (17) (2009), pp. 1573-1619
- 262. I.R. Henkens, T. Hazenoot, A. Boonstra, M.V. Huisman, A. Vonk-Noordegraaf** Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension *Eur Respir J*, 41 (4) (2013), pp. 872-878
- 263. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al.** Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 2011;75:2668-74.
- 264. 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* 2008;58 (2):521-31.
- 265. 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* 2000;132(6):425-34.

Références bibliographiques

- 266. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al.** Continuous sub-cutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
- 267. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C et al.** Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28:1195-203
- 268. Oudiz RJ, Farber HW.** Dosing considerations in the use of intravenous prostanoids in pulmonary arterial hypertension: an experiencebased review. *Am Heart J* 2009; 157(4):625-35.
- 269. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al.** Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
- 270. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al.** Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373:2522e33. Epub 2015/12/25.
- 271. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karłócai K, Galiè N et al.** Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874-80.
- 272. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapsen VF et al.** Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
- 273. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al.** Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903. Clinique.
- 274. 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* 2008;67(9):1222-8.
- 275. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G et al.** Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371: 2093-100.

Références bibliographiques

- 276. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G et al.** Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003;124(1):247-54
- 277. Walker KM, Pope J,** Scleroderma Clinical Trials Consortium, Canadian Scleroderma Research Group. Expert agreement on EULAR/EUSTAR recommendations for the management of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;38(7):1326-8.
- 278. Galie´ N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ.** Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-3019.195.
- 279. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al.** Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-35.
- 280. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al.** Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl J Med* 2013 Aug 29;369:809e18.
- 281. Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, et al.** Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. *Eur Respir J* 2015;46:1711e20. Epub 2015/10/24.
- 282. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al.** Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-57.
- 283. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z et al.** Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903.
- 284. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al.** Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl J Med* 2013;369:330e40.
- 285. Ghofrani HA , Grimminger F ,Grünig E , et al** Prédicteurs des résultats à long terme chez les patients traités par riociguat pour l'hypertension artérielle pulmonaire: données de l'essai d'extension PATENT-2 ouvert, randomisé et à long terme . *Lancet Respir Med* 2016 ; **4** : 361 - 71 Recherche clinique et épidémiologique

Références bibliographiques

- 286. Grimminger F, et al.** Riociguat pour le traitement de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique. *N Engl J Med* 2013 ; 369: 319 – 329
- 287. Hossein-Ardeschir Ghofrani, Nazzareno Galiè, Friedrich Grimminger, Ekkehard Grünig, Marc Humbert, Zhi-C, heng Jing, Anne M. Keogh, David Langleben, Michael Ochan Kilama, Arno Fritsch, Dieter Neuser, et Lewis J. Rubin,** pour le groupe d'étude PATENT-1 Riociguat pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire *N Engl J Med* 2013; 369: 330-340
- 288. Marc Humbert, J Gerry Coghlan, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Friedrich Grimminger, Jian-Guo He, Gabriela Riemekasten, Carmine Dario Vizza, Annette Boeckenhoff, Christian Meier, Janethe de Oliveira Pena, Christopher P Denton** Rapport concis Riociguat pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif: résultats de PATENT-1 et PATENT-2
- 289. Hachulla Eric:** Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2 *Ann Rheum Dis* 2016 ; doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087.
- 290. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al.** Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146:449–75.
- 291. Galie` N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension:** from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31: 2080–2086
- 292. Norfolk SG, Lederer DJ, Tapson VF.** Lung transplantation and atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34:857-65.
- 293. Schachna L, Medsger TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B et al.** Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3954-61.

Références bibliographiques

294. **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 Med* 2014
295. **Eric Hachulla, Xavier Jais, Gaël Cinquetti, Pierre Clerson, Laurence Rottat, David Launay, Vincent Cottin, Gilbert Habib, Grégoire Prevot, Céline Chabanne, Eléna Foïs, Zahir Amoura, Luc Mouthon, Véronique Le Guern, David Montani, Gérald Simonneau, Marc Humbert, Vincent Sobanski, Olivier Sitbon,** Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus.*CHEST* Janvier 2018, V153,n1 p143-151
296. **Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, Boyce D, Lechtzin N, et al.** (2010) Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 35: 95–104 Y.
297. **Chung, L., Farber, H.W., Benza, R. et al.** Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest.* 2014; 146: 1494–1504
298. **L. Baili , B. Boussema , B.Ben. Dhaou , Z. Aydi , S. Ketari , S.Kochbati , S. Berhouma , O. Cherif , L. Rokbani** La sclérodémie systémique : étude monocentrique de 47 cas *Médecine interne, hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie Abstracts / La Revue de médecine interne* 31S (2010) S404–S501
299. **F. Lamrani , S. Najah , F.Z. Alaoui , F.Z. Alaoui , A. Drabo , W. Bouissar , H.El. Kabli , S. Benamour :** Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique. Étude de 80 cas *Médecine interne, CHU Ibn Rochd-Casablanca-Maroc, Casablanca, Maroc Abstracts / La Revue de médecine interne* 31S (2010) S404–S501
300. **Maboury Diao,¹ Mouhamadou Bamba Ndiaye,^{1,&} Adama Kane,¹ Malick Bodian,¹ Nadège Christelle Tchintchui,¹ Alassane Mbaye,² Mouhamadou Mounir Dia,¹ Moustapha Sarr,¹ Assane Kane,¹ et Serigne Abdou Ba :** L'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique *Pan Afr Med J.* 2012; 11: 9.
301. **Methia N Samia Latreche, Salim Benkhedda** Frequency of PAH in scleroderma Algerian patients *CHU Mustapha Pacha, Alger, Algérie :Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* (2016) 8, 51-65

Annexe 1 : Fiche d'étude

1. Identification du patient :

N° de la fiche :

Date d'inclusion :

Nom :

Prénoms :

Age :

Sexe : F M

situation civile :

Profession :

Origine géographique :

Tél :

Service d'origine :

Adresse :

2. La maladie auto-immune

Antécédents personnels

Antécédents familiaux MAI : Non oui degré parenté : 1^{er} 2^e

ScS : diffuse – cutanée limitée- Sine scleroderma

LES - Sharp - SGS - SAPL -Myosite inflammatoire -

PR Autres

Examen clinique

TA BMI score de Rodnan

Date Dc MAI : Age de survenue MAI : Ancienneté MAI :

Examens para cliniques

Glycémie urée créatinine clairance ASAT ALAT PAL

γGT chimie urinaire protéinurie 24h

FNS VS : CRP : CPK LDH

Profil inflammatoire : EPP :

Immunologie : FAN: Type : taux

ANCA : APL Anticardiolipine : antiβ2GP 1 anti LKM1

ANTI M1

FR anti- CCP Autres

Complément

Capillaroscopie

Manométrie

PBR

Autres :

Traitement : 1° corticoïde dose : durée :
2° immunosuppresseur non oui lequel :
3° autres :

3. Hypertension artérielle pulmonaire.

Age de survenue date Dc

Circonstances de découverte

Clinique :

Signes fonctionnels :

Dyspnée : non oui : stade I II III IV

Hémoptysie : non oui Asthénie : non oui

Douleurs thoraciques : non oui Toux : non oui : type

Éclat de B2 : souffle d'IT souffle d'IP

Annexes

OMI ascite RHJ TJ hépatalgie Autres
 BIOLOGIE:
 BNP NT pro BNP Troponine
 HIV HCV HBS TSHus
 Acide urique:
 Gaz du sang:
 Telethorax - ECG
 EFR: CVF: VEMS: CPT: DLCO:
 Test de marche de 6 mn: distance :
 Echographie cardiaque: dtd VD dtd VG dtsVG FE VIT PAPS:
 FE: S VD: S OD: TAPSE: Tei:
 FR

 Épanchement péricardique : non oui SIV paradoxal

 Cardiopathie

 Cathétérisme cardiaque droit PAPm PAPO RVP Qc Index
 cardiaque P° OD SvO2 test vasoréactif

 TDM thoracique

 Angioscanner thoracique

 IRM cardiaque

 Scintigraphie de perfusion-ventilation

 Les autres HTP

 Délai Dc de l'HTAP/MAI :

 Activité de la MAI

 TRT de l'HTAP

Annexe 2

Critères de classification ACR/EULAR (American collège of rheumatology et European ligue against rheumatism) définis en 2013 pour la sclérodermie systémique. Télangiectasies: dilatation des petits vaisseaux cutanés ; anomalies capillaroscopiques : la capillaroscopie montre une image anormale (méga-capillaires, hémorragies ou plages désertes). Un score de 9 ou plus est nécessaire à la classification d'un malade. **(293)**

Items	Sous-item(s)	Poids/score
Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpophalangiennes (critère suffisant)		9
Épaississement cutané des doigts (ne compter que le score le plus élevé)	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie (en distalité des 4 articulations métacarpophalangiennes, mais proximale jusqu'aux articulations interphalangiennes)	4
Lésions pulpaire (ne compter que le score le plus élevé)	Ulcères pulpaire	2
	Cicatrices pulpaire déprimées	3
Télangiectasies	–	2
Anomalies capillaroscopiques	–	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou atteinte pulmonaire interstitielle (score maximum 2)	Hypertension artérielle pulmonaire	2
	Atteinte pulmonaire interstitielle	2
Phénomène de Raynaud	–	3
Auto anticorps associés à la SSc (score maximum = 3)	Anti-centromères	3
	Anti-topo-isomérase I	3
	Anti-ARN polymérase III	3

Annexe 3

Critères de classification du lupus systémique selon l'ACR (1997)

Un patient est considéré comme ayant un lupus érythémateux systémique si 4 des 11 critères sont présents, simultanément ou non, quel que soit l'intervalle de temps séparant les différentes observations.

Critères

- 1** - Eruption malaire en ailes de papillon
- 2** - Eruption de lupus discoïde
- 3** - Photosensibilité
- 4** - Ulcérations orales ou nasopharyngées
- 5** - Polyarthrite non érosive
- 6** - Pleurésie ou péricardite
- 7** - Atteinte rénale: protéinurie > 0.5g/24h ou - cylindres urinaires
- 8** - Atteinte neurologique : convulsions ou - psychose
- 9** - Anomalies hématologiques:
 - Anémie hémolytique ou
 - leucopénie < 4000/mm³ ou
 - lymphopénie < 4500/mm³ ou
 - thrombopénie < 100 000/mm³
- 10** - Désordre immunologique
 - présence de cellules LE ou
 - anticorps anti-ADN natif ou
 - anticorps anti-Sm -
 - fausse sérologie syphilitique
- 11** - Anticorps antinucléaires à taux anormal (en l'absence de médicament inducteurs)
 - titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence, ou
 - technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicaments inducteur de lupus.

Annexe 4

Les critères SLICC (2012), validés par la présence de ≥ 4 critères dont au moins 1 clinique et 1 immunologique, ont une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.

CRITÈRES SLICC	DÉFINITION
Critères « cliniques »	
Lupus cutané aigu / subaigu	<u>Aigu</u> : érythème malaire, lupus bulleux, nécrolyse toxique épidermique, érythème maculo-papuleux ou photosensible (sans dermatomyosite) <u>Subaigu</u> : lésions psoriasiformes ou polycycliques résolutives sans cicatrice ou avec dépigmentation / télangiectasies
Lupus cutané chronique	<u>≥ 1 parmi :</u> – Lupus discoïde classique – Lupus hypertrophique ou verruqueux – Panniculite lupique ou lupus cutané profondus – Lupus chronique muqueux – Lupus timidus – Lupus engelure – Forme frontière lupis discoïde / lichen plan
Ulcérations	Buccales, ou nasales
Alopécie non-cicatricielle	Eclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec cheveux cassés (éliminer

Annexes

	les différentiels: pelade, mdct, carence martiale...)
Atteinte rhumato	Synovite touchant ≥ 2 art. Ou arthralgies avec dérouillage matinal >30 min touchant ≥ 2 art.
Sérîtes	<u>Pleurésie</u> – Typique > 24h – Ou épanchement ou frottement pleural <u>Péricardite</u> – Douleur typique > 24h – Ou épanchement ou frottement péricardique – Ou signes ECG
Atteinte rénale	Prot U > 500 mg/24h Ou cylindres hématiques
Atteinte neurologique	≥ 1 parmi : – Convulsions – Psychose – Myélite – Mononévrite multiple – Neuropathie périph. / atteinte des PC – Sd confusionnel
Anémie hémolytique	–
Leucopénie (1 épisode suffit)	Leuco < 4 G/L Ou lympho < 1 G/L
Thrombopénie (1 épisode suffit)	Plaquettes < 100 G/L
Critères immunologiques	

Annexes

AAN	(norme du laboratoire)
Anti-ADN natif	(norme du laboratoire)
Anti-Sm	–
Anti-phospholipide	≥ 1 parmi : – Anticoagulant circulant – Faux + au VDRL – IgA/G/M anticardiolipine à titre moyen ou fort – IgA/G/M anti- β 2-GP1
Hypocomplémentémie	Portant sur le C3, C4 ou CH50
Test de Coombs direct positif	(en l'absence d'anémie hémolytique)

Ces critères permettent d'homogénéiser les études et les traitements, mais manquent de sensibilité en particulier en début de maladie.

- Il faut éliminer les diagnostics différentiels de ces critères (ulcération buccale et aphte par ex.) et les autres étiologies pouvant les provoquer, en particulier médicamenteuses
- Critères cumulatifs = pas nécessairement simultanés

Annexe 5

Les critères de classification des connectivites mixtes selon Alarcon-Segovia

- un **élément sérologique**: présence d'anticorps anti-RNP à un titre élevé (> 1:1600 en hémagglutination, ou > à 1:64 - 1:128 à l'immunofluorescence^{3, 10}), **condition sine qua non**
- des **critères cliniques**: tuméfaction des mains, synovite, myosite, phénomène de Raynaud, acrosclérose avec ou sans atteinte sclérodermique proximale

Le diagnostic de MCTD peut être retenu si **le critère sérologique et au moins trois critères cliniques sont remplis** (exception faite de la triade *tuméfaction des mains-acrosclérose-phénomène de Raynaud*, qui nécessite un critère supplémentaire pour permettre la distinction avec une sclérodermie).

Annexe 6 Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) (critères de Sidney) : au moins un critère clinique et un critère biologique sont nécessaires pour retenir le diagnostic.

Critères cliniques

- Au moins 1 thrombose artérielle ou veineuse
- Obstétrique :
 - 1 mort fœtale > 10 SA (Fausse couche spontanée tardive)
 - 3 morts fœtales < 10 SA (Fausse couche spontanée précoce)
 - Naissance prématurée < 34 SA, liée à une pré-éclampsie ou à une insuffisance placentaire sévère

Critère biologique

(Présence sur deux prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle)

LA	Allongement des tests de coagulation plasmatique, selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)
aCL	Présence (sérum ou plasma) d'anticorps aCL isotype G et/ou M à des taux moyens à élevés (taux > 40 GPL ou > 40 MPL ou > 99e percentile), détecté par un test Elisa
Anti- β 2GPI	Présence (sérum ou plasma) d'anticorps anti- β 2GPI isotype G et/ou M (taux > 99e percentile), détecté par un test Elisa

LA : lupus anticoagulant ; aCL : anticorps anticardiolipines ; anti- β 2GPI : anticorps anti- β 2-glycoprotéine I.

Annexe 7

Classification de l'hypertension pulmonaire 2013

1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- Idiopathique
- Héritable :
 - mutation *BMPT2*
 - autres mutations
- Induite par des médicaments ou des toxiques
- Associée à :
 - une connectivite
 - une infection par le VIH
 - une hypertension portale
 - une cardiopathie congénitale
 - des schistosomias

1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO) et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)

- Idiopathique
- Héritable :
 - mutations *EIF2AK4*
 - autres mutations
- Induite par des médicaments, des toxiques ou les radiations
- Associée à :
 - une connectivite
 - une infection par le VIH

1''. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

2. HTP des cardiopathies gauches

- Dysfonction ventriculaire gauche systolique
- Dysfonction ventriculaire gauche diastolique
- Valvulopathies
- Cardiomyopathies obstructives congénitales ou acquises
- Sténoses des veines pulmonaires, congénitales ou acquises

3. HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique

- Broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO)
- Pneumopathies interstitielles
- Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives
- Syndromes d'apnées du sommeil
- Syndromes d'hypoventilation alvéolaire
- Exposition chronique à l'altitude
- Anomalies du développement pulmonaire

4. HTP thromboembolique chronique et autres obstructions artérielles pulmonaires

- HTP thromboembolique chronique
- Autres obstructions artérielles pulmonaires :
 - angiosarcome
 - autres tumeurs intravasculaires
 - artérites
 - sténoses congénitales des artères pulmonaires
 - parasites (hydatidose)

5. HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains

- Maladies hématologiques : anémie hémolytique chronique, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie
- Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioleiomyomatose, neurofibromatose
- Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies
- Autres : microangiopathies thrombotiques pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique (avec ou sans dialyse), HTP segmentaire

Annexe 8

Classification New York Heart Association (NYHA) utilisée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (classification dite « modifiée », établie à l'occasion du congrès mondial d'Evian en 1998).

I Absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de malaise.

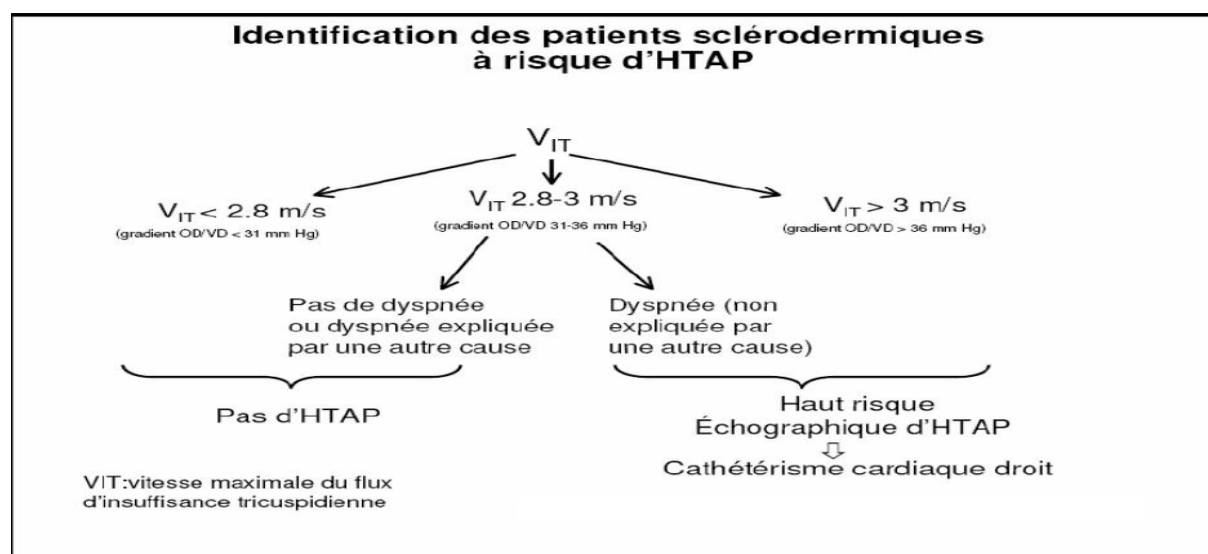
II Limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.

III Limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des malaises.

IV Incapacité à réaliser toute activité physique et/ou signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

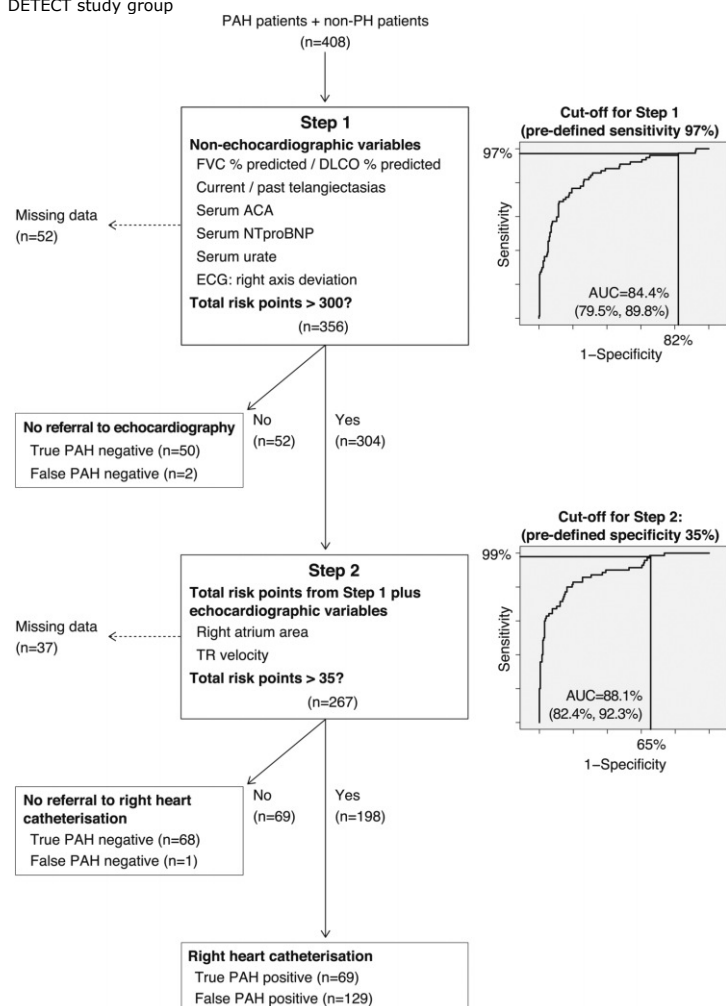
Annexe 9

Algorithme de dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique



Hachulla E Arthritis Rheum 2009)

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



Two-step decision tree for detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients: the DETECT algorithm. Of the 408SSc patients (87 PAH and 321 non-PH) at risk for PAH (SSc of >3 years' duration, DLCO<60% of predicted, FVC <40% of predicted), data from 319 patients (72 PAH and 247 non-PH) were used for construction of the algorithm. All patients underwent right heart catheterisation. Sensitivity and specificity of the two steps of the algorithm (and the corresponding risk point cut-offs) were selected by the Study Scientific Committee with the aim of minimising the number of missed PAH diagnoses. Step 1: A complete dataset was available for 356 patients. The combined discriminatory ability of the six selected non-echocardiographic variables expressed as the AUC of the ROC curve was 84.4% (95% CI 79.5% to 89.8%) showing good discriminatory performance and no statistically significant lack of fit (see online supplementary appendix 5). At Step 1, a predefined sensitivity cut-off of 97% (corresponding to >300 risk points, compare figure 3), determined no referral to echocardiography in 52 patients. Among these, 50 were true negatives (patients without PAH on right heart catheterisation) and two were false negatives (PAH confirmed on right heart catheterisation). Step 2: A complete dataset was available for 267 patients. The AUC of the ROC curve for the total risk points from Step 1, plus the two selected echocardiographic variables, was 88.1% (95% CI 82.4% to 92.3%). A predefined specificity cut-off of 35% (corresponding to >35 risk points, compare figure 3), determined no referral to right heart catheterisation in 69 patients. Among these, 68 were true negatives and one was a false negative. Right heart catheterisation in the remaining 198 patients yielded 69 true positives (PAH confirmed) and 129 false positives. Thus, overall, the algorithm missed 3 (4%) out of the 72 PAH patients who had sufficient data to be included in the analysis. Note that the algorithm uses cut-offs for the risk points of the two steps only but not for individual parameters. ACA, anticentromere antibody; AUC, area under the curve; DLCO, pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; NT pro BNP, N-terminal pro brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; PH, pulmonary hypertension; ROC, receiver operating characteristic; SSc, systemic sclerosis; TR, tricuspid regurgitant jet.

Annexe 11

Transfert pulmonaire des gaz (DLCO)

On peut mesurer le transfert alvéolo-capillaire de certains gaz (CO en particulier). Le facteur de transfert est appelé TL ou DL. On parle alors indifféremment de TLCO ou de DLCO. La technique consiste à inhaler une quantité connue de CO, de réaliser une apnée de 10 secondes, puis d'expirer. En retranchant la partie qui est expirée après l'apnée de la quantité totale de CO, on connaît la quantité qui a diffusé.

Le transfert du CO explore le système respiratoire dans sa globalité (ventilation, diffusion, circulation, hémoglobine). Le transfert du CO dépend donc du volume alvéolaire (VA) disponible pour sa diffusion. Ceci conduit à utiliser également le rapport DLCO/VA ou KCO ou coefficient de transfert du CO. Pour la pratique **on considère comme pathologique** toute valeur de **DLCO** (ou TLCO) **<70%** de la valeur **théorique**. En pathologie respiratoire, une altération du TLCO ou du KCO oriente vers trois grandes pathologies :

- ☐ Maladies infiltratives pulmonaires (par atteinte de la membrane alvéolo-capillaire)
- ☐ Emphysème (par trouble de la distribution gazeuse et destruction du lit vasculaire)
- ☐ Maladies vasculaires pulmonaires (embolie pulmonaire ou hypertension pulmonaire)

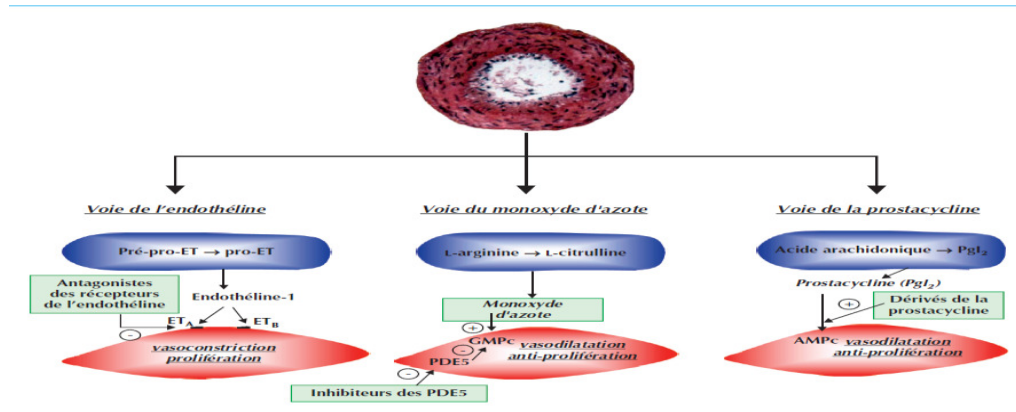
Annexe 12

Évaluation de la sévérité

Bon pronostic	Déterminants du pronostic	Mauvais pronostic
Non	<i>Signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite</i>	Oui
Lente	<i>Progression</i>	Rapide
Non	<i>Syncope</i>	Oui
I, II	<i>Classe fonctionnelle (selon OMS)</i>	IV
>500m (fonction de l'âge)	<i>Test de marche de 6 minutes</i>	< 300m
VO ₂ max > 15ml/min/kg	<i>Épreuve d'effort cardiopulmonaire</i>	VO ₂ max < 12 ml/min/kg
Normal ou quasi normal	<i>BNP/NT-proBNP (taux plasmatiques)</i>	Très élevé et croissant
Pas d'épanchement péricardique	<i>Echocardiographie</i>	Épanchement péricardique
PAD < 8 mmHg et IC ≥ 2,5L/min/m ²	<i>Hémodynamique</i>	PAD > 15 mmHg ou IC ≤ 2,0 L/min/m ²

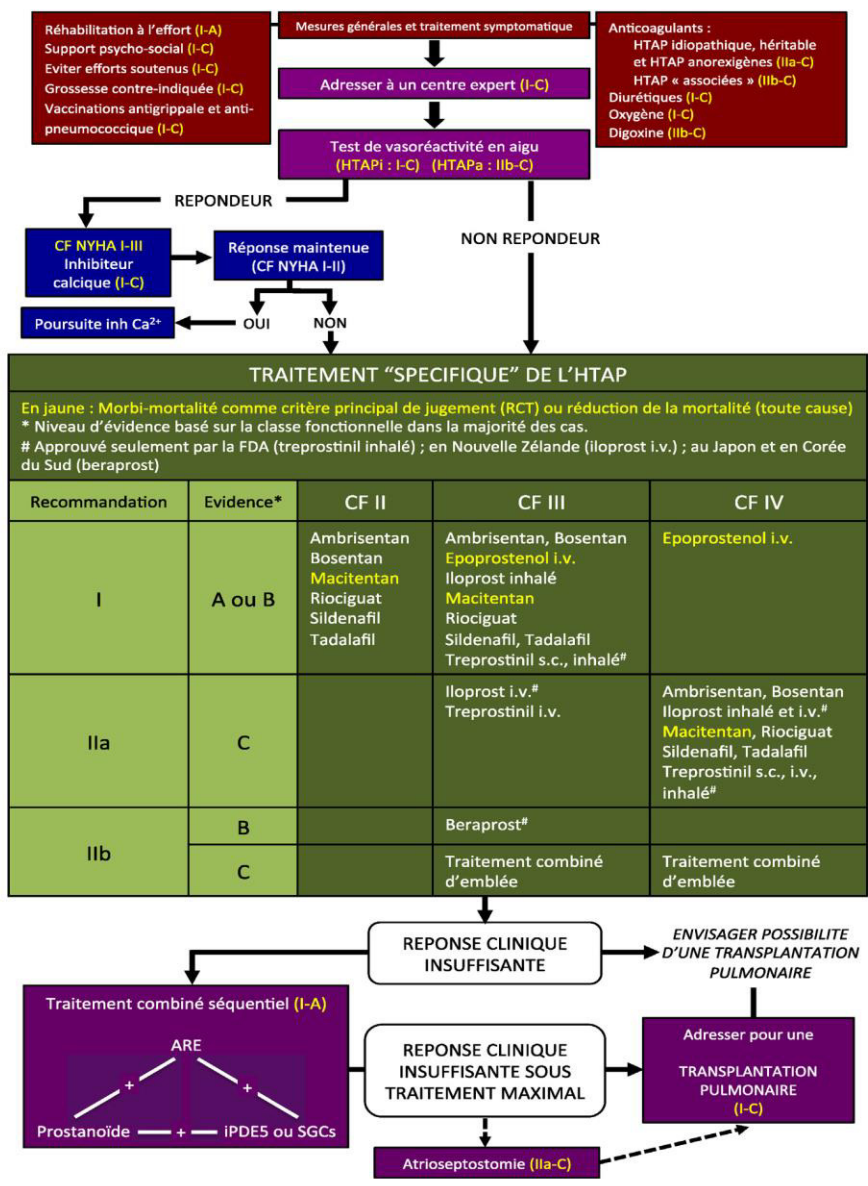
Annexe 13

Voies physiopathologiques dysfonctionnelles, cibles des traitements de l'HTAP



Annexe 14

Algorithme thérapeutique de l'HTAP



Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:D60-72.

Liste des tableaux

Tableau 1	La prévalence mondiale de l'HTAP associée à la sclérodermie systémique	06
Tableau 2	Prévalence mondiale de l'HTAP au cours du lupus systémique	10
Tableau 3	Les recommandations de l'ERS et ESC : trois niveaux de probabilités d'HTP	38
Tableau 4	Répartition des patients selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	78
Tableau 5	Répartition de la population générale selon le sexe	78
Tableau 6	Répartition selon le type de connectivite et selon le sexe	79
Tableau 7	L'âge moyen de la population générale	79
Tableau 8	Répartition des comorbidités selon le sexe	81
Tableau 9	La prévalence des comorbidités selon le type de connectivite	81
Tableau 10	Antécédents de maladie auto-immune familiale	82
Tableau 11	Prévalence du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite	83
Tableau 12	Prévalence du phénomène Raynaud selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	84
Tableau 13	La durée d'évolution du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite	85
Tableau 14	La dyspnée dans la population générale	86
Tableau 15	Les télangiectasies au cours de la sclérodermie systémique	86
Tableau 16	La photosensibilité	87
Tableau 17	La vascularite cutanée selon le type de connectivite	87
Tableau 18	La prévalence des arthrites selon le type de connectivite	88
Tableau 19	Les manifestations neuro psychiatriques	89
Tableau 20	Les facteurs antinucléaires selon le type de connectivite	89

Liste des tableaux

Tableau21	La fréquence des facteurs antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique	90
Tableau22	La fréquence des FAN selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	90
Tableau23	Anticorps anti topoisomerase de type 1	91
Tableau 24	anticorps anticentromères selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	91
Tableau 25	Les anticorps antinucléolaires selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	92
Tableau 26	Les anticorps antiU1RNP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	92
Tableau 27	Les facteurs antinucléaires chez les patients lupiques	93
Tableau 28	Les anticorps anti phospholipides dans la population générale	93
Tableau 29	les anticorps anti $\beta 2$ glycoprotéine1 selon le type de connectivite.	94
Tableau 30	Les anticorps Anti $\beta 2$ glycoprotéine 1 selon le sexe	94
Tableau 31	diminution du complément C3, C4 selon le type de connectivite.	95
Tableau 32	l'insuffisance rénale dans la population générale	95
Tableau 33	Le stade de l'insuffisance rénale	96
Tableau 34	La chimie des urines dans la population générale	96
Tableau 35	l'anémie dans la population générale selon le type de connectivite.	97
Tableau 36	la répartition de la thrombopénie selon le type de connectivite	97
Tableau 37	Aspects capillaroscopique des connectivites	98
Tableau 38	Aspect de la capillaroscopie selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	98
Tableau 39	Anomalies de la manométrie selon le type connectivite	99

Liste des tableaux

Tableau 40	L'atteinte œsophagienne selon la forme clinique de sclérodermie systémique	99
Tableau 41	La vitesse de l'insuffisance tricuspidiennne de la population générale	100
Tableau 42	La pression artérielle pulmonaire systolique	101
Tableau 43	Répartition de l'HTAP selon le type de connectivite	102
Tableau 44	Répartition de l'HTAP selon le sexe	102
Tableau 45	L'âge de découverte de la connectivite	104
Tableau 46	Chronologie d'apparition de l'HTAP	105
Tableau 47	Délai d'apparition de l'HTAP selon le type de connectivite	105
Tableau 48	le type de connectivite découverte concomitamment que l'HTAP	106
Tableau 49	Circonstances de découverte de l'HTAP selon le type de connectivite	106
Tableau 50	Circonstances de découverte de HTAP Selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	107
Tableau 51	Les comorbidités	107
Tableau 52	Les comorbidités selon le type de connectivite	108
Tableau 53	Le stade fonctionnel de la dyspnée d'effort	108
Tableau 54	Le stade de la dyspnée selon le type de connectivite	109
Tableau 55	Statut fonctionnel des patients découverts à l'échocardiographie	109
Tableau 56	L'asthénie	110
Tableau 57	Les manifestations cliniques de la connectivite	110
Tableau 58	Les manifestations cliniques selon le type connectivite.	111
Tableau 59	Les télangiectasies selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	111

Liste des tableaux

Tableau 60	La prévalence du phénomène de Raynaud selon le type de connectivite	112
Tableau 61	La durée moyenne d'évolution du phénomène du Raynaud chez les patients HTAP+/HTAP-.	113
Tableau 62	Aspect de la capillaroscopie	114
Tableau 63	comparaison des signes cliniques chez les patients HTAP+/HTAP-	114
Tableau 64	Le profil immunologique selon le type de connectivite	115
Tableau 65	Le profil immunologique au cours de la sclérodermie systémique	116
Tableau 66	Le bilan immunologique des patients HTAP+/HTAP-	117
Tableau 67	Les anticorps anti phospholipides	117
Tableau 68	Le complément	118
Tableau 69	l'insuffisance rénale	118
Tableau 70	L'insuffisance rénale selon le type de connectivite	118
Tableau 71	La chimie urinaire	119
Tableau 72	Les manifestations hématologiques selon le type de connectivite	120
Tableau 73	Comparaison du bilan biologique des patients HTAP+/HTAP-	120
Tableau 74	Comparaison du bilan biologique des patients lupique HTAP+/HTAP-	121
Tableau 75	Les biomarqueurs de l'HTAP	121
Tableau 76	Hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage	122
Tableau 77	Les anomalies électriques	123
Tableau 78	Anomalies électriques selon le type de connectivite	123
Tableau 79	Echocardiographie Doppler	124

Liste des tableaux

Tableau 80	Paramètres de l'échocardiographie Doppler selon le type de connectivite	125
Tableau 81	Paramètres échocardiographique au cours de la sclérodermie systémique.	125
Tableau 82	Paramètres échocardiographique au cours du lupus érythémateux systémique	126
Tableau 83	Le profil des patients qui présentent un septum paradoxal	126
Tableau 84	Epanchement péricardique	127
Tableau 85	Caractéristiques des patients présentant un épanchement péricardique	127
Tableau 86	Les paramètres hémodynamiques	128
Tableau 87	La pression pulmonaire moyenne selon le type de connectivite	129
Tableau 88	Les hypertensions pulmonaires non confirmées au cathétérisme cardiaque droit (faux positifs)	129
Tableau 89	La spirométrie	130
Tableau 90	Les facteurs prédictifs d'hypertension artérielle pulmonaire	131
Tableau 91	La prévalence de l'HTAP au cours des connectivites	132
Tableau 92	Répartition de HTAP selon le type de connectivite	132
Tableau 93	Répartition de l'HTAP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	133
Tableau 94	La prévalence de l'HTAP selon le type de connectivite	133
Tableau 95	La prévalence de l'HTAP selon la forme clinique de la sclérodermie systémique	134
Tableau 96	Prévalences de l'hypertension pulmonaire	135
Tableau 97	La prévalence de l'HTP au cours de la sclérodermie systémique	136

Liste des tableaux

Tableau 98	La prévalence de l'hypertension pulmonaire au cours du lupus systémique	137
Tableau 99	La prévalence de l'hypertension pulmonaire au cours du syndrome de Sharp	137
Tableau 100	La prévalence de l'hypertension pulmonaire au cours du syndrome des antiphospholipides	138
Tableau 101	La prévalence de l'hypertension pulmonaire myosite inflammatoire	138
Tableau 102	La prévalence de l'hypertension pulmonaire au cours du syndrome de Gougerot Sjogren	139
Tableau 103	La prévalence de l'HTP du groupe 3 au cours de la sclérodermie systémique	140
Tableau 104	La prévalence de l'hypertension pulmonaire du groupe 2 selon le type de connectivite	140
Tableau 105	L'hypertension pulmonaire du groupe 4	141
Tableau 106	Répartition de l'HTP secondaire à la PID selon le sexe	142
Tableau 107	Répartition de l'HTP secondaire à la PID selon l'âge	142
Tableau 108	L'âge de survenue de la connectivite	143
Tableau 109	Répartition de l'HTP du groupe 2 selon l'âge	143
Tableau 110	Les étiologies de l'HTP du groupe 2	144
Tableau 111	La fonction ventriculaire gauche	144
Tableau 112	La dyspnée d'effort selon les groupes d'HTP	144
Tableau 113	L'asthénie selon les groupes d'HTP	145
Tableau 114	Les facteurs antinucléaires au cours de l'HTP du groupe 3	146
Tableau 115	Profil immunologique au cours de la sclérodermie systémique avec HTAP et HTP secondaire à la PID	147
Tableau 116	Comparais du profil immunologique des patients avec et sans hypertension pulmonaire	147

Liste des tableaux

Tableau 117	VIT selon les groupes d'hypertension pulmonaire	148
Tableau 118	La pression artérielle pulmonaire systolique selon les groupes d'HTP.	148
Tableau 119	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) selon les groupes d'hypertension pulmonaire	149
Tableau 120	L'électrocardiogramme au cours de l'HTP du groupe 2	149
Tableau 121	L'électrocardiogramme au cours de l'HTP des maladies respiratoires	150
Tableau 122	La capacité pulmonaire forcée au cours de l'HTP post embolique et l'HTP secondaire à la PID	150
Tableau 123	La gazométrie	151
Tableau 124	Le test de marche de 6 minutes au cours de l'hypertension pulmonaire secondaire à la PID	151
Tableau 125	Le scanner thoracique de la population HTP-PID	152
Tableau 126	La scintigraphie de perfusion et de ventilation	152
Tableau 127 et 128	L'âge moyen dans les séries.	155
Tableau 129 et 130	Comparaison de la dyspnée d'effort dans les séries	159
Tableau 131 et 132	Comparaison des paramètres hémodynamiques dans les séries	165
Tableau 133	L'hypertension artérielle pulmonaire non confirmée au KT droit dans les séries	166
Tableau 134	La prévalence de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique en Afrique.	176
Tableau 135	La prévalence de l'HTAP au cours de la sclérodermie dans les séries.	179
Tableau 136	La prévalence de l'HTAP au cours du lupus systémique dans les séries	179

Liste des figures

Figure1	Phénomène de Raynaud+Sclérodactylie.....	07
Figure 2	Sclérodactylie.....	07
Figure 3 et 4	Facies sclérodermique.....	07
Figure 5 et 6	Vespertilio.....	10
Figure 7	Vascularite cutanée.....	11
Figure 8	répartition de la population générale selon le type de connectivite.....	76
Figure 9	Répartition de la population par tranche d'âge.....	78
Figure 10 :	Répartition de la population de l'HTAP par tranche d'âge.....	103
Figure 11	Répartition de l'hypertension artérielle pulmonaire selon le type de connectivite.....	132
Figure 12	Répartition selon les groupes de l'hypertension pulmonaire.....	136
Figure 13	Répartition de l'HTP selon le type de connectivite	139
Figure 14	Les étiologies de l'hypertension pulmonaire.....	141

Abstract

Pulmonary arterial hypertension is a serious complication of connective tissue diseases, especially systemic sclerosis and especially the limited cutaneous form. Other connective tissue disease may also, but more rarely, be complicated by PAH: systemic lupus erythematosus, Sharp syndrome and antiphospholipid syndrome. Connective tissue disease accounts for 15 to 30% of the causes of PAH. In the absence of suggestive clinical signs, early detection of PAH is routine in systemic sclerosis. Doppler echocardiography can detect PAH, but only right heart catheterization allows accurate measurement of pulmonary arterial pressures. It is one of the most common causes of mortality and morbidity in systemic sclerosis, (survival at 3 years does not exceed 64%). The objectives of our study were: to describe the clinical and biological profiles of patients with PAH-associated connective tissue disease, to identify PAH predictive factors, to investigate other causes of pulmonary hypertension (PH) and to assess PAH prevalence. Our study is a descriptive and observational study that concerned 336 patients with connective tissue disease, recruited from internal medicine departments in Algiers. The prevalence of PAH found in our population was 6% (60% with SCS, 35% with SLE and 5% with Sharp Syndrome). The majority of our patients were women with an average age of 40 years. On the clinical level, dyspnea was present in all patients with PAH and the Raynaud's phenomenon affected 90% of them. The immunological profile of our patients was marked by the significant presence of anticentromere antibodies in the cutaneous limited form of ScS (25% in case of PAH-ScS vs 5% without PAH, $P < 0.00$

Résumé

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication grave des connectivites, notamment de la sclérodermie systémique et particulièrement de la forme cutanée limitée. D'autres connectivites peuvent aussi, mais de façon plus rare, se compliquer d'HTAP : le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sharp et le syndrome des antiphospholipides. Les connectivites représentent 15 à 30 % des causes d'hypertension artérielle pulmonaire. En l'absence de signes cliniques évocateurs, le dépistage précoce de l'HTAP est systématique dans le cadre de la sclérodermie systémique. L'échographie transthoracique permet de détecter l'HTAP mais seule la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit permet la mesure exacte des pressions artérielles pulmonaires. C'est l'une des causes les plus fréquentes de mortalité et de morbidité au cours de la sclérodermie systémique, (la survie à 3ans ne dépasse pas 64%). Le but de notre étude est de décrire le profil clinique et biologique des patients qui présentent une connectivite associée à une HTAP, l'identification des facteurs prédictifs de l'HTAP, ainsi que la recherche des autres causes de l'hypertension pulmonaire et l'évaluation des prévalences. Il s'agit d'une étude descriptive et observationnel qui a concerné 336 patients souffrant d'une connectivite recrutés dans les services de médecine interne d'Alger. La prévalence de l'HTAP retrouvée dans notre population est de 6%, (60% de ScS, 35% de LES et 5% de syndrome de Sharp). La majorité de nos patients sont des femmes, avec un âge moyen de 40ans. Sur le plan clinique, la dyspnée d'effort est présente chez tous les patients, et le phénomène de Raynaud concerne 90 % des patients. Le profil immunologique de nos patients est marqué par la présence significative des anticorps anticentromères au cours de la forme cutanée limitée de la sclérodermie systémique (25% en cas d'HTAP-ScS vs 5% sans HTAP, $p<0.00$).

Discipline	Médecine interne
------------	------------------

Mots clés : Hypertension artérielle pulmonaire, connectivite, sclérodermie systémique, lupus érythémateux systémique, connectivite mixte.

Auteur : N.Nacéri

Directeur de thèse : Professeur D. Lounis

Adresse de l'auteur :

Service de Médecine Interne
CHU Mohamed Seghir Nekkache HCA