



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Atteinte myocardique dans la sclérodermie systémique : intérêt de
nouveaux paramètres échographiques**

Présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 2019 à 18h

au Pôle Formation

par Alice DUYTSCHÉ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie MOUTON

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations	8
Résumé.....	10
INTRODUCTION	11
I. LA SCLERODERMIE.....	11
1. <i>Définition et Epidémiologie</i>	11
2. <i>Physiopathologie</i>	11
3. <i>Formes cliniques et critères diagnostiques</i>	12
4. <i>Pronostic</i>	17
II. L'ATTEINTE CARDIAQUE DE LA SCLERODERMIE	19
1. <i>Anomalies cardiaques observées chez les patients sclérodermiques</i>	19
a/ Dysfonction diastolique	20
b/ Dysfonction systolique	21
c/ Fibrose	22
d/ HTAP	22
2. <i>Stratégie de dépistage actuelle de l'atteinte cardiaque</i>	25
a/ Echographie cardiaque transthoracique	25
b/ IRM	36
c/ Problématique	37
III. NOUVEAUX OUTILS ECHOCARDIOGRAPHIQUES	38
1. <i>L'étude de la déformation myocardique ou strain</i>	39

2. <i>L'analyse de la fibrose myocardique par l'integrated backscatter</i>	41
IV. OBJECTIF DE L'ETUDE	42
MATERIELS ET METHODE	43
I. POPULATION.....	43
II. ECHOGRAPHIE CARDIAQUE	44
1. <i>Paramètres de fonction systolique et diastolique</i>	44
2. <i>Nouveaux outils échographiques</i>	45
a/ Le strain VD	45
b/ Le strain OD.....	47
c/ L'Integrated Backscatter (IBS)	48
3. <i>Evolution des paramètres échographiques</i>	49
III. STATISTIQUES.....	50
RESULTATS	51
I. POPULATION DE L'ETUDE	51
1. <i>Nombre de patients inclus</i>	51
2. <i>Caractéristiques générales de la population</i>	52
3. <i>Caractéristiques de la sclérodermie</i>	54
4. <i>Atteintes d'organes</i>	56
a/ Atteinte cutanée	56
b/ Phénomène de Raynaud	56
c/ Atteinte pneumologique	56
d/ Atteinte vasculaire pulmonaire	56

e/ Atteinte cardiaque	57
II. FAISABILITE ET RESULTATS DES NOUVEAUX PARAMETRES ETT	59
1. <i>Faisabilité des nouveaux paramètres ETT</i>	59
2. <i>Résultats de l'évaluation échocardiographique des patients</i>	59
a/ Paramètres du ventricule gauche (VG).....	59
b/ Paramètres du ventricule droit (VD) de routine.....	60
c/ Strain de la paroi latérale du ventricule droit	60
d/ Strain de l'OD	62
e/ Integrated backscatter (IBS)	62
III. CORRELATIONS	62
1. <i>Strain VD</i>	62
a/ Corrélation avec les paramètres ETT usuels	62
b/ Corrélation avec le strain OD ou l'IBS sur la paroi VD.....	63
c/ Corrélation avec paramètres pronostiques de la sclérodermie	64
2. <i>Strain OD</i>	65
a/ Corrélation avec les paramètres ETT usuels	65
b/ Corrélation avec nouveaux paramètres ETT testés.....	65
c/ Corrélation avec paramètres pronostiques de la sclérodermie	66
3. <i>IBS</i>	67
a/ IBS paroi VD	67
b/ IBS SIV	70
IV. ANALYSE DU STRAIN PAROI LATÉRALE VD ET PAROI SEPTALE (SIV)72	
1. <i>Evolution du strain paroi latérale VD avec comparaison des groupes</i>	72

2.	<i>Etude des corrélations au cours du suivi</i>	74
3.	<i>Evolution du strain SIV avec comparaison des groupes</i>	77
4.	<i>Etude des corrélations au cours du suivi</i>	80
V.	EVOLUTION DU STRAIN OD.....	81
1.	<i>Corrélation entre évolution du strain OD et évolution de la surface de l'OD</i>	81
2.	<i>Corrélation entre évolution du strain OD et évolution de la DLCO</i>	81
VI.	EVOLUTION IBS	82
1.	<i>Corrélation entre évolution IBS SIV cp et évolution de la FEVG</i>	82
2.	<i>Corrélation entre évolution IBS SIV cc et évolution de la FEVG</i>	83
3.	<i>Corrélation entre évolution IBS SIV cc et évolution E/E'</i>	83
	DISCUSSION	84
I.	SYNTHESE DES RESULTATS	84
1.	<i>Population incluse</i>	84
2.	<i>Atteinte d'organe</i>	85
3.	<i>Paramètres ETT standards</i>	85
4.	<i>Strain de la paroi latérale du ventricule droit</i>	86
	a/ Valeurs brutes.....	86
	b/ Corrélations avec d'autres paramètres ETT	87
	c/ Corrélations avec les facteurs pronostiques dans la SSc	87
	d/ Evolution du strain paroi latérale VD au cours du suivi	88
5.	<i>Strain du septum inter ventriculaire</i>	88
	a/ Valeurs brutes.....	89

b/ Evolution du strain SIV au cours du suivi.....	89
6. <i>Strain de l'oreillette droite</i>	90
a/ Valeurs brutes.....	90
b/ Corrélations avec d'autres paramètres ETT	90
c/ Corrélations avec les facteurs pronostiques dans la SSc	91
d/ Evolution du strain OD au cours du suivi	91
7. <i>Integrated backscatter</i>	91
a/ IBS du VD	91
b/ IBS du SIV	92
II. LIMITES DE L'ETUDE	93
1. <i>Dysfonction diastolique et dilatation OG</i>	93
2. <i>Faisabilité des nouveaux paramètres</i>	93
3. <i>Strain paroi libre du VD</i>	94
4. <i>Strain OD</i>	94
5. <i>Integrated backscatter</i>	95
6. <i>Sous-estimation de l'HTAP dans notre étude</i>	95
III. PERSPECTIVES	95
CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE	98

Liste des abréviations

ANA : anticorps anti-nucléaires

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARAI : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

AVC : Accident vasculaire cérébral

A4C : coupe apicale 4 cavités

A2C : coupe apicale 2 cavités

BNP : Brain Natriuretic Peptide

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

EP : Embolie pulmonaire

ESC : European Society of Cardiology

ETT : Echocardiographie Transthoracique

FEVG : Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche

FR VD : Fraction de raccourcissement de surface du ventricule droit

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension artérielle

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension pulmonaire

IBS cc : Integrated backscatter calibré sur la chambre de chasse du ventricule gauche

IBS cp : Integrated backscatter calibré sur le péricarde

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MRSS : Modified Rodnan Skin score (score cutané de Rodnan modifié)

NYHA : New York Heart Association functional classification

OD : Oreillette droite

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

RVP : Résistance vasculaire périphérique

SIV : Septum interventriculaire

SSc : Sclérodémie

TM6 : Test de marche de 6 minutes

TVP : Thrombose veineuse profonde

UW : Unité Wood

VD : Ventricule droit

VES : Volume d'éjection systolique

VG : Ventricule Gauche

VS : Versus

VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche

VTSVG : volume télésystolique du ventricule gauche

2D : Deux dimensions

Résumé

Contexte : La sclérodermie est une maladie systémique rare associant des phénomènes inflammatoires, fibrosants, vasculaires et un rôle pathogène du système immunitaire. Les atteintes viscérales font sa gravité, notamment l'atteinte myocardique, souvent asymptomatique, responsable de 25% de la mortalité, d'où l'enjeu d'un diagnostic précoce. Les paramètres échocardiographiques standards semblent s'altérer tardivement. L'objectif de l'étude est de montrer l'intérêt du strain et de l'integrated backscatter (IBS) dans le dépistage de l'atteinte myocardique.

Méthode : Nous avons inclus les patients sclérodermiques admis en hôpital de jour entre janvier et juin 2019 au CHU de Lille. Deux échocardiographies transthoraciques réalisées à 1 an d'intervalle permettaient l'analyse des paramètres classiques de fonction systolique et diastolique du ventricule gauche (fraction d'éjection, volume de l'oreillette gauche, E/E') et du ventricule droit (TAPSE, onde S tricuspide, fraction de raccourcissement de surface, vitesse du flux de régurgitation tricuspide). On analysait également le strain de l'oreillette droite, du ventricule droit, du septum interventriculaire, ainsi que l'IBS sur le ventricule droit et ventricule gauche.

Résultats : Nous avons inclus 143 patients. On notait une prédominance féminine (81%), un âge médian de $59,8 \pm 12,9$ ans et une durée d'évolution de la sclérodermie de 9 ans [3 ; 16]. Les paramètres échocardiographiques standards étaient normaux : FEVG 65% [60 ; 69], E/E' 8.0 [6.6 ; 9.4], TAPSE 22mm [21 ; 25], onde S tricuspide 12cm/s [11 ; 14], FR VD 49% [44 ; 53]. En revanche, les valeurs de strain étaient basses : strain de la paroi latérale du ventricule droit à -25% [-20.0 ; -28.2], strain septal à -17.0% [-13.7 ; -20.0] et strain global de l'oreillette droite à 34.3% [23.5 ; 45.6]. L'évolution du strain de la paroi latérale du ventricule droit était corrélée à l'évolution de la DLCO ($p=0.004$, $r=-0.34$). Il y avait une corrélation entre le strain de l'oreillette droite et sa surface ($p=0.0001$; $r=-0.33$), le ratio E/E' ($p=0.04$; $r=-0.18$), la PAPS estimée ($p=0.0001$; $r=-0.35$) et avec la distance au test de marche de 6 minutes ($p=0.005$; $r=0.25$). L'évolution de l'IBS_{scp} septal était corrélée à l'évolution de la FEVG ($p=0.002$, $r = -0.32$).

Conclusion : Bien corrélée aux facteurs pronostiques de la sclérodermie, la mesure du strain semble être plus pertinente que les paramètres échocardiographiques habituels de fonction systolique pour rechercher une atteinte myocardique. Le strain de l'OD était bien corrélée aux indices de fonction diastolique. L'intérêt de l'IBS pour rechercher de la fibrose reste à démontrer.

INTRODUCTION

I. LA SCLERODERMIE

1. Définition et Epidémiologie

La sclérodermie est une maladie systémique apparentée aux connectivites, dans le sens où elle est responsable d'une atteinte plus ou moins diffuse, inflammatoire et chronique du tissu conjonctif. On la qualifie également de maladie prototypique devant l'association physiopathologique d'inflammation, fibrose et vasculopathie. Il s'agit d'une pathologie rare qui touche environ 158 cas par millions d'habitants en France (1) avec un âge de survenue compris généralement entre 45 et 65 ans et un sexe ratio de 4 femmes pour 1 homme. On compte environ 12 000 patients sclérodermiques en France avec 3 centres nationaux de référence et compétence dont le CHRU de Lille.

2. Physiopathologie

La physiopathologie de la sclérodermie est complexe et encore mal connue. Il est difficile de déterminer le phénomène inducteur qui relie les 3 éléments principaux de la pathogénie (Schéma 1) (2) :

- Une micro-angiopathie résultant de l'hypoxie tissulaire avec sécrétion d'un puissant vasoconstricteur qu'est l'endothéline 1
- La production d'auto-anticorps (anticorps dirigés vers les propres cellules de l'organisme alors que les anticorps jouent normalement un rôle protecteur contre des agents pathogènes extérieurs à notre organisme)
- Une dysfonction des fibroblastes dont l'activation incontrôlée est responsable

de dépôts dans la matrice extra-cellulaire.

Toutefois, l'hypothèse principale de l'initiation physiopathologique serait celle d'une agression endothéliale responsable d'une activation du système immunitaire dans un but de réparation tissulaire, mais entraînant la production importante de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes sur un terrain immunitaire propice (signature interféron et HLA particulière chez les patients sclérodermiques).

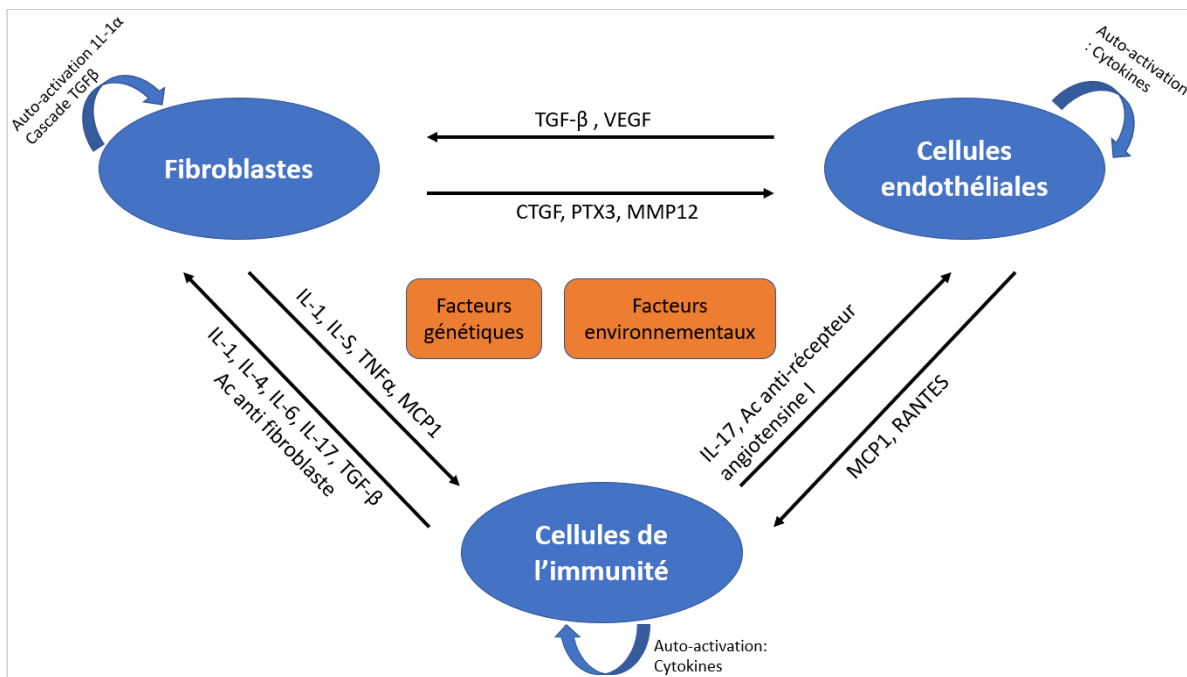
3. Formes cliniques et critères diagnostiques

Le diagnostic est clinico-biologique (3) et repose sur la classification ACR-EULAR de 2013 : un score d'au moins 9 sur 24 permet de retenir le diagnostic de sclérodermie, sans préjuger de la sévérité de la pathologie (Tableau 1).

La présence des 3 drapeaux rouges que sont le syndrome de Raynaud, les puffy fingers et la détection d'anticorps anti-nucléaires (ANA) permet de poser le diagnostic de sclérodermie avec une spécificité de 80% et une valeur prédictive positive de 88%. (3)

Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur caractérisé par une ischémie paroxystique des extrémités (doigts et orteils principalement). Il se déroule généralement en 3 phases : ischémique ou syncopale (les extrémités deviennent blanches), puis asphyxique (extrémités bleues avec dysesthésies voire douleurs) et enfin une phase dite de récupération avec coloration rouge des extrémités avec douleur associée (Photo 1)

Schéma 1 : Physiopathologie de la sclérodermie : une agression endothéliale est responsable d'une activation du système immunitaire dans un but de réparation tissulaire. Un terrain immunitaire et/ou environnemental particulier entraînerait la production importante et disproportionnée de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes (2).



IL = interleukine ; TGF = tumor growth factor ; VEGF = vascular endothelial growth factor; CTGF= connective tissue growth factor; Ac= anticorps; TNF= tumor necrosis factor; MCP= monocyte chemoattractant protein; PTX= pentoxifylline; RANTES: regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted; MMP: matrix metalloproteinase

Tableau 1 : Critères de classification ACR-EUCLAR de la sclérodermie systémique. Un score de 9 points sur 24 permet de retenir le diagnostic de sclérodermie.

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I	3
	Anticorps anti-centromères	
	Anti-ARN polymérase de type III	

* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodermie systémique.

L'atteinte cutanée consiste en un durcissement de la peau, une perte d'élasticité appelée sclérodactylie avec à l'extrême un aspect boudiné des doigts appelé « puffy fingers » (Photo 2). On observe aussi des ulcères digitaux, de la calcinose cutanée, des télangiectasies à la surface de la peau ou sous l'ongle (dilatation de petits vaisseaux sanguins secondaire à une hypoxie imputable à la microangiopathie, c'est un marqueur de vasculopathie sévère).

Les anticorps anti nucléaires sont des auto-anticorps dirigés contre les noyaux des cellules de l'organisme. Ils évoquent la présence d'une maladie auto-immune, c'est-à-dire une pathogénie du système immunitaire qui s'attaque aux propres cellules de l'individu alors que son rôle est de nous protéger vis-à-vis des agressions extérieures

à l'organisme (virus, bactéries...). Si la recherche d'ANA est positive, on effectue des tests plus spécifiques, en l'occurrence la recherche d'anticorps anti-Scl 70, anti-topoisomérase, anti-ARN polymérase III (SSc diffuse) ou anti-centromères (SSc limitée) (Photo 3).

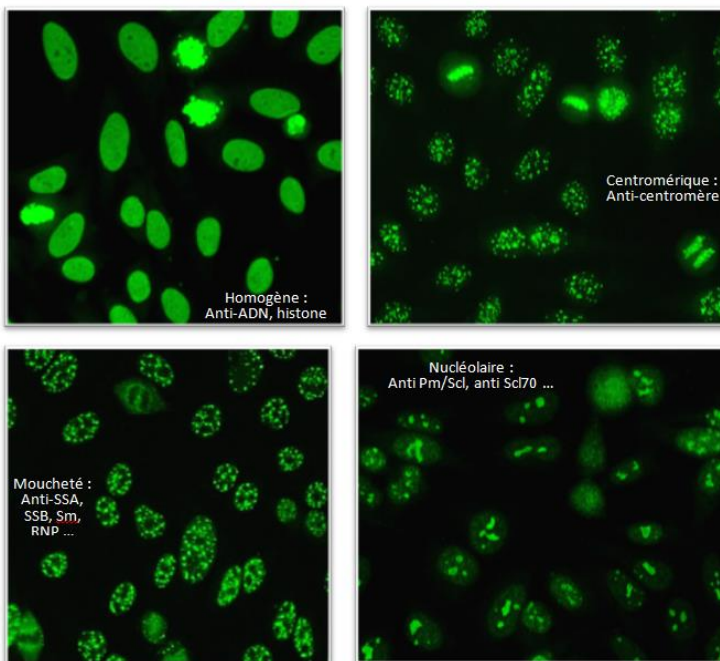
Photo 1 : Syndrome de Raynaud



Photo 2 : Sclérose cutanée



Photo 3 : recherche d'ANA en immunofluorescence



D'après Leroy et al., on distingue 3 phénotypes de sclérodermie (4) :

- Cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou genoux
- Cutanée limitée, si la sclérose ne remonte pas au-dessus des coudes et/ou genoux
- Sine scleroderma en l'absence de sclérose cutanée.

Une des grandes problématiques de la sclérodermie est la forte hétérogénéité clinique selon les atteintes viscérales. En effet, la sclérodermie se caractérise avant tout par une atteinte cutanée, un durcissement de la peau, mais peut toucher divers organes.

Les principales atteintes d'organe sont :

- Pulmonaire (1ère cause de mortalité dans la sclérodermie systémique (SSc), environ 35% des décès) : pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
- Hypertension pulmonaire (HTP) (2ème cause de mortalité) : principalement de groupe 1 (HTAP) liée à la localisation pulmonaire de la microangiopathie entraînant une fibrose périvasculaire, un épaississement endothélial (on estime qu'il faut au moins 70% d'atteinte vasculaire pulmonaire pour induire l'HTAP).
- Cardiaque (3ème cause de mortalité) : primitive, ou secondaire (à l'HTP, la PID ou à la crise rénale sclérodermique). On peut observer de la fibrose myocardique, péricardite, tamponnade, myocardite, troubles de conduction ou du rythme, valvulopathie...
- Rénale (4%) avec stigmates de micro-angiopathie thrombotique.
- Crise rénale sclérodermique : insuffisance rénale aigue concomitante d'un épisode d'hypertension artérielle sévère voire maligne lié à un hyperaldostéronisme

important déclenché notamment par la corticothérapie. On considère qu'1/3 des patients nécessitera le recours à la dialyse dont ¼ au long cours. La mortalité reste d'environ 20%.

- Digestive : ulcère gastro-œsophagien, dyspepsie, dysphagie

Dans 60% des cas, la sclérodermie est de forme « limitée » avec une atteinte cutanée distale jusqu'aux coudes et genoux, avec une moindre atteinte viscérale qui est d'installation retardée et progressive. Dans 40% des cas, elle est dite « diffuse » avec des atteintes viscérales précoces (atteinte cutanée au-delà des coudes et genoux, atteinte pulmonaire, cardiaque, rénale, digestive, musculaire).

Classer les patients selon ces 3 phénotypes semble aujourd'hui insuffisant devant la forte hétérogénéité clinique au sein de cette population. C'est pourquoi, Sobanski et al. ont récemment étudié les différents phénotypes d'environ 7 000 patients sclérodermiques qu'ils ont pu classer en 6 groupes/clusters homogènes de patients selon les symptômes cliniques, atteintes viscérales et les anticorps (5) (analyse de 24 variables cliniques et sérologiques) dont la survie était significativement différente. Cela permet un suivi accru chez les patients considérés à plus haut risque.

4. Pronostic

Le pronostic de la sclérodermie est difficile à appréhender car très hétérogène et dépend à la fois de la forme cutanée et des atteintes viscérales associées.

M.R.Pokeerbux et al ont étudié la survie et les facteurs pronostiques de ces patients selon si la sclérodermie est de forme limitée (80% de survie à 10ans) ou diffuse (60% de survie à 10ans). (6)

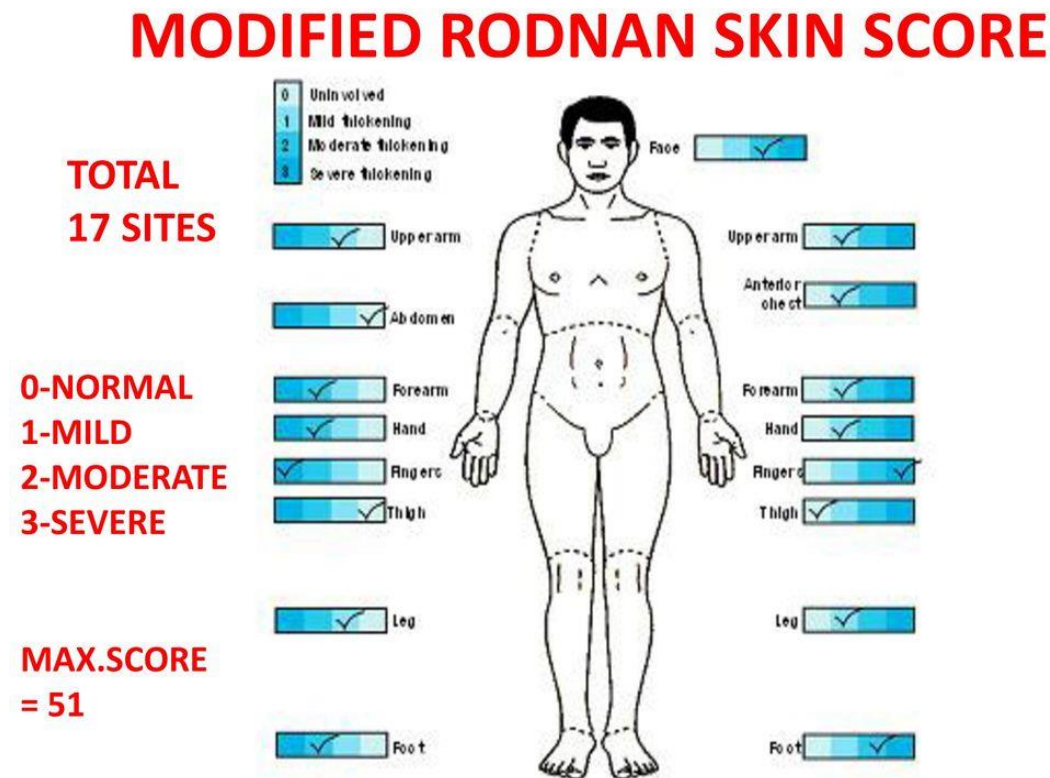
La SSc cutanée diffuse est plus bruyante avec une atteinte cutanée rapidement évolutive et extensive, notamment dans les 5 premières années suivant le premier signe clinique autre que le phénomène de Raynaud. Les manifestations viscérales sont plus fréquentes et plus précoces que dans la SSc limitée, avec un risque d'atteintes musculaires, digestives, d'une crise rénale, pneumopathie interstitielle diffuse et atteinte cardiaque surtout dans les 3 à 5 premières années.

D'après l'étude de Sobanski et al précédemment citée, il existe des groupes homogènes de patients au-delà de la dichotomie historique forme cutanée limitée versus diffuse. Le cluster 6 était celui avec la moindre survie et les critères de moins bon pronostic semblaient être la forme cutanée diffuse, le sexe masculin, un score MRSS élevé (score d'atteinte cutanée de Rodnan modifié, schéma 2), des atteintes d'organes sévères et la présence d'auto-anticorps anti-topoisomérase I.

Les principales causes de décès dans la sclérodermie sont l'atteinte du parenchyme pulmonaire (35%), l'hypertension artérielle pulmonaire (26%) et l'atteinte cardiaque (26%). (7)

Des études ont montré que le pronostic était corrélé à l'atteinte cutanée (8, 9) qui permet de prédire les atteintes viscérales (10, 11). La sévérité de l'atteinte cutanée est appréciée par le score de Rodnan modifié. DeMarco et al ont montré qu'un score de Rodnan supérieur à 20 était associé à un surrisque d'atteinte cardiaque et de crise rénale (12).

Schéma 2 : Score de Rodnan modifié. Score de sévérité de l'atteinte cutanée.



II. L'ATTEINTE CARDIAQUE DE LA SCLERODERMIE

1. Anomalies cardiaques observées chez les patients sclérodermiques

On estime que l'atteinte cardiaque toucherait un grand nombre des patients suivis pour sclérodermie, mais à des taux de fibrose, inflammation et d'atteinte microvasculaire très variables.

Elle serait la cause de décès de plus d'un quart des patients sclérodermiques (7),

sans inclure l'HTAP elle-même responsable d'environ 26% de la mortalité, d'où l'intérêt d'un bilan cardiologique régulier.

a/ Dysfonction diastolique

Ces dernières années, plusieurs études se sont intéressées à la dysfonction diastolique dans la sclérodermie. Classiquement, la fonction diastolique est évaluée par échocardiographie transthoracique en prenant en compte le doppler tissulaire à l'anneau mitral, la taille de l'oreillette gauche et la vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide (13).

Chez les patients atteints de sclérodermie, l'altération de l'onde E' à l'anneau mitral, est associée à une moins bonne survie (14, 15).

D'autres études exposent la présence d'un flux mitral restrictif chez une partie des patients sclérodermiques sans atteinte cardiaque clinique ni HTAP, et sans association à une dysfonction diastolique d'après les recommandations (13). Cela pourrait être dû à une atteinte cardiaque primitive de la sclérodermie (16). Un suivi plus rapproché chez ces patients peut se discuter.

Plus récemment, en 2018, Tennoe AH et al ont montré que la dysfonction diastolique est fréquente dans la sclérodermie (17% des patients sclérodermiques de leur étude à l'inclusion et 29% après 3,4ans de suivi) et qu'elle permet de prédire une hausse de mortalité (HR : 3,7) de façon supérieure à l'hypertension pulmonaire (HR : 2,0) (17).

b/ Dysfonction systolique

Meune et al ont étudié différents paramètres échocardiographiques chez des patients sclérodermiques sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque ni d'hypertension pulmonaire qu'ils ont comparés à des sujets sains. Il a été montré que la fonction systolique ventriculaire gauche était plus basse chez les patients sclérodermiques, de même que la fonction systolique ventriculaire droite, respectivement mesurée par la fraction d'éjection ventriculaire gauche et par le pic de l'onde S à l'anneau tricuspide en doppler tissulaire (18). Les valeurs restent néanmoins très largement normales.

De même, De Groote et al ont étudié les données échocardiographiques d'une large cohorte française et la dysfonction systolique ventriculaire gauche était rare (1,4%) (16). La dysfonction systolique ventriculaire gauche et droite semblent plus fréquentes (respectivement 23% et 21%) en analyse IRM d'après une étude de 2008 par Hachulla et al (19).

En 2018, Saito et al analysent la dysfonction ventriculaire gauche par speckle-tracking strain et la dysfonction ventriculaire droite via l'onde S à l'anneau tricuspide. Ils montrent que les valeurs sont plus basses chez les 103 patients sclérodermiques comparativement aux patients sains (appariés en âge et sexe), et que la dysfonction ventriculaire droite a un poids pronostique plus important (20). Les patients sclérodermiques présentaient plus d'évènements hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès (17% vs 7.7% pour un suivi de 3.4ans).

c/ Fibrose

La fibrose est un élément majeur dans la physiopathologie de la sclérodermie, notamment cutanée et pulmonaire mais également touchant d'autres organes comme le cœur. Des études autopsiques (21, 22) et en IRM (19) ont montré que la fibrose cardiaque est fréquente dans cette population. Elle pourrait être responsable de troubles de conduction ou troubles du rythme qui compromettent le pronostic des patients, mais aussi de dysfonction diastolique ou systolique.

d/ HTAP

L'hypertension pulmonaire est une complication fréquente et sévère de la sclérodermie. Elle est définie hémodynamiquement au cathétérisme cardiaque droit. Sa définition a récemment été modifiée avec des chiffres revus à la baisse : désormais il s'agit d'une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) strictement supérieure à 20 mmHg (au lieu de 25) avec des résistances vasculaires périphériques supérieures ou égales à 3 UW (23) (Tableau 2).

Tableau 2 : Critères diagnostiques d'HTP au cathétérisme cardiaque droit (23)

Definitions	Characteristics	Clinical groups [#]
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR ≥3 WU	1, 3, 4 and 5
Isolated post-capillary PH (IpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	2 and 5
Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≥3 WU	2 and 5

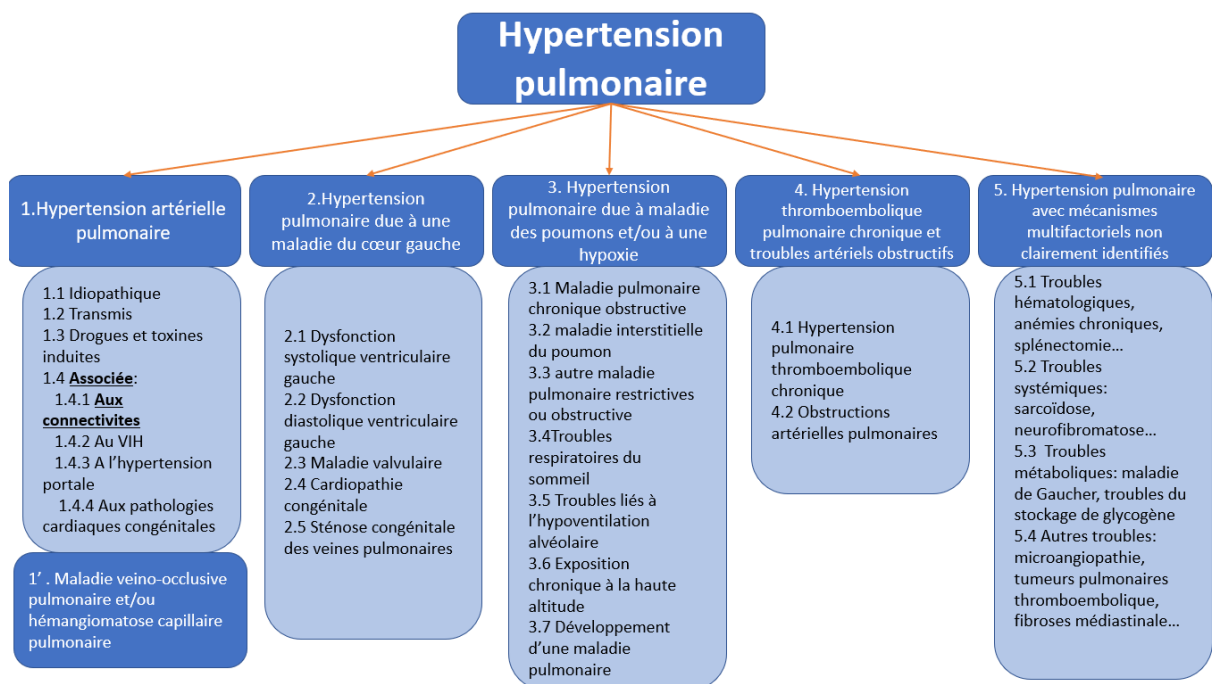
mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; WU: Wood Units. [#]: group 1: PAH; group 2: PH due to left heart disease; group 3: PH due to lung diseases and/or hypoxia; group 4: PH due to pulmonary artery obstructions; group 5: PH with unclear and/or multifactorial mechanisms.

La méta-analyse de Kovacs en 2009 retrouvait une PAPm à 14 ± 3 mmHg chez les sujets sains. On peut donc considérer qu'une PAPm normale est strictement inférieure à 20.6 mmHg (24).

Plusieurs études vont dans ce sens en montrant une augmentation de la mortalité dès une PAPm supérieure à 20 mmHg (25, 26).

Pour rappel, il existe 5 groupes d'hypertension pulmonaire (Schéma 3). Dans la SSC, l'HTP est principalement de groupe 1 (HTAP), mais peut être mixte, à savoir de groupe 2 (post cardiopathie gauche), groupe 3 (secondaire à l'atteinte parenchymateuse pulmonaire) et/ou groupe 4 (post thrombo-embolique).

Schéma 3 : classification en 5 groupes de l'hypertension pulmonaire



La sclérodémie peut évoluer vers l'hypertension artérielle pulmonaire (HTP du groupe 1) altérant de façon majeure le pronostic du patient. Il s'agit d'une microangiopathie proliférante du réseau vasculaire pulmonaire, avec remaniement

des veines septales comme dans la maladie veino occlusive. Toutefois, l'hypertension pulmonaire peut être mixte (dysfonction diastolique, fibrose pulmonaire) rendant plus complexe la prise en charge d'où l'intérêt d'une discussion multidisciplinaire des dossiers médicaux. Environ un patient sclérodermique sur 10 évolue vers l'hypertension pulmonaire (27). Un suivi rapproché à la recherche d'HTP est donc indispensable devant le tournant pronostique qu'elle engendre (28).

Des facteurs de risque de décès ont été identifiés chez ces patients afin de guider la prise en charge thérapeutique et le suivi (29), notamment les signes d'insuffisance cardiaque droite, une progression rapide des symptômes, l'altération du test de marche de 6 min (TM6), des données de l'épreuve d'effort métabolique (VO₂), l'élévation du NTproBNP, la dilatation de l'oreillette droite, les paramètres hémodynamiques au cathétérisme cardiaque droit (Tableau 3).

Tableau 3 : Facteurs pronostiques de l'HTAP (29)

Determinants of prognosis* (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Le dépistage échocardiographique a donc une place majeure. A noter toutefois que la dilatation ventriculaire droite ne serait pas spécifique de l'HTAP et pourrait refléter une atteinte du myocarde dans la sclérodermie (19), sans que n'ait été étudié la valeur pronostique de ces atteintes.

2. Stratégie de dépistage actuelle de l'atteinte cardiaque

a/ Echographie cardiaque transthoracique

L'échographie cardiaque transthoracique (ETT) est devenue un examen incontournable dans le suivi, pour dépister l'hypertension artérielle pulmonaire, mais aussi l'atteinte cardiaque primitive (fibrose, valvulopathie, dysfonction diastolique, systolique, péricardite). Dès le diagnostic, les patients bénéficient d'une ETT.

- Dépistage échographique de l'HTAP

Bien que la définition de l'HTP ait été modifiée, il n'y a pas eu de changement dans l'algorithme de dépistage échocardiographique (Tableau 4).

Tableau 4 : Dépistage de l'HTP par échographie cardiaque transthoracique (29) selon la vitesse maximale de l'IT (A) et les signes de retentissement indirects (B)

A	Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension	B	A: The ventricles ^a	B: Pulmonary artery ^a	C: Inferior vena cava and right atrium ^a
	≤2.8 or not measurable	No	Low		Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior vena diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
	≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate		Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²
	2.9-3.4	No					
	2.9-3.4	Yes	High				
	>3.4	Not required				PA diameter >25 mm.	

La mesure de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (IT) est réalisée sur une coupe apicale 4 cavités en s'alignant sur la fuite tricuspide à l'aide du doppler couleur (image 1 A) puis en tirant en doppler continu (image 1 B).

Parmi les signes indirects en faveur d'une HTAP, la dilatation du ventricule droit peut s'observer en comparant son diamètre basal à celui du ventricule gauche en coupe 4 cavités avec un ratio VD/VG d'au moins 1 (image 2). On peut noter la présence d'un aplatissement du septum interventriculaire lors de la systole, alors qu'il devrait bomber vers le VD, mieux visualisé sur une coupe parasternale petit axe (image 3). Un temps d'accélération pulmonaire court est également signe indirect d'une HTAP, il est obtenu par tir doppler pulsé dans le flux d'éjection pulmonaire en coupe parasternale petit axe orientée vers la valve pulmonaire (image 4). La valeur de 105ms est très discutée, en pratique courante on retient plutôt le cut-off de 90-100ms.

Image 1 : repérage de l'IT en doppler couleur sur une coupe apicale 4 cavités (A) et mesure de la vitesse maximale de l'IT en doppler continu (B).

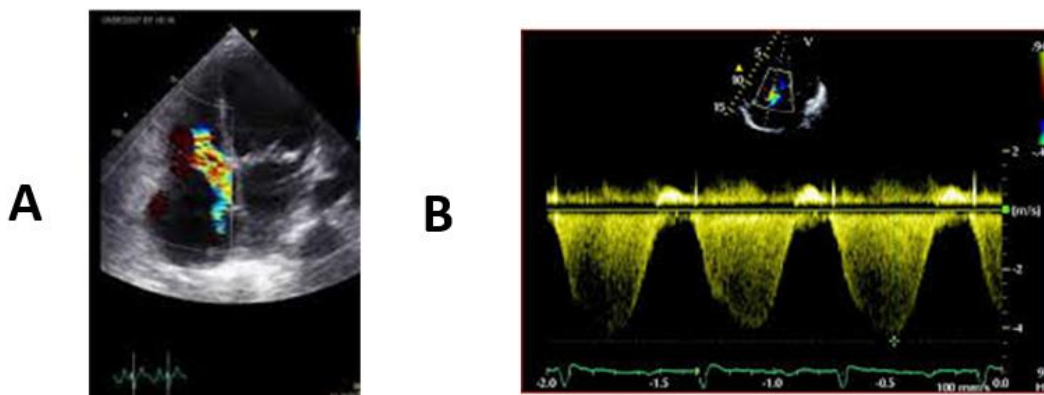


Image 2 : Dilatation du ventricule droit (ratio diamètre basal VD/VG>1) en coupe apical 4 cavités



Image 3 : aplatissement du septum inter ventriculaire (flèches) en coupe parasternale petit axe

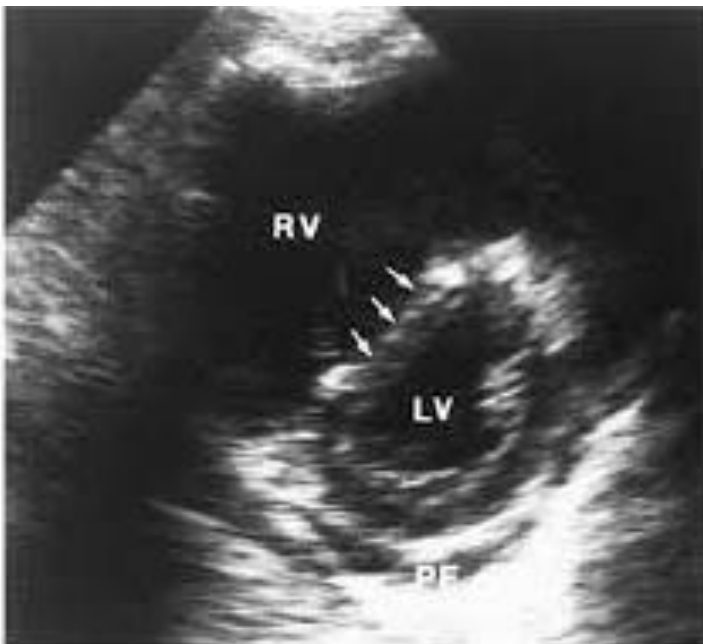
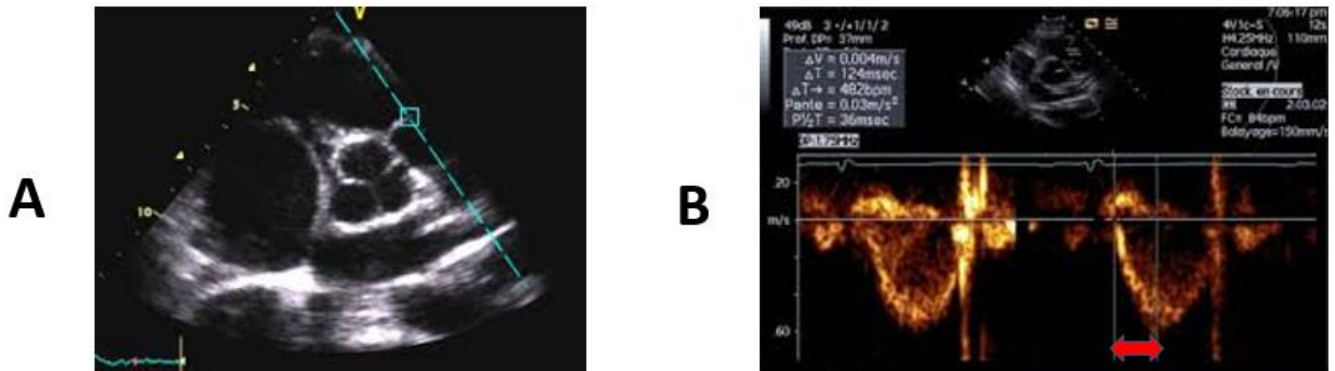
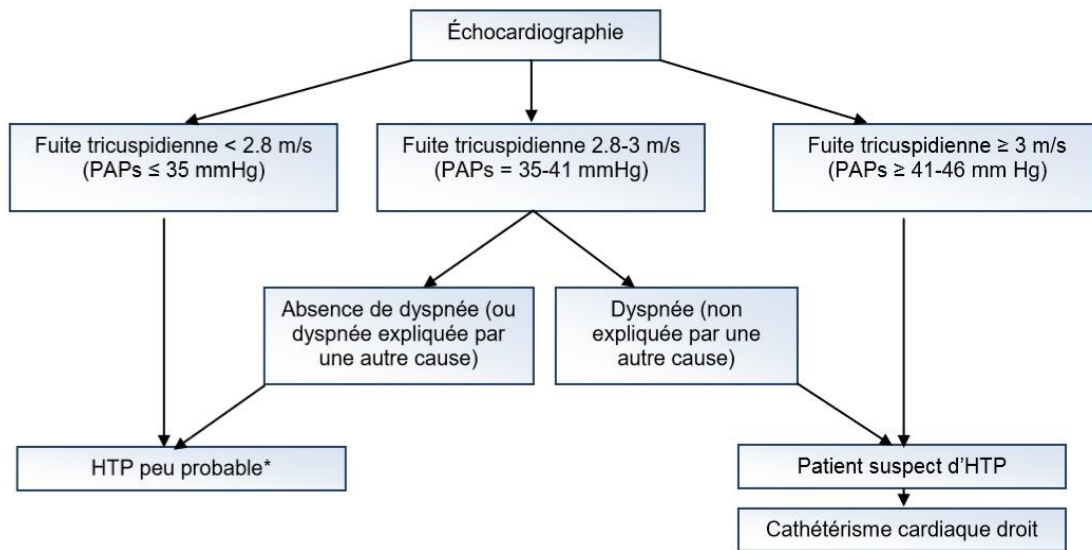


Image 4 : coupe parasternale petit axe orientée vers la voie d'éjection de l'artère pulmonaire (A) pour obtenir le temps d'accélération pulmonaire (flèche rouge) en doppler pulsé (B).



L'échographie permet ainsi de guider vers le cathétérisme cardiaque, examen invasif ou vers un simple suivi échographique (Figure 1). En revanche, chez des patients à plus haut risque d'HTAP (sclérodémie évoluant depuis au moins 3 ans et DLCO<60%), l'algorithme DETECT (Figure 2) peut s'avérer pertinent pour orienter vers le cathétérisme cardiaque (30). La première étape de l'algorithme prend en compte des paramètres cliniques, biologiques, données d'EFR et ECG, puis la deuxième étape fait intervenir des données d'ETT en cas de risque élevé, à savoir la surface de l'oreillette droite et la vitesse maximale de la fuite tricuspide. Si le score de risque est à nouveau jugé élevé, cela conduit à la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Bien que ce score conduit en excès à la réalisation de cathétérisme cardiaque droit, il est pertinent car permet de diagnostiquer l'HTAP plus précocément, notamment chez les patients ayant une Vmax d'IT normale, et donc de traiter à un stade moins avancé conduisant à un meilleur pronostic.

Figure 1 : Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la SSc (30)

*PAPs = Pression artérielle pulmonaire systolique estimée selon la formule de Bernoulli : $V_{IT}^2 + P_{OD}$ estimée
HTP = Hypertension pulmonaire*

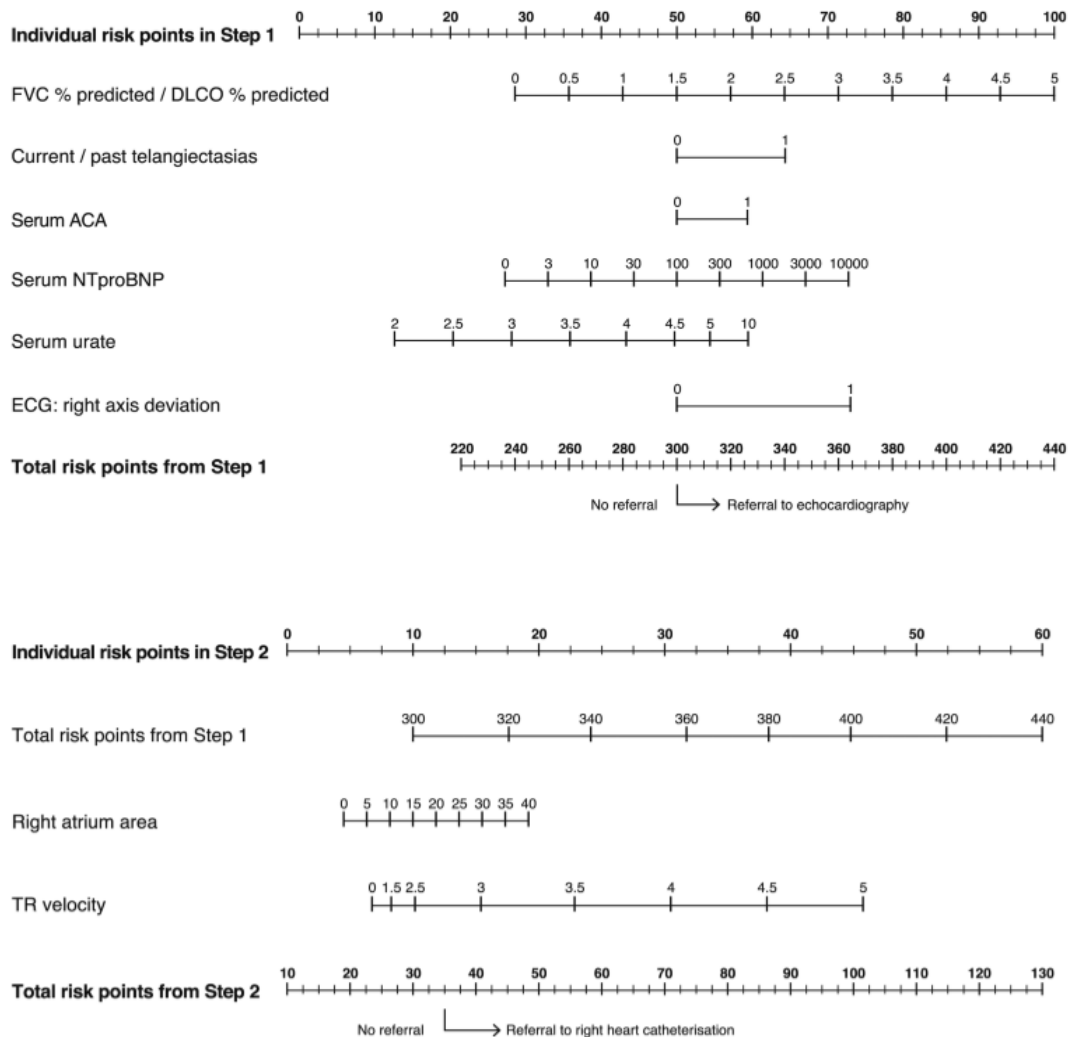
PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique ; HTP : hypertension pulmonaire ; VIT : vitesse d'insuffisance tricuspide ; POD ; pression de l'oreillette droite

** en l'absence de signes indirects d'HTP, pas de dilatation des cavités droites, pas de raccourcissement du temps d'accélération pulmonaire.*

- Dépistage échocardiographique de la dysfonction diastolique

En 2016, la définition échocardiographique de la dysfonction diastolique a été simplifiée (13). Elle repose sur moins de paramètres ce qui permet de l'intégrer plus facilement et systématiquement dans nos comptes-rendus. Il existe un algorithme pour les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée (figure 3 A) et un algorithme pour ceux avec FEVG altérée (figure 3 B).

Figure 2 : Algorithme DETECT



Le flux mitral a une place considérable dans les 2 algorithmes. Il s’obtient en coupe apicale 4 cavités en doppler pulsé aligné sur le flux antérograde mitral avec le curseur au sommet de l’entonnoir mitral (en regard du bord libre des 2 feuillets mitraux, lors de la diastole). On a alors une première onde dite protodiastolique appelée onde E (early) correspondant au remplissage rapide lié au gradient de pression entre l’oreillette gauche et le ventricule gauche. Cette phase reflète la relaxation isovolumique du ventricule gauche. On enregistre ensuite une onde A

correspondant au remplissage lié à la systole atriale (image 5). Cette onde A reflète la compliance ventriculaire.

Figure 3 : Algorithme de la dysfonction diastolique chez les patients avec FEVG préservée (A) et FEVG altérée (B) (13)

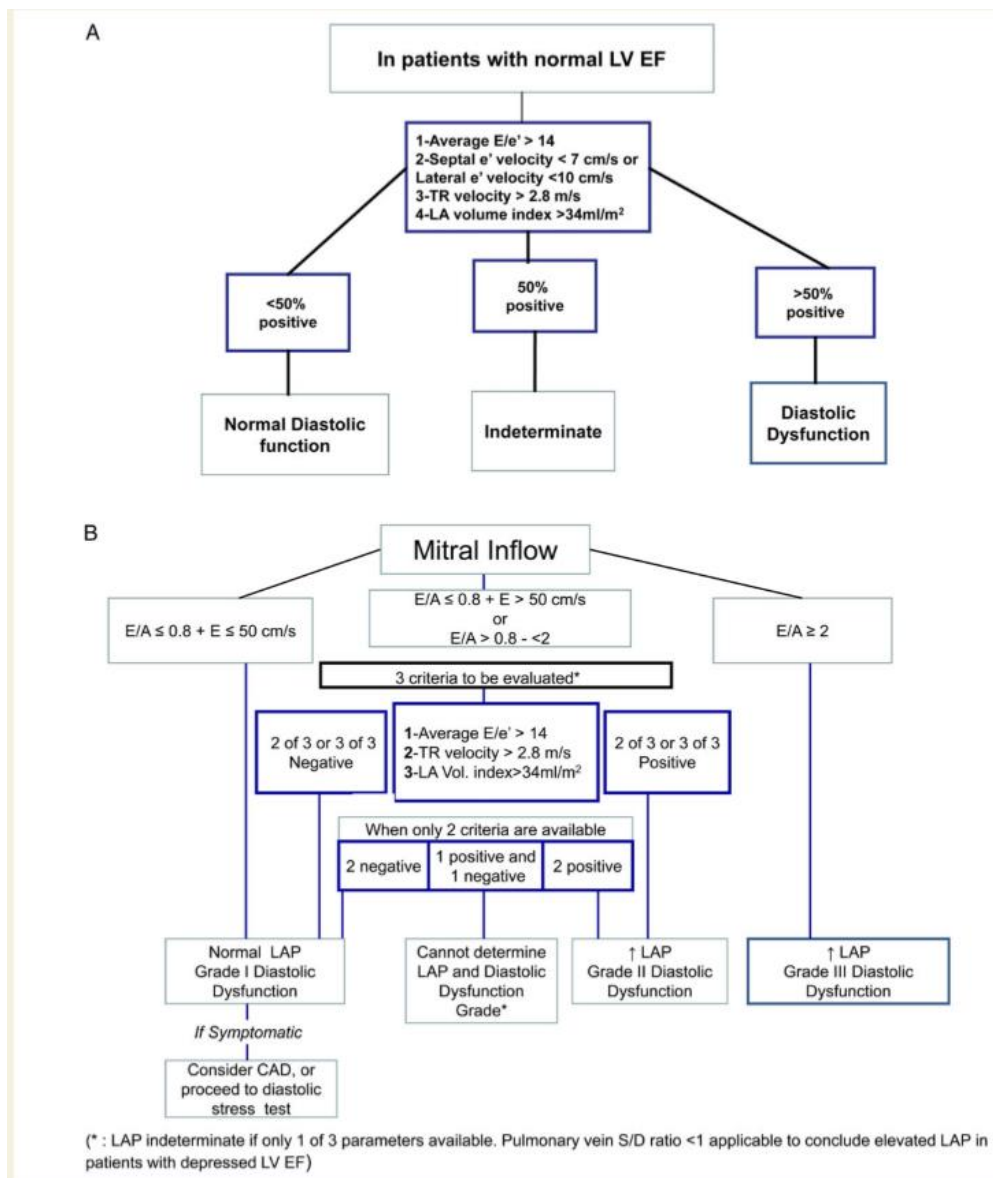
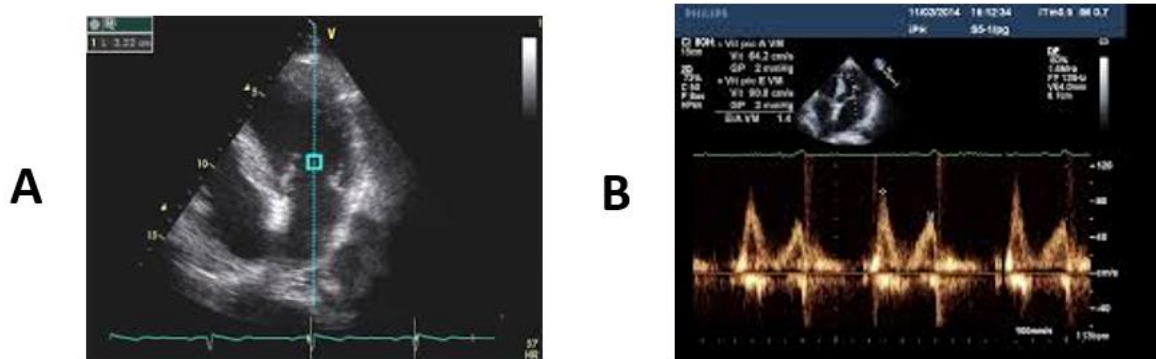
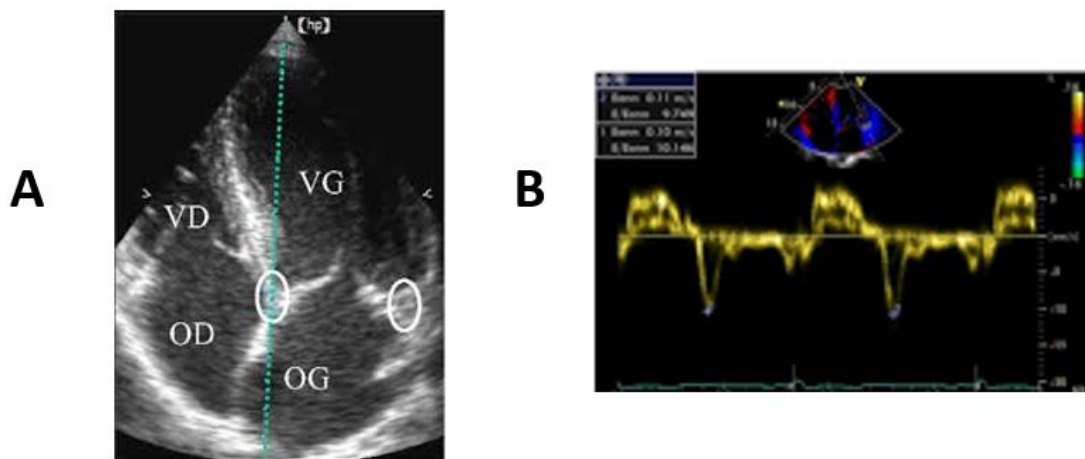


Image 5 : obtention du flux mitral en coupe apicale 4 cavités (A) en doppler pulsé (B)



L'onde E' est obtenue en doppler tissulaire à l'anneau mitral en latéral (curseur positionné à l'insertion de la valve mitral postérieure) et en septal (curseur à l'insertion de la valve mitrale antérieure) (image 6). Il s'agit de la première onde négative.

Image 6 : Détermination de l'onde E' septale (ou Ea septale) en coupe apicale 4 cavités (A) et doppler tissulaire (B).



Le volume de l'oreillette gauche est estimé en échographie grâce à la surface de l'oreillette gauche mesurée en coupe apicale 4 et 2 cavités (images 7 et 8).

Image 7 : Mesure de la surface de l'oreillette gauche en coupe apicale 4 et 2 cavités pour obtenir un volume de l'OG approximatif

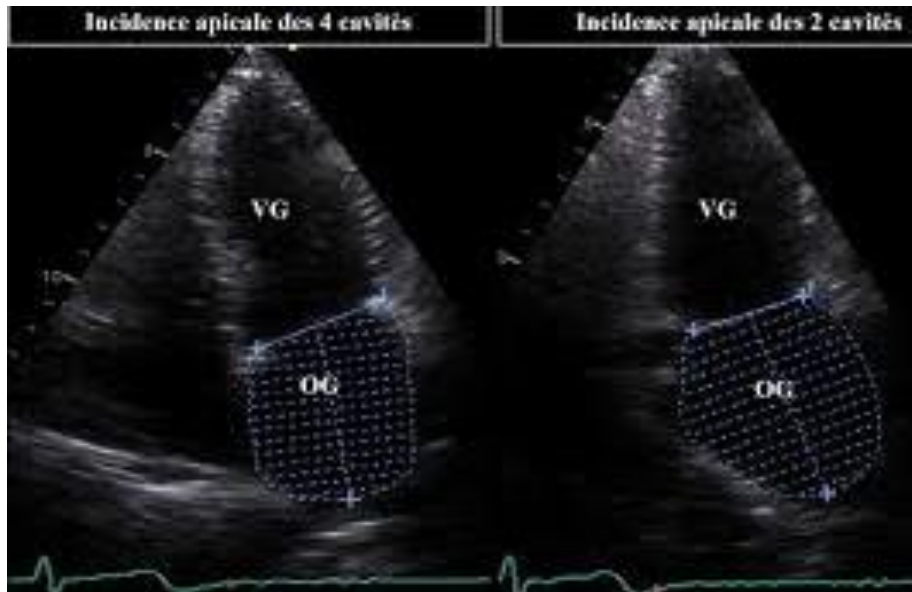


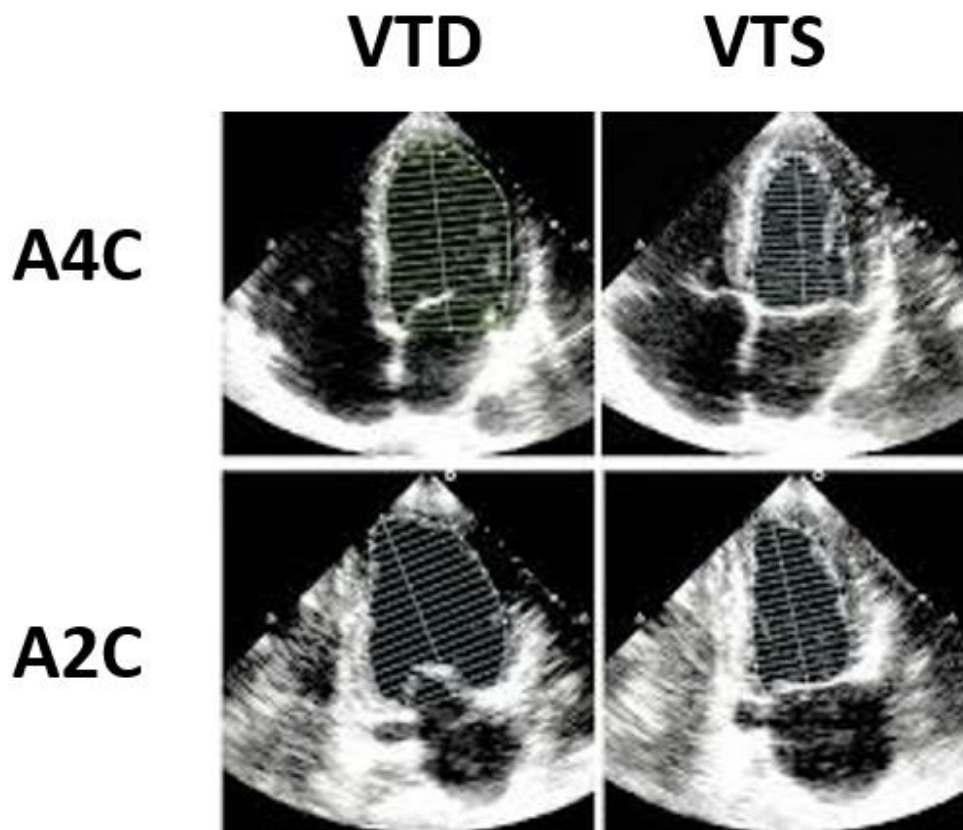
Image 8 : Méthode d'obtention du volume de l'OG grâce à l'aire de l'OG en 4 cavités (A1) et en 2 cavités (A2)



- Dépistage échographique de la dysfonction systolique

La fonction systolique ventriculaire gauche est obtenue par la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), c'est-à-dire le ratio du volume éjecté à chaque systole (VES soit volume d'éjection systolique) sur le volume télédiastolique du VG (VTDVG). Cela correspond à la formule : $(VTDVG - VTSVG) / VTDVG$ (où VTSVG correspond au volume télésystolique du VG et donc $VTDVG - VTSVG = VES$). Cette FEVG est appréciée visuellement sur l'ensemble des coupes ETT (notamment apicales) et en Simpson biplan : en traçant le VTDVG et VTSVG en coupe apicale 4 et 2 cavités (image 9).

Image 9 : détermination du volume télédiastolique (VTD) et télésystolique (VTS) du ventricule gauche en coupe apicale 4 (A4C) et 2 cavités (A2C) en vue d'obtenir la FEVG par la méthode Simpson Biplan



Du fait de son anatomie complexe, la fonction systolique du ventricule droit ne peut pas être obtenue de la même manière. Par ailleurs, la contraction longitudinale prédomine sur la contraction radiale, la fonction systolique du VD est très dépendante des conditions de charge et il existe une interdépendance biventriculaire, ce qui complexifie l'analyse de cette fonction systolique. Elle est alors appréciée par la fraction de raccourcissement des surfaces du ventricule droit, obtenue par le ratio de la surface télédiastolique moins la surface télésystolique sur la surface télédiastolique du VD, en coupe apicale 4 cavités centrée sur le VD.

Mais elle est également reflétée par le pic de l'onde S à l'anneau tricuspide et le TAPSE, excursion systolique au plan de l'anneau tricuspide, qui analysent la contraction longitudinale du VD.

L'onde S à l'anneau tricuspide est obtenue en doppler tissulaire en coupe apicale 4 cavités avec le curseur sur le bord latéral de l'anneau tricuspide (image 10). Le TAPSE s'obtient en mettant le curseur au même endroit mais en utilisant le mode temps mouvement (image 11).

Image 10 : Mesure du pic de l'onde S à l'anneau tricuspide (onde positive) en doppler tissulaire sur coupe apicale 4 cavités

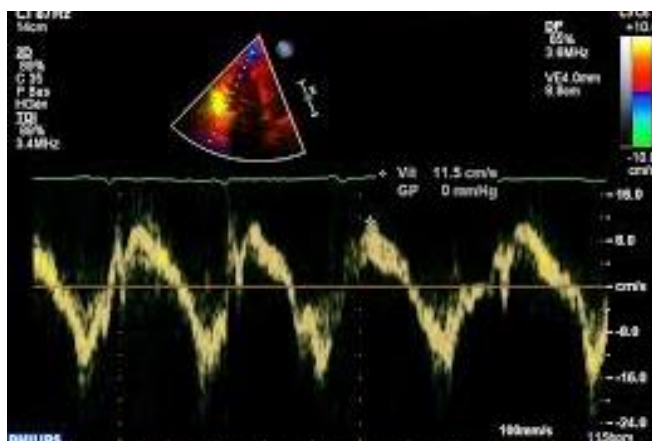
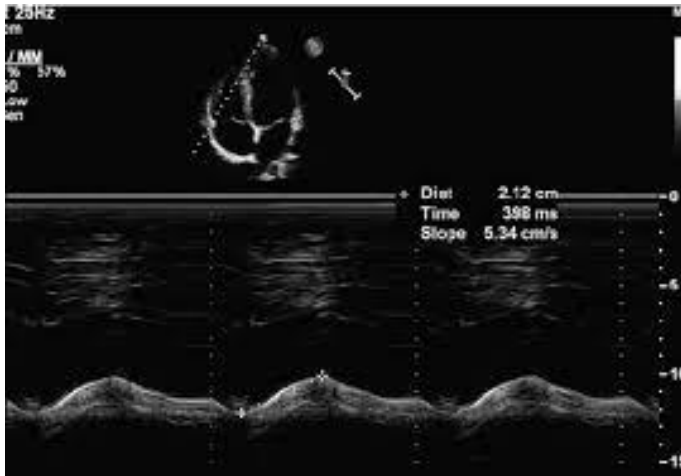


Image 11 : mesure du TAPSE en mode temps-mouvement sur une coupe apicale 4 cavités



L'échocardiographie est donc réalisée dès le bilan initial de la maladie, puis au minimum une fois par an.

b/ IRM

Hachulla et al ont montré que 75% des patients avaient une anomalie à l'IRM cardiaque, examen bien plus sensible que l'échocardiographie en ce sens. Elle permet de dépister les atteintes cardiaques avec une meilleure sensibilité que l'ETT et d'en analyser le mécanisme (inflammatoire, microvasculaire, fibrotique) (19).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations claires quant à la réalisation de l'IRM cardiaque. D'après le PNDS 2017 (protocole national de diagnostic et de soins) sur la sclérodermie, elle « peut être proposée en cas de symptômes cliniques ou paracliniques pour notamment différencier une atteinte inflammatoire (myocardite) d'une atteinte fibrosante (atteinte cardiaque primitive) mais elle ne doit pas être systématique (fréquentes lésions infracliniques de pronostic incertain).

c/ Problématique

Les problèmes rencontrés sont multiples :

- La sclérodémie est une pathologie encore mal connue des cardiologues qui pensent surtout à rechercher des signes d'HTAP dont le diagnostic est souvent tardif, à un stade avancé sur le plan fonctionnel (NYHA) alors qu'il existe un parallélisme entre ce stade et le pronostic.
- L'atteinte cardiaque primitive est moins connue, très souvent asymptomatique (31) rendant le diagnostic délicat avec les outils échographiques standards alors qu'elle est de mauvais pronostic. La FEVG est souvent préservée (16), la fibrose n'est pas visualisable en ETT contrairement en IRM.
- Plusieurs études indiquent une fréquence élevée de dysfonction diastolique, mais sur des petites populations et avant la nouvelle définition de la dysfonction diastolique (13). Par ailleurs, il est difficile d'affirmer si cette dysfonction diastolique est imputable à une atteinte cardiaque primitive de la sclérodémie.
- Peu d'études se sont intéressées au speckle-tracking strain alors que ce paramètre sur le ventricule gauche semble abaissé chez les patients sclérodermiques (32). L'origine de cette altération n'a pas été étudiée : microvasculaire ou fibrose.
- A ma connaissance, peu d'études ont étudiées le speckle-tracking strain du ventricule droit dans la sclérodémie (33, 34) alors qu'il a déjà été mis en évidence que le ventricule droit pouvait être dilaté même en l'absence d'HTAP (19), mais aussi que la dysfonction systolique ventriculaire droite, étudiée par

l'onde S à l'anneau tricuspide, était associée à un moins bon pronostic (32). On peut supposer que le strain s'altère de façon plus précoce, ou de façon localisée permettant un diagnostic plus rapide, un suivi rapproché ou d'amener la réalisation d'examen complémentaires tels que l'IRM ou le cathétérisme cardiaque droit.

- De même, peu d'études se sont intéressées au speckle-tracking strain de l'oreillette droite dans cette maladie (35, 36), alors que sa dilatation est un marqueur de mauvais pronostic (30) et qu'on peut penser que le strain s'altère de façon plus précoce que la dilatation.
- Par ailleurs, ces études du strain VD ou OD dans la SSc (33, 34, 35, 36) avaient de faibles effectifs de patients et s'intéressaient souvent à la corrélation avec l'hypertension artérielle pulmonaire, et peu à l'atteinte myocardique primitive.

III. NOUVEAUX OUTILS

ECHOCARDIOGRAPHIQUES

De nouveaux outils échocardiographiques se sont développés ces dix dernières années notamment le 2D speckle tracking permettant une analyse plus précise de la contractibilité du myocarde en s'intéressant à la déformation myocardique au cours du cycle cardiaque.

La fibrose myocardique, jusqu'alors négligée dans l'analyse échographique, pourrait être estimée par l'integrated backscatter, récemment décrit.

Ces outils ne sont pas utilisés en routine en dehors de situations particulières mais

leur utilisation dans le cadre de la sclérodémie pourrait permettre une détection plus précoce de l'atteinte cardiaque.

1. L'étude de la déformation myocardique ou strain

Le 2D speckle tracking, appelé plus couramment strain 2D, permet l'analyse du mouvement myocardique par suivi des marqueurs acoustiques (speckles) au sein de l'image ultrasonique en 2D tout au long du cycle cardiaque. Il est calculé en fonction du changement de longueur entre 2 points avant et après le mouvement. Son résultat s'exprime en pourcentage de déformation au cours du cycle cardiaque par rapport à l'image initiale. C'est donc un marqueur de contractibilité cardiaque non invasif et objectif, permettant une analyse de la systole régionale ou globale du ventricule droit (37). Plusieurs études ont montré que le strain du VD permet de mettre en évidence des atteintes cardiaques infra cliniques (38).

L'anatomie particulière du VD rend son analyse ETT difficile et l'IRM est donc le gold standard pour évaluer la FEVD (39). Lee et Park ont montré que l'altération du strain VD global était corrélée à la dysfonction VD en IRM (40). La valeur pronostique de la dysfonction systolique ventriculaire droite a déjà été largement démontré (41, 42). Zungur et al ont montré en 2018 la présence d'une dysfonction VD infra clinique par analyse strain dans la spondylarthrite ankylosante, avec une supériorité du strain pour détecter la dysfonction systolique VD par rapport aux paramètres ETT standards (43).

Ainsi, nous espérons en analysant le strain VD dans la sclérodémie mettre en évidence plus précocement l'atteinte cardiaque, notamment à un stade infra clinique.

Le tableau suivant donne les valeurs normales du strain VD selon la marque de

l'échographe et selon l'âge et le sexe. On considère un strain longitudinal global du VD $> -19\%$ comme seuil de dysfonction VD avec le logiciel EchoPAC (44). Des études ont permis de déterminer des valeurs seuils pour chacun des 6 segments de ce strain (tableau 6).

Tableau 5 : Valeurs du strain longitudinal ventriculaire droit selon l'échographe, l'âge et le sexe. (44)

Normal reference values for right ventricular global longitudinal strain according to sex, age, and vendors

Parameter	First author	Normal range		N	Vendor
		Women (mean±SD)	Men (mean±SD)		
RVGLS _{total} (%)	Muraru et al. 32)	-26.7 ± 3.1	-24.7 ± 2.6	276	GE EchoPAC
RVGLS _{total} (%)	Park et al. 33)	< 30 years old: -22.8 ± 2.5	< 30 years old: -20.8 ± 2.9	493	GE EchoPAC
		31–40 years old: -23.2 ± 3.6	31–40 years old: -20.1 ± 2.5		
		41–50 years old: -22.5 ± 3.1	41–50 years old: -20.4 ± 3.0		
		51–60 years old: -21.8 ± 3.1	51–60 years old: -21.0 ± 3.3		
		> 60 years old: -21.3 ± 3.7	> 60 years old: -21.0 ± 3.0		
RVGLS _{total} (%)	Meris et al. 28)	-24.2 ± 2.9		100	GE EchoPAC
RVGLS _{free wall} (%)	Muraru et al. 32)	-31.6 ± 4.0	-29.3 ± 3.4	276	GE EchoPAC
RVGLS _{free wall} (%)	Park et al. 33)	< 30 years old: -28.2 ± 3.8	< 30 years old: -25.8 ± 3.7	493	GE EchoPAC
		31–40 years old: -28.5 ± 4.7	31–40 years old: -24.7 ± 3.5		
		41–50 years old: -27.3 ± 4.0	41–50 years old: -25.3 ± 3.6		
		51–60 years old: -27.1 ± 4.2	51–60 years old: -25.9 ± 4.2		
		> 60 years old: -25.2 ± 4.9	> 60 years old: -26.1 ± 3.8		
RVGLS _{free wall} (%)	Meris et al. 28)	-28.7 ± 4.1		100	GE EchoPAC
RVGLS _{free wall} (%)	Fine et al. 34)	-26.0 ± 4.0		116	GE EchoPAC
RVGLS _{free wall} (%)	Fine et al. 30)	-21.7 ± 4.2		209	VVI

RVGLS: right ventricular global longitudinal strain, SD: standard deviation, VVI: velocity vector imaging.

Tableau 6 : valeurs de strain VD chez des volontaires sains d'après Muraru et al (45)

Strain Parameters	Overall	LLN	Men	LLN	Women	LLN	P Value*
6-Segment RVLS, %							
Average	-25.8±3.0	-20.2	-24.7±2.6	-20.0	-26.7±3.1	-20.3	<0.0001
Free wall 3-segment RVLS, %							
Average (M1)	-30.5±3.9	-23.3	-29.3±3.4	-22.5	-31.6±4.0	-23.3	<0.0001
Basal	-30.0 (-26.0; -35.0)†	-20.0	-28.0 (-25.0; -33.0)†	-18.0	-31.0 (-27.0; -37.0)†	-21.0	0.002
Mid	-34.0 (-30.0; -37.5)	-22.3	-32.0 (-29.0; -35.0)	-20.9	-35.0 (-32.0; -40.0)	-26.9	0.001
Apical	-29.0 (-26.0; -32.0)†	-14.9	-27.0 (-25.0; -30.0)†	-14.8	-30.0 (-27.0; -33.0)†	-16.0	<0.001
Septal 3-segment RVLS, %							
Average	-20.1±3.2	-14.0	-19.5±3.1	-13.7	-20.6±3.1	-13.9	0.003
Basal	-20.0 (-18.0; -22.0)†	-13.0	-20.0 (-18.0; -22.0)	-15.0	-20.0 (-18.0; -23.0)	-13.0	0.002
Mid	-20.0 (-19.0; -22.0)	-15.0	-19.0 (-17.0; -22.0)	-14.0	-21.0 (-19.0; -23.0)	-14.6	0.001
Apical	-20.0 (-17.00; -23.0)	-11.0	-19.0 (-15.0; -23.0)	-11.0	-21.0 (-18.0; -24.0)	-13.0	0.017
LLN indicates lower limit of normality (97.5th percentile) referring to strain magnitude; and RVLS, right ventricular longitudinal strain.							

2. L'analyse de la fibrose myocardique par l'integrated backscatter

Récemment, une technique appelée « integrated backscatter » (IBS) a été développée en échographie. Il s'agit d'un paramètre variant en fonction de l'impédance acoustique des tissus, qui elle-même est dépendante de la densité du tissu. Cette technique permet donc une caractérisation tissulaire en échographie. Plusieurs études ont montré sa corrélation avec la fibrose myocardique, notamment dans les cardiopathies dilatées et hypertrophiques (46, 47, 48), mais aussi dans le syndrome métabolique (49), le diabète (50, 51), la maladie de Kawasaki (52) ou encore chez les patients ayant eu une leucémie dans l'enfance (53). Ainsi plus le tissu aurait une impédance acoustique élevée et plus il comporterait de fibrose. Cet outil pourrait être intéressant chez les patients atteints de sclérodémie afin de

détecter la fibrose myocardique au moyen d'un examen non invasif et facilement réalisable qu'est l'échographie cardiaque.

Hirooka et al ont montré que l'IBS était plus élevé dans la sclérodémie progressive comparativement à des sujets sains, mais cette étude ne portait que sur 11 patients sclérodermiques (54).

IV. OBJECTIF DE L'ETUDE

Le but de notre étude est d'évaluer de nouveaux outils échocardiographiques (strain et integrated backscatter) pour détecter précocement l'atteinte cardiaque des patients sclérodermiques.

MATERIELS ET METHODE

I. POPULATION

Il s'agit d'une étude prospective et monocentrique, portant sur une cohorte lilloise, réalisée au Centre Hospitalier universitaire de Lille. Tous les patients admis en hospitalisation de jour dans le cadre d'une sclérodémie étaient inclus, de janvier 2019 à juin 2019.

Les critères d'exclusion étaient un diagnostic de sclérodémie non retenu par le score Eular, les patients mineurs, les femmes enceintes et la présence d'un stimulateur cardiaque.

Nous avons recueilli les paramètres cliniques généraux suivants : âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), pression artérielle et fréquence cardiaque au moment de l'ETT, tabagisme, hypertension artérielle (HTA), antécédents cardiovasculaires (thrombose veineuse profonde (TVP), embolie pulmonaire (EP), infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI)), symptômes (dyspnée selon NYHA, douleur thoracique, palpitations, lipothymie ou syncope), les traitements (bêta-bloquant, IEC/ARAII, diurétiques, inhibiteur calcique, anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant, inhibiteur de la pompe à proton, antihistaminique), test de marche de 6 minutes.

Nous avons également obtenu des paramètres cliniques spécifiques à la sclérodémie : forme de sclérodémie, durée d'évolution, atteinte cutanée, atteintes viscérales, atteintes articulaires ou musculo-tendineuses, maladie auto-immune associée, phénomène de Raynaud, traitements spécifiques.

Des données paracliniques étaient également collectées : données biologiques

(créatininémie, protéinurie, NTproBNP, CPK, anticorps anti-nucléaires, auto-anticorps spécifiques et non spécifiques de la SSc), données relatives à l'électrocardiogramme, échocardiographie, capillaroscopie, épreuves fonctionnelles respiratoires.

II. ECHOGRAPHIE CARDIAQUE

Une échographie cardiaque transthoracique était réalisée au lit de chaque patient au cours de leur hospitalisation de jour à l'hôpital Huriez du CHRU de Lille. Un seul type d'appareil a été utilisé, à savoir un échographe General Electric VIVID S70. Le patient était en position décubitus latéral gauche et bénéficiait d'une ETT complète avec enregistrement de coupes effectuées sur trois cycles cardiaques consécutifs. On enregistrait le tracé ECG en simultané en plaçant 3 électrodes de surface sur le thorax du patient.

1. Paramètres de fonction systolique et diastolique

Les paramètres suivants étaient analysés selon les recommandations de l'ASE (55) :

- La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).
- La surface et le volume indexé de l'oreillette gauche.
- Les indices de fonction diastolique : Le flux mitral, le doppler tissulaire à l'anneau mitral latéral et septal pour obtenir le E/E' moyenné, la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide en doppler continu.
- Les indices de fonction ventriculaire droite : TAPSE, Onde S tricuspide, fraction de raccourcissement du VD.

2. Nouveaux outils échographiques

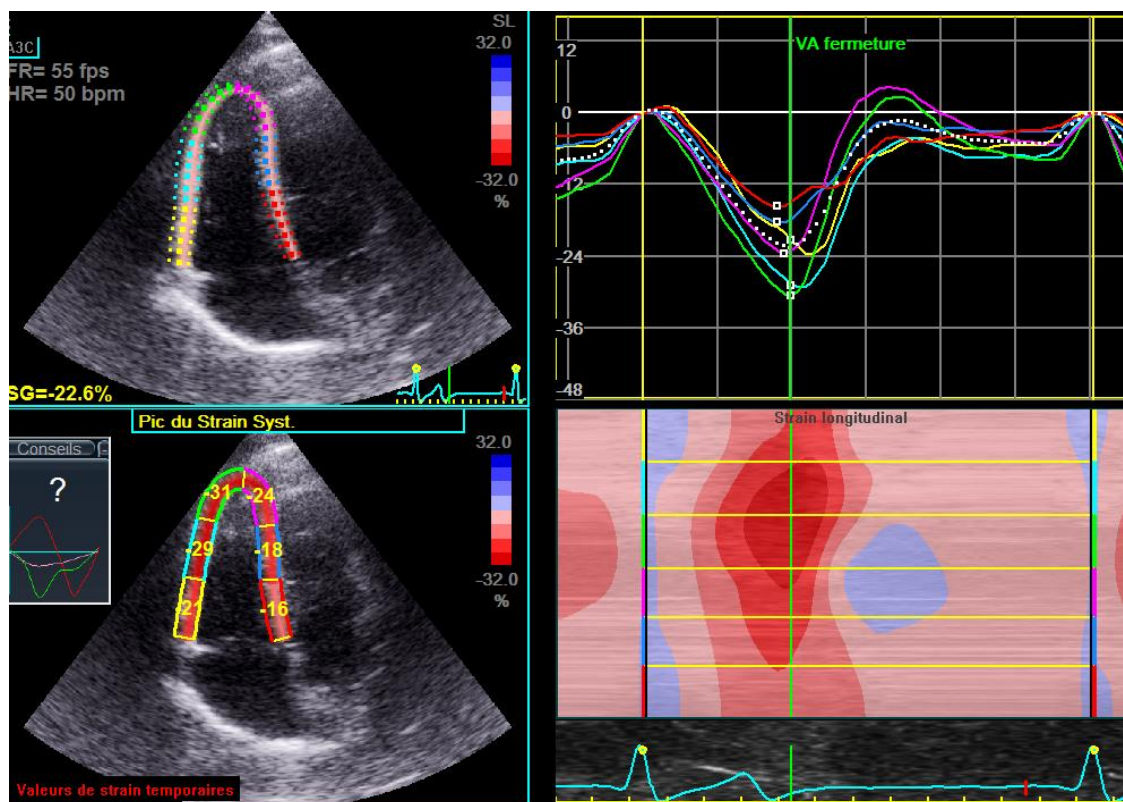
Des boucles de 3 cycles cardiaques ont également été réalisées en coupe apicale 4 cavités centrée sur le ventricule droit afin d'être exploitées dans un second temps sur le logiciel ECHOPAC, version 2.2, GE Vingmed Ultrasound, pour réalisation du strain de l'oreillette droite et du ventricule droit. Les boucles étaient enregistrées de manière à obtenir une cadence images comprise entre 50 et 70 images par seconde. On enregistrait une boucle en parasternale grand axe afin de mesurer l'IBS.

a/ Le strain VD

Pour l'étude du strain ventriculaire droit, un tracé de l'endocarde était réalisé manuellement au niveau du ventricule droit permettant la création d'une zone d'intérêt par le logiciel que l'on pouvait ajuster par la suite (en cas de mauvais suivi de l'endocarde), composée de 6 segments. Le logiciel générait ensuite les courbes de strain et affichait les résultats du pic systolique de strain pour chaque segment étudié (image 12).

On analysait le strain de la paroi latérale du ventricule droit qui est un indice de fonction systolique du ventricule droit. La valeur du strain de la paroi latérale du ventricule droit était obtenue en moyennant les valeurs de strain obtenues sur chacun des trois segments de cette paroi : segment apical, segment médian et segment basal.

Image 12 : Mesure d'un strain ventriculaire droit sur le logiciel EchoPAC. En haut à gauche : détermination par le logiciel de 6 segments d'intérêt au niveau du ventricule droit. En haut à droite : courbes de strain pour chacun des 6 segments et détermination du pic systolique. En bas à gauche : valeurs des pics systoliques de strain pour chacun des 6 segments.



On analysait le strain de la paroi septale, témoin de la fonction systolique du ventricule gauche dans notre travail. De la même façon, la valeur du strain de la paroi septale était obtenue en moyennant les valeurs de strain obtenues sur chacun des trois segments de cette paroi : segment apical, segment médian et segment basal.

b/ Le strain OD

Il était fait de même pour obtenir le strain de l'oreillette droite : un tracé de l'endocarde était réalisé manuellement au niveau de l'oreillette droite lors de son plus petit volume permettant la création d'une zone d'intérêt par le logiciel que l'on pouvait ajuster par la suite (en cas de mauvais suivi de l'endocarde), composée de 6 segments. Le logiciel générait ensuite les courbes de strain (Image 13). Sur les courbes de strain de l'OD, on visualise deux pics de strain positifs : le premier pic correspond à la fonction réservoir de l'oreillette droite et le second pic à la fonction conduit (Image 14). Notre travail s'est intéressé à la fonction réservoir de l'OD qui reflète la fonction diastolique et plus précisément la phase de relaxation isovolumique mesurée par l'onde E ou E' sur les paramètres échographiques usuels.

Image 13 : Mesure d'un strain de l'OD sur le logiciel EchoPAC. En haut à gauche : détermination des 6 segments d'intérêt au niveau de l'OD. En haut à droite : affichage des courbes de strain pour chacun des segments.

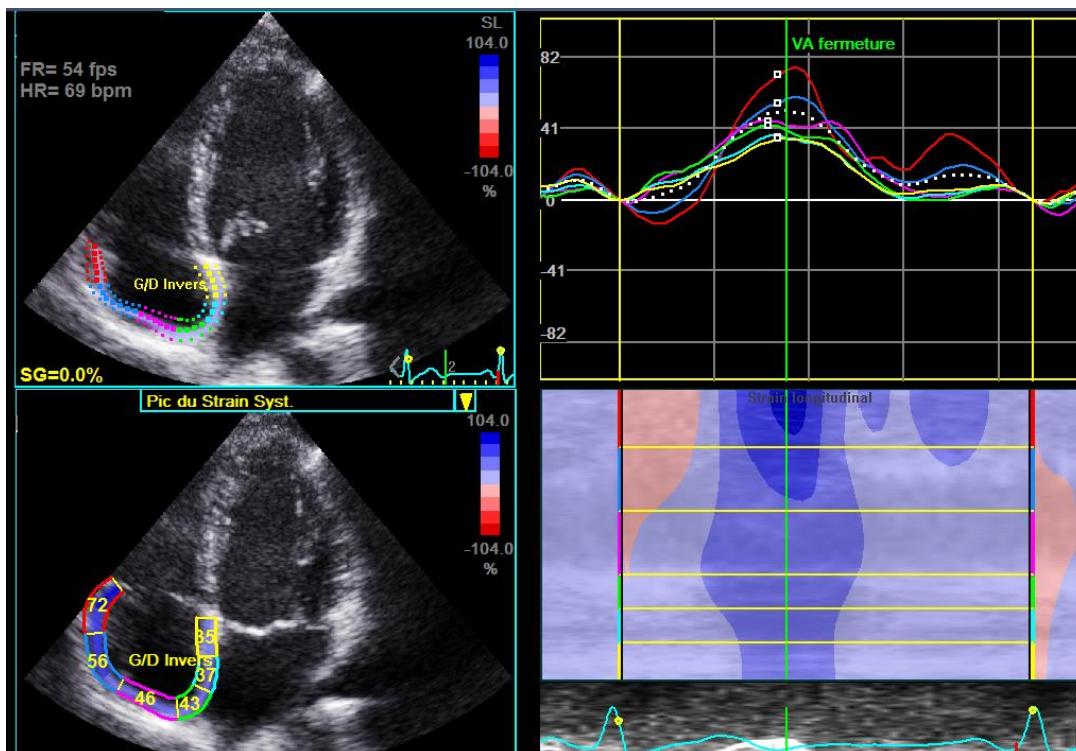
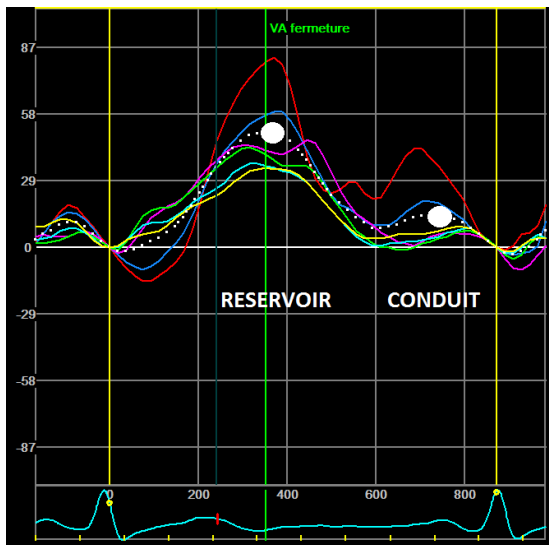
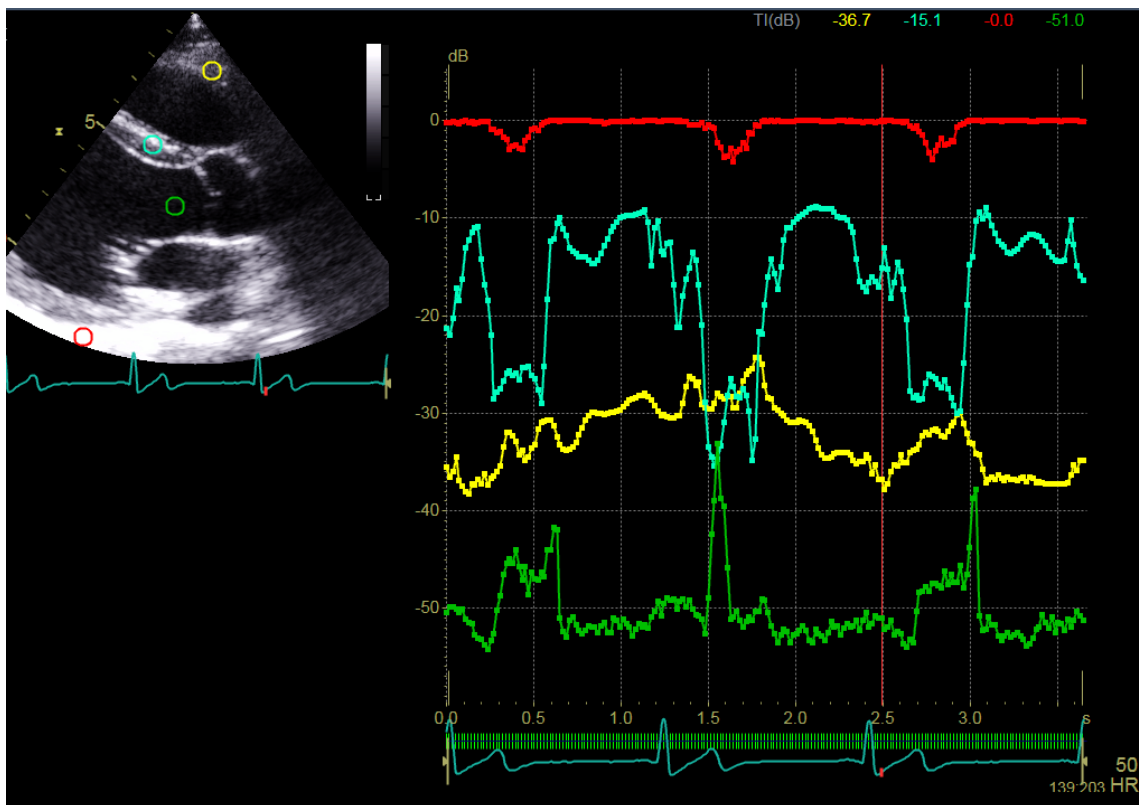


Image 14 : Analyse du strain de l'OD : fonction réservoir et fonction conduit

c/ L'Integrated Backscatter (IBS)

L'integrated backscatter était réalisé sur la boucle en parasternale grand axe en télédiastole : on plaçait deux points d'intérêt : un point sur la paroi libre du VD et un point sur le septum interventriculaire (SIV) afin de mesurer l'échodensité du myocarde sur ces deux zones d'intérêt (image 15). Deux autres points étaient placés sur le péricarde postérieur (haute échodensité : blanc) et sur la cavité ventriculaire au niveau de la chambre de chasse ventriculaire gauche (faible échodensité : noir) afin de réaliser une calibration de nos mesures. On obtenait donc une valeur négative de l'IBS lorsqu'on calibrait sur le péricarde et une valeur positive lorsque la calibration était faite avec la chambre de chasse ventriculaire gauche. On analysait l'IBS de la paroi ventriculaire droite et l'IBS de la paroi septale. Plus la valeur d'IBS obtenue est élevée, plus la paroi étudiée a une échodensité élevée, témoin d'un potentiel processus fibrosant.

Image 15 : Détermination des valeurs d'IBS sur une coupe parasternale grand axe. A gauche : On mesure l'IBS au niveau de la paroi septale (point bleu), de la paroi ventriculaire droite (point jaune), du péricarde postérieur (point rouge), de la chambre de chasse ventriculaire gauche (point vert). A droite : le logiciel affiche l'impédance acoustique de ces zones d'intérêt. Plus elle est élevée, plus le tissu est échodense et suspect d'un processus fibrosant.



3. Evolution des paramètres échographiques

Les patients inclus étant suivis une fois par an en moyenne par échographie cardiaque, on recherchait pour chaque patient, l'ETT antérieure. Les paramètres décrits précédemment ont été mesurés sur cette échographie avec le logiciel ECHOPAC, version 2.2, GE Vingmed Ultrasound. On analysait également les strains OD et VD, ainsi que l'integrated backscatter.

III. STATISTIQUES

Les variables quantitatives étaient exprimées sous forme médiane [25^e percentile ; 75^e percentile] ou moyenne \pm déviatiion standard et les variables qualitatives en nombre et en pourcentage. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison de variables quantitatives (après transformation logarithmique en cas de répartition non normale). Le test de Chi-2 comparait les variables qualitatives. Pour les échantillons de faible taille, le test de Fisher était utilisé. Le coefficient de Pearson permettait l'analyse des corrélations. Une p-value <0.05 était considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique et les graphiques ont été réalisés avec le logiciel GraphPad Prism version 6.0d.

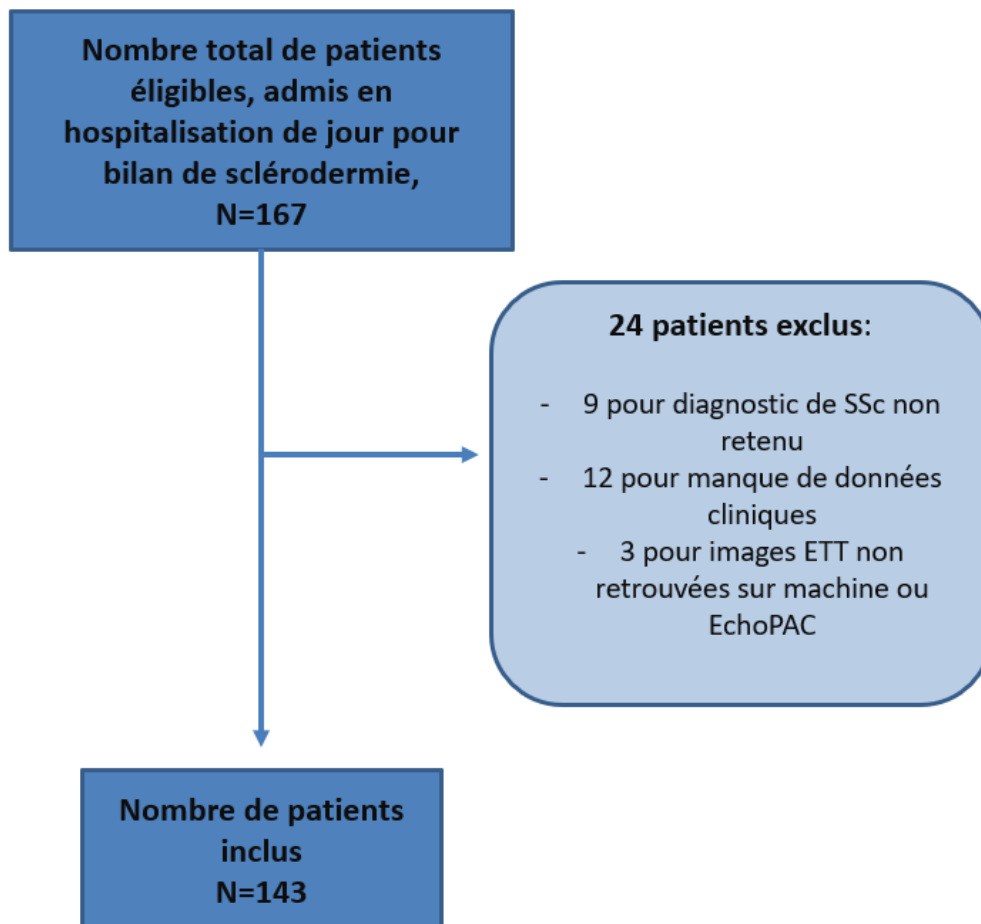
RESULTATS

I. POPULATION DE L'ETUDE

1. Nombre de patients inclus

L'inclusion a été réalisée du 2 janvier 2019 au 28 juin 2019. Le nombre de patients éligibles était de 167 patients. Cependant, 24 patients ont été exclus : 12 patients pour manque des données cliniques, 9 patients dont le diagnostic de SSc n'a finalement pas été retenu et 3 patients pour ETT manquante. Notre étude compte donc 143 patients (figure 4).

Figure 4 : Flow chart de l'étude



2. Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques principales de la population sont résumées dans le tableau 7.

Nous avons inclus 143 patients, avec une nette prédominance féminine (81%). L'âge médian était de 59.8 ± 12.9 ans. On notait un tabagisme chez 56 patients (39%) et une hypertension artérielle chez 11 patients (8%). Les patients inclus avaient peu d'antécédents cardiovasculaires : 10 patients (7%) avaient fait une thrombose veineuse profonde (TVP), 5 patients (3%) une embolie pulmonaire (EP), 3 patients (2%) un infarctus du myocarde (IDM), 1 patient (0%) un accident vasculaire cérébral (AVC) et 7 patients (5%) étaient suivis pour une artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Au niveau de la symptomatologie cardiovasculaire, la dyspnée était au stade NYHA II dans plus d'un quart des cas ($n=37$ soit 26%), et de stade 3 ou 4 dans près d'un tiers des cas (44 patients soit 31%). Onze patients (8%) rapportaient une douleur thoracique, 20 patients (14%) des palpitations et 3 patients (2%) avaient présenté une lipothymie ou syncope.

Concernant les thérapeutiques, près d'un quart de la population était sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) ($n=35$, 24%). Cent cinq patients (73%) recevaient un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Dix-neuf patients (13%) étaient sous diurétiques. Plus de la moitié était sous inhibiteur calcique ($n=77$ soit 54%). Près d'un quart était sous antiagrégant plaquettaire (AAP) ($n=35$, 24%) et 10% sous anticoagulant ($n=15$, 10%).

Tableau 7 : caractéristiques principales de la population (n =143)

	N (%)
Age (ans)	59.8±12.9
Sexe féminin	116 (81)
Tabagisme	56 (39)
HTA	11 (8)
Antécédents cardiovasculaires	
Thrombose veineuse profonde	10 (7)
Embolie pulmonaire	5 (3)
Infarctus du myocarde	3 (2)
Accident vasculaire cérébral	1 (0)
AOMI	7 (5)
Symptômes	
Dyspnée	
NYHA 1	62 (43)
NYHA 2	37 (26)
NYHA 3	31 (22)
NYHA 4	13 (9)
Douleur thoracique	11 (8)
Palpitations	20 (14)
Lipothymie ou syncope	3 (2)
Traitements	
Beta bloquant	12 (8)
IEC/ARA2	35 (24)
Diurétique	19 (13)
Inhibiteur calcique	77 (54)
Antiagrégant plaquettaire	35 (24)
Anticoagulant	15 (10)
IPP	105 (73)
Antihistaminique	5 (3)

AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs, NYHA : New York Heart Association, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, IPP : inhibiteur de la pompe à protons.

3. Caractéristiques de la sclérodermie

Le tableau 8 présente les caractéristiques de la sclérodermie. La sclérodermie était majoritairement de forme cutanée limitée (n=94, 66%), puis de forme cutanée diffuse (n=32, 22%) et enfin sine scleroderma (n=17, 12%). La durée médiane d'évolution de la maladie était de 9ans [3 ; 16]. Le score de Rodnan modifié médian était de 4 [2 ; 8].

Parmi les atteintes viscérales graves, on observait une PID chez 55 patients (38%) dont 29% de façon extensive et avec une durée médiane d'évolution de 4ans [2 ; 9]. L'hypertension pulmonaire était diagnostiquée chez 17 patients (12%) avec une durée d'évolution médiane de 3ans [1.0 ; 4.5]. L'atteinte cardiaque était rencontrée chez près d'un quart des patients (n=34, 24%) avec principalement une dysfonction diastolique (n=31 ; 22%) comparativement à l'atteinte systolique en prenant une limite de FEVG à 50% (n=5, 9%).

On constatait un syndrome de chevauchement chez 56 patients (39%), c'est-à-dire une autre maladie auto-immune associée telle que le syndrome de Gougerot-Sjögren (n=34, 61%), le lupus érythémateux systémique (n=5, 9%), la polyarthrite rhumatoïde (n=4, 7%).

Presqu'un tiers des patients était sous corticothérapie (n=45, 31%). Vingt et un patients (15%) étaient traités par mycophenolate mofetil (MMF) ou mycophenolic acid (MPA).

Tableau 8 : Caractéristiques de la sclérodémie (n =143)

	N (%)
Forme de sclérodémie	
Cutanée limitée	94 (66)
Cutanée diffuse	32 (22)
Sine scleroderma	17 (12)
Durée d'évolution de la SSc (ans)	9 [3 ; 16]
Score de Rodnan modifié (mRSS)	4 [2 ; 8]
Atteintes viscérales graves	
Pneumopathie interstitielle diffuse	55 (38)
Durée d'évolution de la PID (ans)	4 [2 ; 9]
Atteinte extensive de la PID	16 (29)
Hypertension pulmonaire	17 (12)
Durée d'évolution de l'HTP (ans)	3.0 [1.0 ; 4.5]
Atteinte cardiaque	34 (24)
Dysfonction diastolique (définie par MIA)	31 (22)
Dysfonction systolique : FEVG < 50%	5 (9)
Maladie auto-immune associée	
Autre MAI associée (= chevauchement)	56 (39)
Syndrome de Gougerot-Sjögren	34 (61)
Lupus érythémateux systémique	5 (9)
Polyarthrite rhumatoïde	4 (7)
Autre	13 (23)
Examens complémentaires	
CAPILLAROSCOPIE : atteinte microvasculaire	44 (31)
AUTO-ANTICORPS	
Anticorps antinucléaires (AAN)	70 (49)
Spécifiques	
- Ac anticentromères	39 (27)
- Ac antitopoisomérase I (Anti Slc70)	81 (57)
- Ac anti-ARN polymérase III	5 (3)
Non spécifiques	
- Ac anti RNP	1 (0)
- Ac anti PM/Scl	2 (1)
Traitements spécifiques	
Corticoïdes	45 (31)
MMF-MPA	21 (15)
Azathioprine	2 (1)
Méthotrexate	10 (7)
D penicillamine	2 (1)
Antipaludéen	16 (11)
AntiCD20	20 (14)
Anti IL6	6 (4)
Inh phosphodiesterase 5	12 (8)
Antirécepteur endothéline	16 (11)
Analogues prostacyclines	3 (2)

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, HTP : hypertension pulmonaire, MAI : maladie auto-immune, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, Ac : anticorps, ARN : acide ribonucléique, RNP : ribonucléoprotéine, MMF-MPA : mycophenolate mofetil-mycophenolic-acid, IL : interleukine.

4. Atteintes d'organes

Le tableau 9 reprend les principales atteintes d'organes de la maladie dans notre population.

a/ Atteinte cutanée

On observait des ulcères digitaux chez 84 patients (59%), une calcinose chez 26 patients (18%) et des télangiectasies chez 116 patients (81%).

b/ Phénomène de Raynaud

L'acrosyndrome paroxystique qu'est le phénomène de Raynaud était présent chez la quasi-totalité des malades (n=140, 98%).

c/ Atteinte pneumologique

Comme précisé précédemment, la PID touche 55 patients (38%) de notre population, dont près d'un tiers de façon diffuse en scanner. La valeur médiane du test de marche de 6min était de 450 mètres [379 ; 523], Le rapport DLCO/VA médian était à 79% de la théorique [69 ; 89].

d/ Atteinte vasculaire pulmonaire

Alors que l'HTAP touche 17 patients (12%). L'estimation échographique médiane de la PAPS était de 30 mmHg [27 ; 38] et le diamètre médian du VD était de 28mm [26 ; 31].

e/ Atteinte cardiaque

Outre la dysfonction diastolique (n=31, 22%) et systolique du VG (n=5, 9%), on notait 32 patients (22%) avec un antécédent de trouble de conduction 12 patients (8%) avec un trouble du rythme et 4 épanchements péricardiques (3%). La FEVG médiane était de 65% [60 ; 69] et le taux médian de NTproBNP était de 90ng/l [46 ; 240].

Tableau 9 : Atteintes d'organes de la maladie (n = 143)

	N (%)
ATTEINTE CUTANÉE	
1/ Sclérose cutanée	126 (88)
2/ Ulcères digitaux	84 (59)
3/ Calcinose	26 (18)
4/ Téliangiectasies	116 (81)
PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD	
Syndrome de Raynaud	140 (98)
ATTEINTE ARTICULAIRE OU MUSCULOTENDINEUSE	
Arthralgies	47 (33)
Atteinte ténosynoviale	8 (6)
Atteinte musculaire	25 (17)
CPK	76 [58 ; 101]
ATTEINTE VISCÉRALE	
PNEUMOLOGIQUE	
PID	55 (38)
DLCO/VA (% théorique)	79 [69 ; 89]
Distance Test de marche 6 min (m)	450 [379 ; 523]
VASCULAIRE PULMONAIRE	
HTAP	17 (12)
Estimation PAPS écho (mmHg)	30 [27 ; 38]
CARDIAQUE	
FEVG (%)	65 [60 ; 69]
Dysfonction diastolique (déf MIA)	31 (22)
Dysfonction diastolique (recommandée)	13 (9)
E/E' > 14	3 (2)
Vmax IT >2.8m/s	29 (20)
Vmax IT >2.8m/s (hors HTAP)	16 (11)
OG > 34ml/m ²	53 (37)
Trouble de la conduction	32 (22)
Trouble du rythme	12 (8)
Epanchement péricardique	4 (3)
NT pro BNP (ng/l)	90 [46 ; 240]
RENALE	
Crise rénale	2 (1)
Créatininémie (mg/l)	8 [7 ; 9]
Protéinurie pathologique	4 (3)
DIGESTIVE	
Œsophagienne :	123 (86)
RGO	111 (78)
Dysphagie	20 (14)
Sténose	3 (2)
Troubles intestinaux	59 (41)
Anale : incontinence	15 (10)

II. FAISABILITE ET RESULTATS DES NOUVEAUX PARAMETRES ETT

1. Faisabilité des nouveaux paramètres ETT

La réalisation du strain VD était possible chez 125 patients soit une faisabilité de 87%, celle du strain OD chez 129 patients soit une faisabilité de 90%.

L'IBS cp était faisable chez 128 patients (89%), et l'IBS cc chez 135 patients (94%).

2. Résultats de l'évaluation échocardiographique des patients

Les résultats des paramètres ETT mesurés dans notre population sont présentés dans le tableau 10.

a/ Paramètres du ventricule gauche (VG)

La FEVG était globalement préservée avec une médiane à 65 [60 ; 69]. Le volume de l'OG était à 32ml/m² [27 ; 39] c'est-à-dire que plus d'un quart des patients avait une OG dilatée. Le rapport E/A médian était de 1.0 [0.8 ; 1.3] et le E/E' de 8.0 [6.6 ; 9.4].

b/ Paramètres du ventricule droit (VD) de routine

La surface de l'OD était majoritairement normale avec une médiane à 14cm² [12 ; 17], de même que le diamètre du VD mesuré à 28mm [26 ; 31mm].

La fonction systolique du VD était globalement préservée avec un TAPSE médian à 22mm [21 ; 25], une onde S tricuspide médiane à 12cm/s [11 ; 14] et une FR VD médiane à 49% [44 ; 53].

Concernant l'estimation des pressions artérielles pulmonaires, la vitesse maximale de l'IT médiane était de 2.5m/s [2.3 ; 2.8], soit limite ou haute dans un quart de notre population. La médiane de PAPS estimée était de 30mmhg [27 ; 38].

c/ Strain de la paroi latérale du ventricule droit

La valeur médiane du strain longitudinal de la paroi latérale du VD était de -25% [-20.0 ; -28.2] : -24.5% [-19,0 ; 31,0] pour le segment basal, -26.0% [-21,0 ; 30,0] pour le segment médian et -23.0% [-16,0 ; 28,0] pour le segment apical.

La valeur médiane du strain longitudinal de la paroi septale était de -17.0% [-13.7 ; -20.0] : -16.5% [-14,0 ; 20,0] pour le segment basal, -17.5% [-14,8 ; 20,3] pour le segment médian et -18.0% [-12,0 ; 22,0] pour le segment apical.

Tableau 10 : évaluation échocardiographique des patients

	N (%)
ECHOGRAPHIE CARDIAQUE	
Paramètres VG	
FEVG (%)	65 [60 ;69]
VTDVG indexé (ml/m ²)	52 [46 ;60]
Volume OG indexé (ml/m ²)	32 [27 ;39]
E/A	1.0 [0.8 ;1.3]
E/E'	8.0 [6.6 ;9.4]
Paramètres VD	
Surface OD (cm ²)	14 [12 ;17]
Diamètre VD (mm)	28 [26 ;31]
TAPSE (mm)	22 [21 ;25]
Onde S (cm/s)	12 [11 ;14]
FR de surface VD (%)	49 [44 ;53]
Vmax IT (m/s)	2.5 [2.3 ;2.8]
PAPS (mm Hg)	30 [27 ;38]
Nouveaux outils VD	
STRAIN LONGITUDINAL VD	
Strain paroi latérale VD (%)	-25.0 [-20.0 ; -28.2]
Segment basal	-24.5 [-19.0 ; -31.0]
Segment médian	-26.0 [-21.0 ; -30.0]
Segment apical	-23.0 [-16.0 ; -28.0]
Strain paroi septale (%)	-17.0 [-13.7 ; -20.0]
Segment basal	-16.5 [-14.0 ; -20.0]
Segment médian	-17.5 [-14.8 ; -20.3]
Segment apical	-18.0 [-12.0 ; -22.0]
STRAIN OD	
Strain OD (%)	34.3 [23.5 ; 45.6]
INTEGRATED BACKSCATTER (IBS)	
Indexation sur le péricarde	
IBS du VD (dB)	-13.1 [-19.0 ; -8.0]
IBS du SIV (dB)	-17.9 [-23.0 ; -13.0]
Indexation sur la CCVG	
IBS du VD (dB)	20.8 [17.4 ; 23.6]
IBS du SIV (dB)	17.0 [13.0 ; 20.2]

d/ Strain de l'OD

La valeur médiane du strain global de l'oreillette droite était de 34.3% [23.5 ; 45.6].

e/ Integrated backscatter (IBS)

L'IBS calibré sur le péricarde était de -13.1dB [-19.0 ; -8.0] au niveau du VD et -17.9dB [-23.0 ; -13.0] au niveau du SIV. L'IBS calibré sur la CCVG était de 20.8dB [17.4 ; 23.6] au niveau du VD et 17.0dB [13.0 ; 20.2] au niveau du SIV.

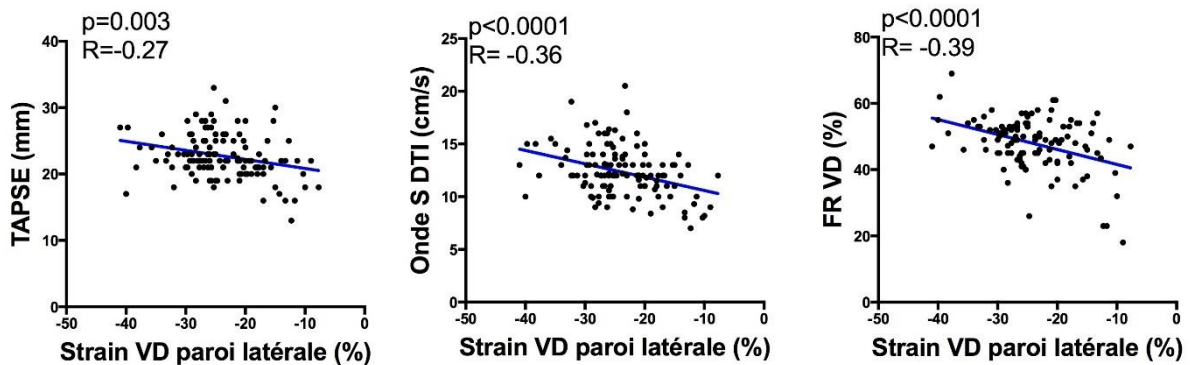
III. CORRELATIONS

1. Strain VD

a/ Corrélation avec les paramètres ETT usuels

On observait une corrélation linéaire entre le strain de la paroi latérale du VD et les paramètres ETT usuels de fonction systolique VD tels que le TAPSE ($p=0.003$; $r=-0.27$), l'onde Sdti ($p<0.0001$; $r=-0.36$) et la FR VD ($p<0.0001$; $r=-0.39$) comme le montre la figure 5.

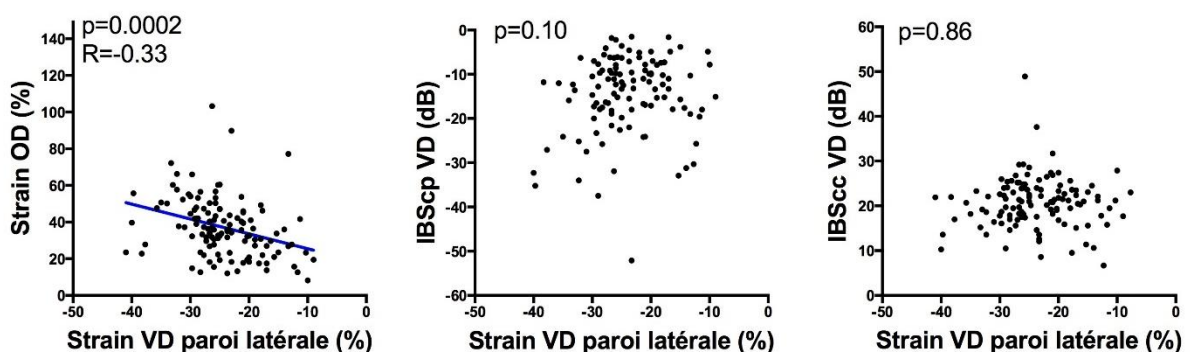
Figure 5 : courbes de corrélation du strain de la paroi latérale VD avec les paramètres ETT standard de fonction systolique VD (n =124)



b/ Corrélation avec le strain OD ou l'IBS sur la paroi VD

On mettait en évidence une corrélation significative entre le strain de la paroi latérale du VD et le strain de l'OD ($p=0.0002$; $r=-0.33$), mais pas de corrélation avec l'IBS cp VD ($p=0.10$) ni avec l'IBS cc VD ($p=0.86$), comme le montre la figure 6.

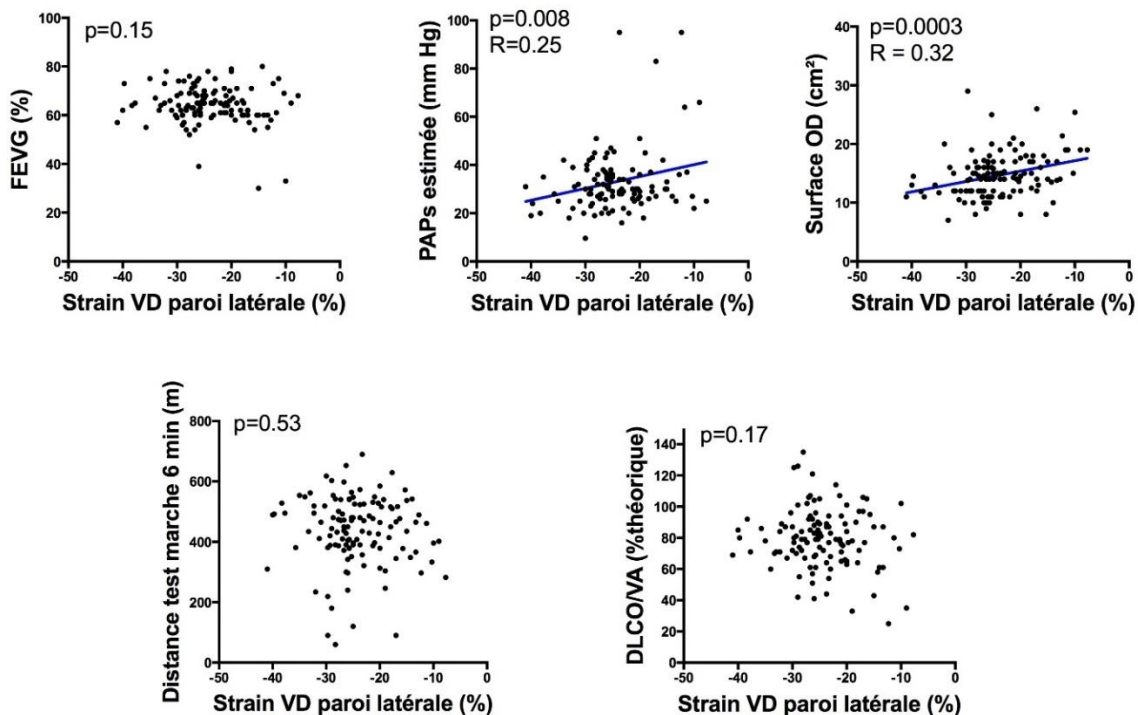
Figure 6 : courbes de corrélation du strain de la paroi latérale du VD avec le strain de l'OD (n = 120 et l'IBS cp VD (n = 112) ou l'IBS cc VD (n =118).



c/ Corrélation avec paramètres pronostiques de la sclérodémie

On constatait une corrélation entre le strain de la paroi latérale du VD et la surface de l'OD ($p=0.0003$; $r=-0.32$), ainsi qu'avec la PAPS estimée ($p=0.008$), mais pas de corrélation avec les autres paramètres pronostiques tels que la FEVG ($p=0.15$), la distance au TM6 ($p=0.53$) et le rapport DLCO/VA ($p=0.17$) comme le montre la figure 7.

Figure 7 : courbes de corrélation du strain de la paroi latérale VD avec des paramètres pronostiques dans la SSc : Surface de l'OD ($n=125$), FEVG ($n=125$), PAPS ($n= 112$), distance au T6M ($n=119$) et DLCO/VA ($n = 117$).

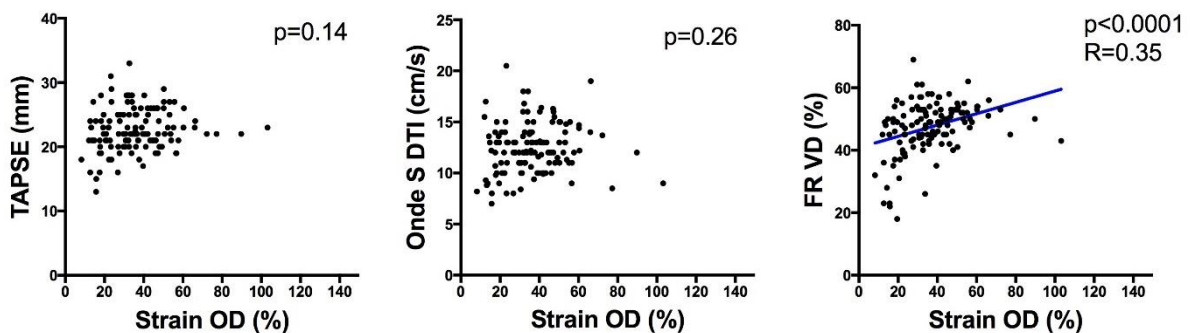


2. Strain OD

a/ Corrélation avec les paramètres ETT usuels

On observait une corrélation entre le strain de l'OD et la FR VD ($p < 0.0001$; $r = 0.35$), mais pas de corrélation avec le TAPSE ($p = 0.14$) ni avec l'onde Sdti ($p = 0.26$), comme le montre la figure 8.

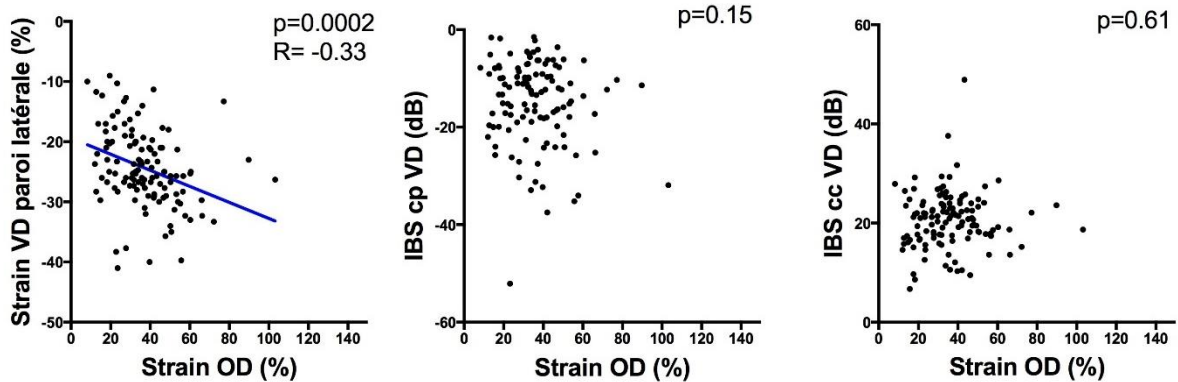
Figure 8 : courbes de corrélation du strain de l'OD avec le TAPSE (n = 127), l'Onde S tricuspide (n = 128) et la FRVD (n = 124)



b/ Corrélation avec nouveaux paramètres ETT testés

Il existait une corrélation entre le strain de l'OD et le strain de la paroi latérale VD ($p = 0.0002$; $r = -0.33$), mais pas de corrélation avec l'IBS cp VD ($p = 0.15$) ni avec l'IBS cc VD ($p = 0.61$), comme le montre la figure 9.

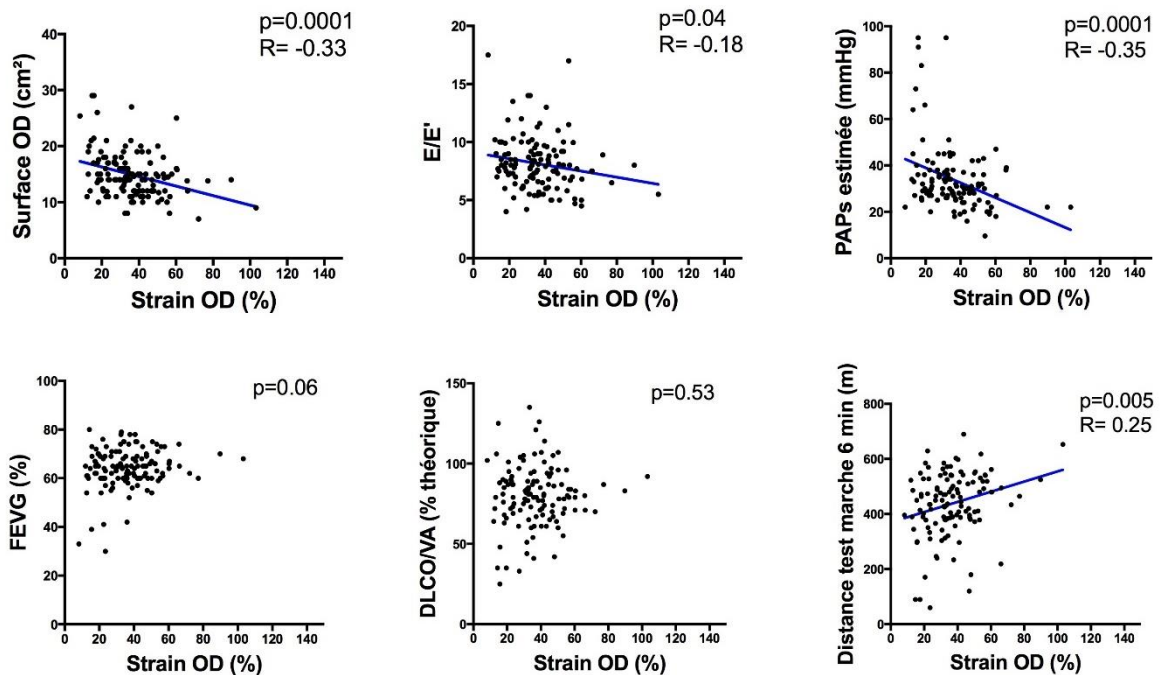
Figure 9 : courbes de corrélation du strain de l'OD avec le strain VD (n=120), l'IBS cp VD (n=116) et l'IBS cc VD (n=122)



c/ Corrélation avec paramètres pronostiques de la sclérodémie

Il y avait une corrélation entre le strain de l'OD et la surface de l'OD ($p=0.0001$; $r=-0.33$), le ratio E/E' ($p=0.04$; $r=-0.18$), la PAPS estimée ($p=0.0001$; $r=-0.35$) et avec la distance au TM6 ($p=0.005$; $r=0.25$), mais pas de corrélation avec les autres paramètres pronostiques tels que la FEVG ($p=0.06$) et le rapport DLCO/VA ($p=0.53$) comme le montre la figure 10.

Figure 10 : courbes de corrélation du strain de l'OD avec des paramètres pronostiques dans la SSc : la surface de l'OD (n = 129), le ration E/E' (n=124), la PAPS (n=116), la FEVG (n=129), la DLCO/VA (n=121) et la distance au T6M (n=121)

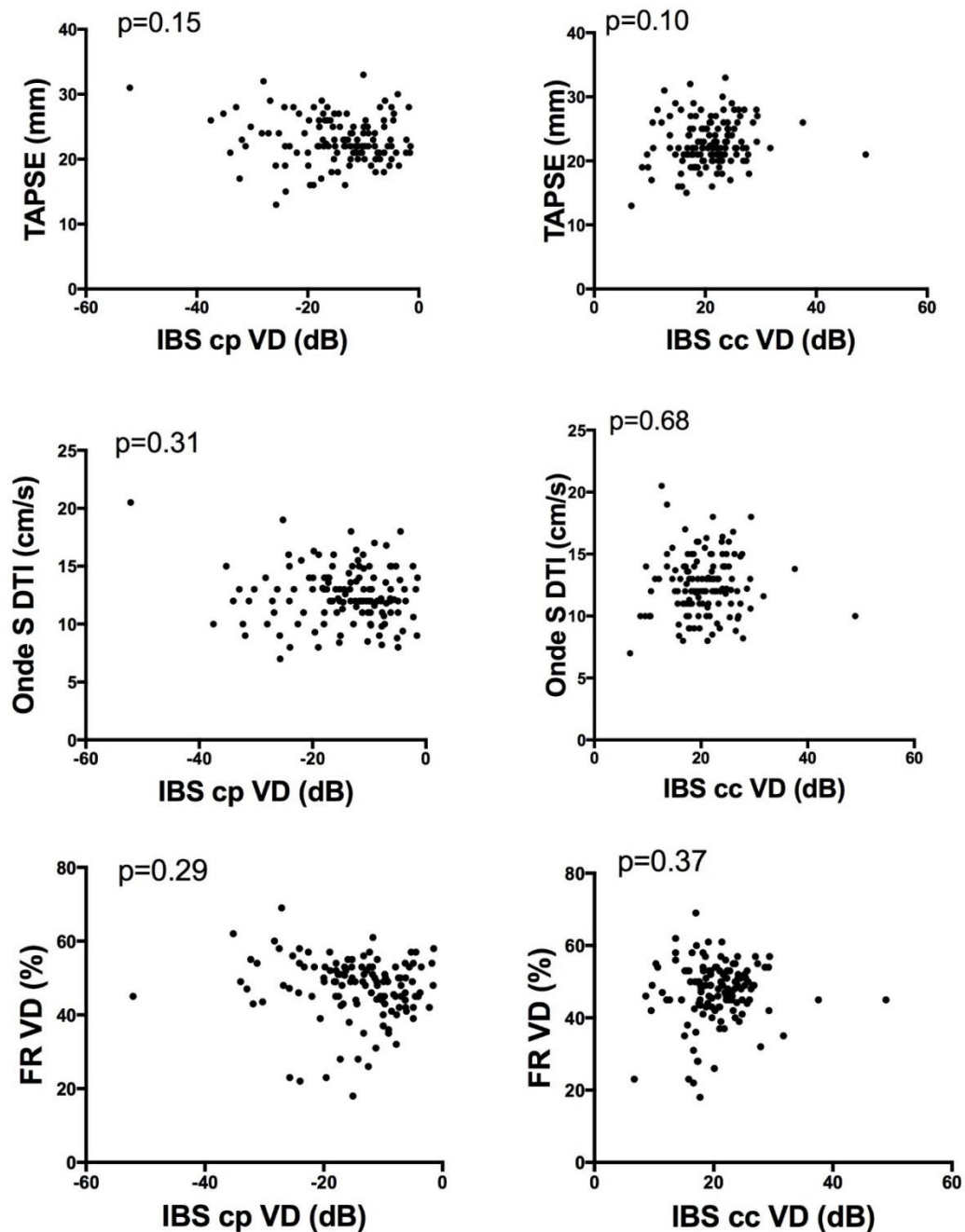


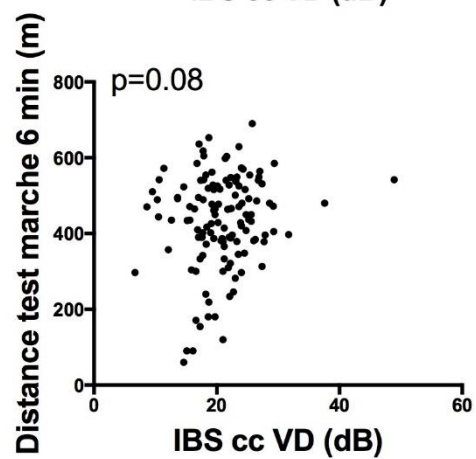
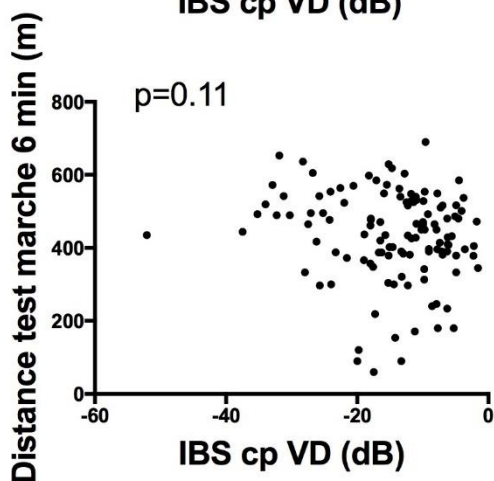
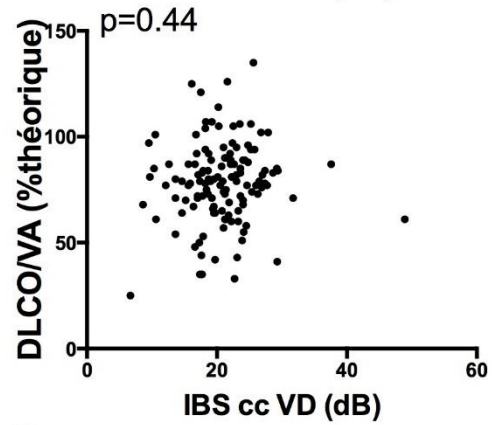
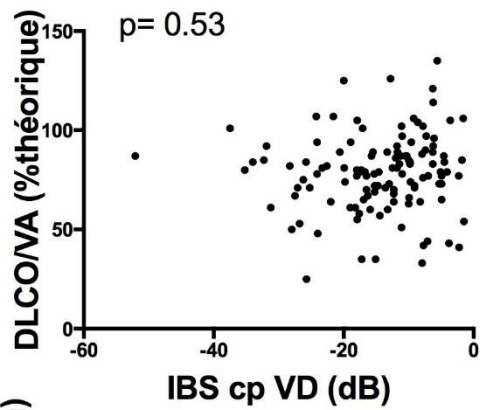
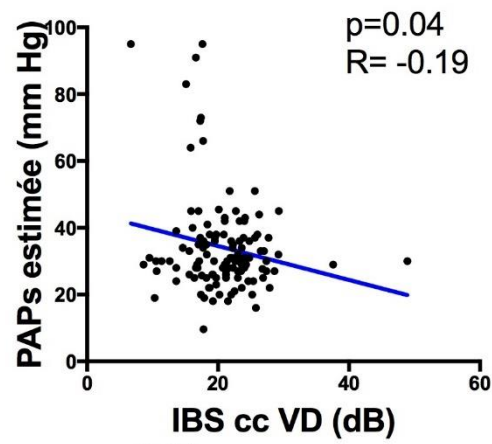
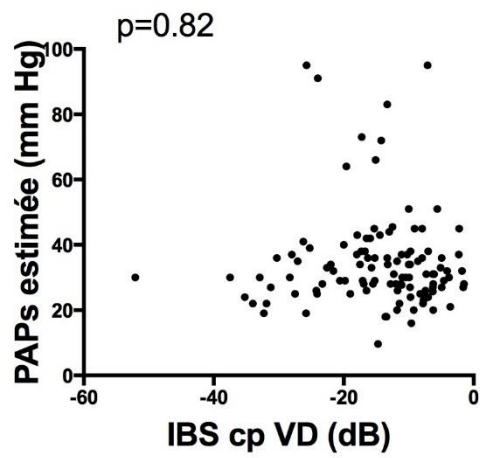
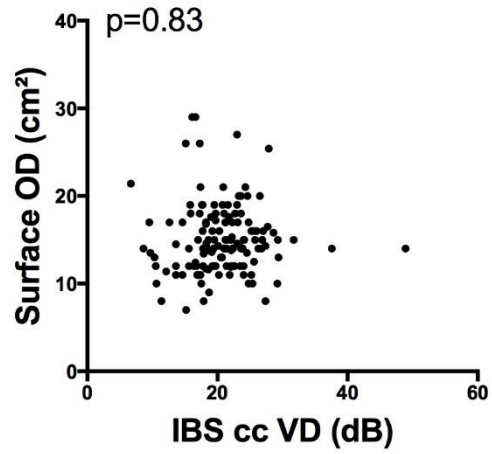
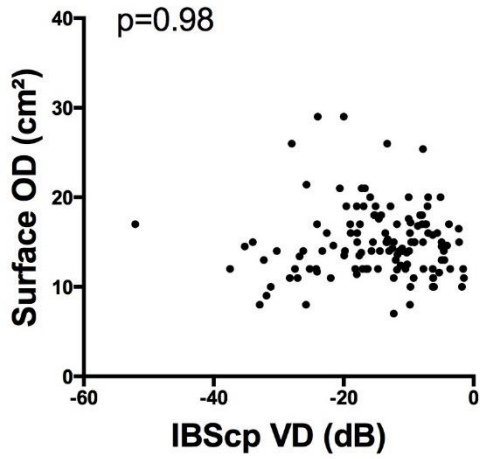
3. IBS

a/ IBS paroi VD

Il n'y avait pas de corrélation de l'IBS cc et cp VD avec les paramètres ETT standards de fonction VD, ni avec les paramètres pronostiques de la SSc en dehors d'une corrélation de l'IBS cc VD avec la PAPS estimée (p=0.04 ; r=-0.19), comme le montrent les courbes de la figure 11.

Figure 11 : Courbes de corrélations de l'IBS cp VD (à gauche) et IBS cc VD (à droite) avec les paramètres ETT de fonction VD : TAPSE (n = 126 et 133 respectivement), l'onde S tricuspide (n=127 et 134 respectivement) la FR VD (n = 122 et 128 respectivement) et avec les paramètres pronostiques dans la SSc : surface de l'OD (n= 128 et 135 respectivement), la PAPS (n=111 et 118 respectivement), la DLCO/VA (n=120 et 127 respectivement) et la distance au T6M (n=121 et 127 respectivement).



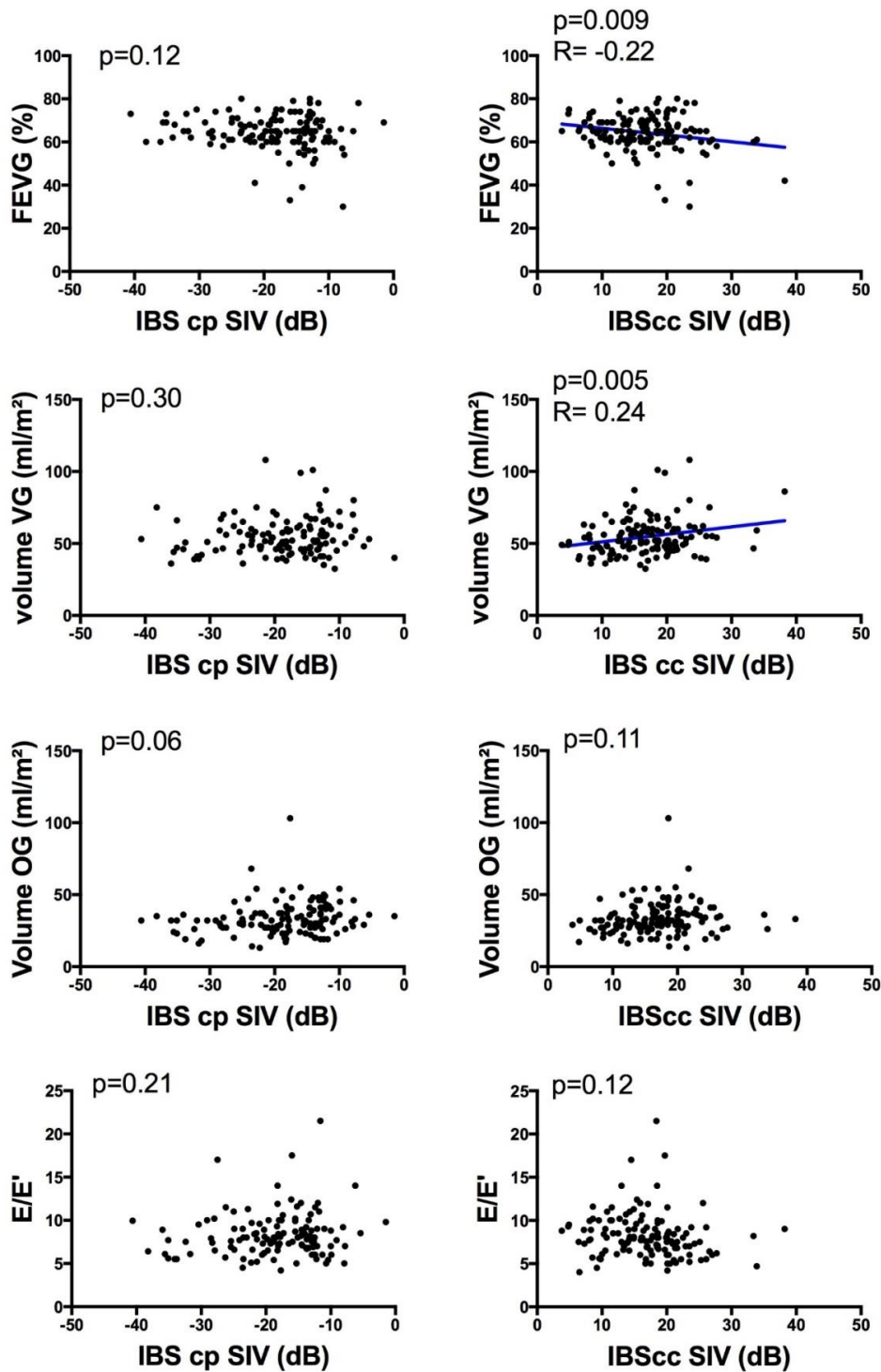


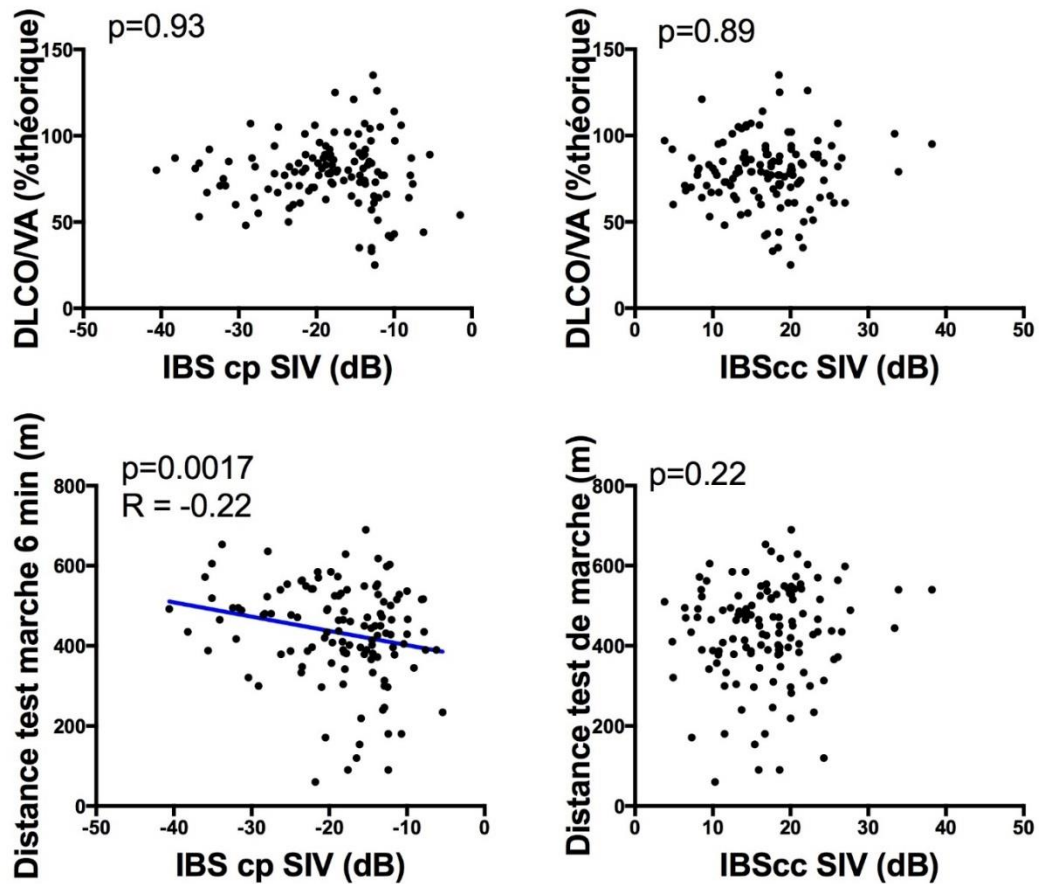
b/ IBS SIV

On constatait une corrélation de l'IBS cc SIV avec la FEVG ($p=0.009$; $r=-0.22$), le volume VG indexé ($p=0.005$; $r=0.24$), mais pas avec les paramètres de dysfonction diastolique que sont le volume de l'OG et le ratio E/E'.

Il y avait une corrélation de l'IBS cp SIV avec la distance au TM6 ($p=0.0017$; $r=-0.22$), mais pas avec les autres paramètres pronostiques de la SSc comme le montre la figure 12.

Figure 12 : Courbes de corrélations de l'IBS cp SIV (à gauche) et de l'IBS cc SIV (à droite) avec la FEVG, le volume VG, le volume OG (n=128 et 135 respectivement), le E/E' (n =124 et 130 respectivement), la DLCO/VA (n= 120 et 127 respectivement) et la distance au T6M (n = 121 et 127 respectivement)



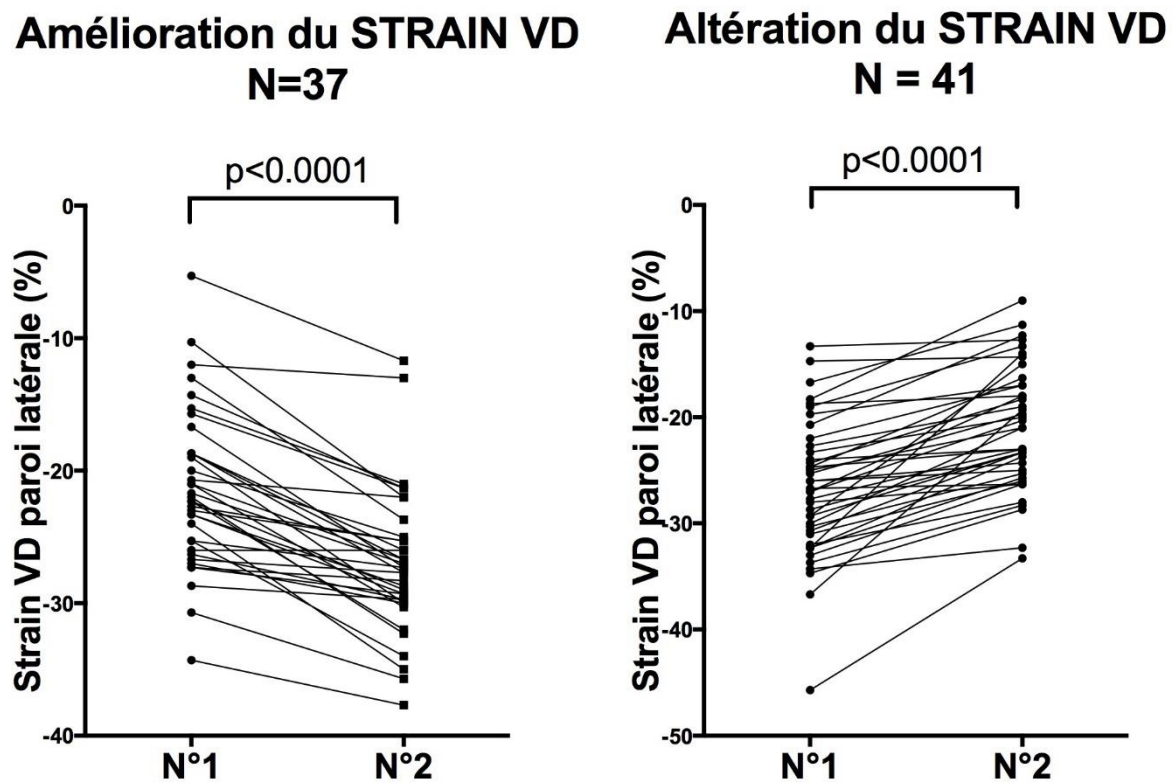


IV. ANALYSE DU STRAIN PAROI LATÉRALE VD ET PAROI SEPTALE (SIV)

1. Evolution du strain paroi latérale VD avec comparaison des groupes

Soixante-dix-huit patients ont pu avoir deux évaluations échocardiographiques avec étude du strain VD à 1an d'intervalle (Figure 13) :

- 37 patients (47%) ont un strain de la paroi latérale du VD stable ou en amélioration.
- 41 patients (53%) altèrent leur strain de la paroi latérale du VD

Figure 13 : Evolution du strain de la paroi latérale du VD (n = 78 patients).

Dans le groupe « Amélioration », le strain paroi latérale VD sur l'ETT n°1 était de -22.3 [-26.0 ; -18.7] et sur l'ETT n°2 de -27.3 [-30.0 ; -25.2].

Dans le groupe « Aggravation », le strain paroi latérale VD sur l'ETT n°1 était de -27.0 [-31.5 ; -23.0] alors qu'il était de -21.0 [-25.5 ; -17.2] sur l'ETT n°2.

Le tableau 11 présente les caractéristiques des deux groupes de patients.

Il n'y avait aucune différence significative entre ces 2 groupes en termes de caractéristiques générales : sexe féminin ($p=0.41$), âge ($p=0.80$), antécédents cardiovasculaires, tabagisme ($p=0.50$).

On ne constatait pas non plus de différences significatives concernant les caractéristiques liées à la sclérodermie : forme de SSc ($p=0.93$), durée d'évolution de

la SSc ($p=0.79$), score de Rodnan modifié ($p=0.31$), PID ($p=0.10$), HTAP ($p=0.71$), dyspnée ($p=0.35$), distance au TM6 ($p=0.54$).

De même, aucune différence significative n'était observée au niveau biologique (créatininémie, NTproBNP, CPK) et au niveau des paramètres ETT principaux testés : FEVG ($p=0.84$), volume VG ($p=0.65$), E/A ($p=0.93$), E/E' ($p=0.18$), surface OD ($p=0.75$), diamètre VD ($p=0.41$), TAPSE ($p=0.29$), Sdti ($p=0.81$), FR VD ($p=0.97$), Vmax IT ($p=0.60$), PAPS estimée ($p=0.58$), strain paroi septale VD ($p=0.65$), strain OD ($p=0.49$), IBS cp VD ($p=0.76$), IBS cp SIV ($p=0.26$), IBS cc VD ($p=0.41$) et IBS cc SIV ($p=0.51$).

2. Etude des corrélations au cours du suivi

Comme le montre la figure 14, il existait une corrélation entre l'évolution de la DLCO et celle du strain paroi latérale VD ($p=0.004$; $r=-0.34$)

Il y avait également une corrélation entre l'évolution du strain paroi latérale VD avec l'évolution de la FR VD ($p=0.04$; $r=-0.24$) comme illustré sur la figure 15.

En revanche, il n'y avait pas de corrélation entre l'évolution du strain paroi latérale VD et l'évolution de la surface OD (figure 16).

Tableau 11 : Comparaison des 2 groupes de patients selon l'évolution du strain de la paroi latérale du VD

	Amélioration du Strain VD N=37	Aggravation du Strain VD N=41	p-value
Age (ans)	60.1±11.7	60.8±11.7	0.80
Sexe féminin	31 (84)	31 (76)	0.41
Tabac	14 (38)	19 (46)	0.50
TVP	3 (8)	3 (7)	1.00
EP	3 (8)	2 (5)	0.66
IDM	0 (0)	1 (2)	1.00
AVC	0 (0)	0 (0)	1.00
AOMI	1 (3)	2 (5)	1.00
SCLERODERMIE			
Forme de sclérodémie			0.83
Cutanée limitée	25 (68)	27 (66)	
Cutanée diffuse	9 (24)	9 (22)	
Sine scleroderma	3 (8)	5 (12)	
Durée évolution de la SSc(ans)	13 [5 ; 20]	12 [4 ; 20]	0.79
mRSS	3 [2 ; 7]	3 [2 ; 10]	0.31
PID	10 (27)	19 (46)	0.10
DLCO/VA (% théorique)	79 [72 ; 87]	74 [65 ; 87]	0.33
HTAP	3 (8)	5 (12)	0.71
Distance TM 6' (m)	450 [381 ; 519]	443 [374 ; 516]	0.54
Distance TM 6' (% théorique)	87 [74 ; 93]	83 [70 ; 96]	0.56
Dyspnée NYHA 1	16 (43)	19 (46)	0.35
NYHA2	12 (32)	11 (27)	
NYHA3	4 (11)	9 (22)	
NYHA4	5 (14)	2 (5)	
BIOLOGIE			
Créatinine (mg/l)	7 [6 ; 8]	8 [7 ; 9]	0.09
CPK (UI/L)	74 [57 ; 99]	67 [53 ; 92]	0.31
NT pro BNP (ng/l)	85 [41 ; 211]	105 [47 ; 291]	0.18
ECHOCARDIOGRAPHIE			
FEVG (%)	65 [62 ; 71]	65 [60 ; 71]	0.84
Volume VG (ml/m ²)	51 [46 ; 60]	51 [47 ; 59]	0.65
Volume OG (ml/m ²)	32 [26 ; 37]	31 [26 ; 36]	0.63
E/A	1.0 [0.8 ; 1.2]	1.0 [0.8 ; 1.2]	0.93
E/E'	8.1 [7.1 ; 9.6]	7.6 [6.5 ; 8.9]	0.18
Surface OD (cm ²)	14 [12 ; 17]	15 [12 ; 17]	0.75
Diamètre VD (mm)	28 [26 ; 31]	27 [26 ; 30]	0.41
TAPSE	23 [21 ; 26]	22 [21 ; 25]	0.29
Onde S tricuspide (cm/s)	12 [11 ; 14]	12 [10 ; 13]	0.81
FR VD (%)	49 [45 ; 52]	49 [44 ; 53]	0.97
Vmax IT (m/s)	2.7 [2.4 ; 2.9]	2.5 [2.3 ; 3.0]	0.60
PAPS estimée (mm Hg)	33 [28 ; 38]	30 [27 ; 41]	0.58
Strain paroi latérale VD (%)	-27.3 [-30.0 ; -25.2]	-21.0[-25.5 ; -17.0]	<0.0001
Strain paroi septale (%)	-17.0 [-20.5 ; -13.3]	-16.0 [-19.5 ; -13.5]	0.65
Strain OD	37 [25 ; 48]	36 [23 ; 45]	0.49
IBS calibré sur le péricarde			
Paroi VD (dB)	-14.7 [-19.6 ; -7.8]	-13.3 [-18.0 ; -9.4]	0.76
Septum (dB)	-18.1 [-24.9 ; -14.4]	-15.5 [-21.6 ; -12.6]	0.26
IBS calibré sur la cavité ventriculaire			
Paroi VD (dB)	20.9 [17.7 ; 24.1]	19.5 [15.6 ; 23.6]	0.41
Septum (dB)	16.2 [11.5 ; 19.2]	18.2 [13.3 ; 20.5]	0.51

Figure 14 : courbe de corrélation entre l'évolution du strain paroi latérale VD et l'évolution de la DLCO (n=70).

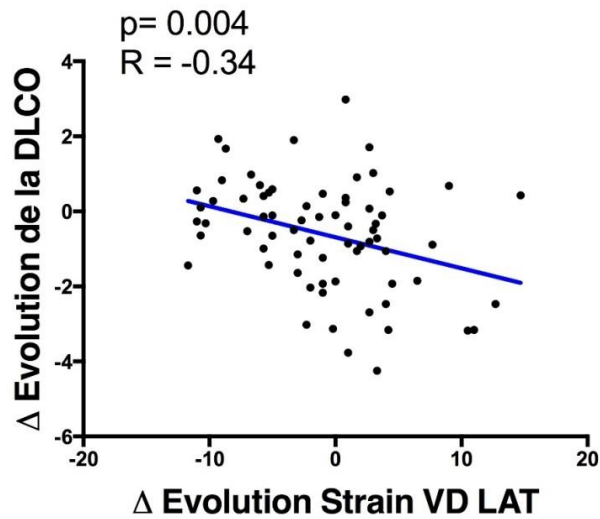


Figure 15 : courbe de corrélation entre l'évolution du strain paroi latérale VD et l'évolution de la FR VD (n=77).

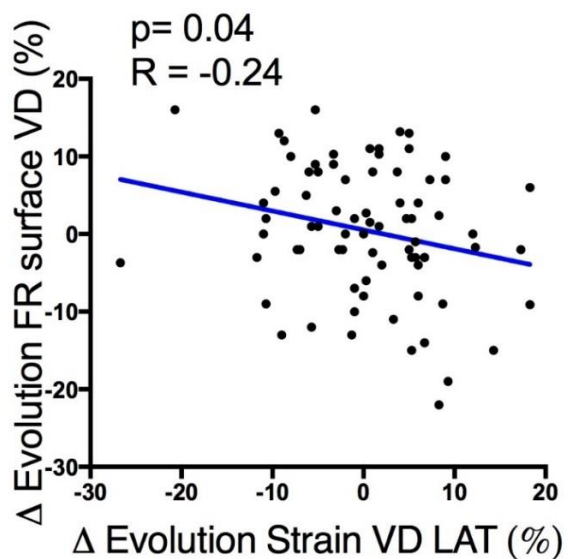
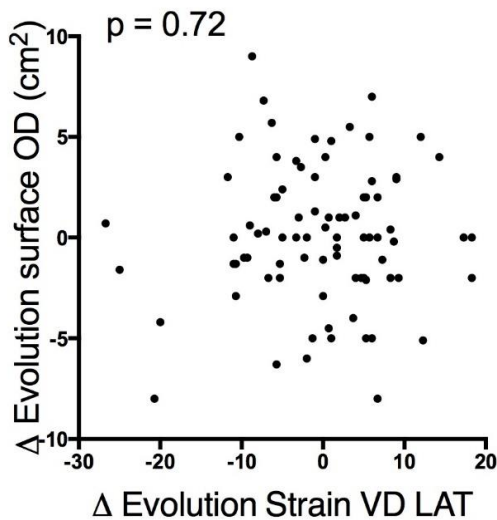


Figure 16 : courbe de corrélation entre l'évolution du strain paroi latérale VD et l'évolution de la surface OD.



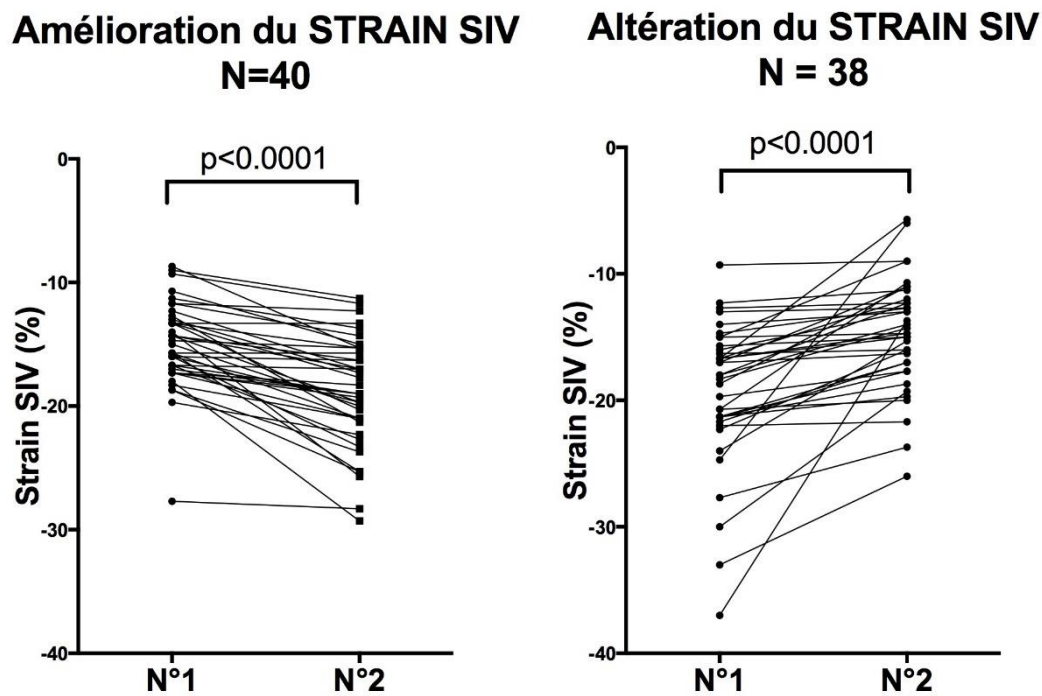
3. Evolution du strain SIV avec comparaison des groupes

Soixante-dix-huit patients ont pu avoir deux évaluations échocardiographiques avec étude du strain septal (SIV) à 1an d'intervalle (figure 17):

- 40 patients (51%) ont un strain septal stable ou en amélioration.
- 38 patients (49%) altèrent leur strain septal

Dans le groupe « Amélioration », le strain SIV sur l'ETT n°1 était de -15.4 [-17.2 ; -13.1] et sur l'ETT n°2 de -19.0 [-21.2 ; -15.4].

Dans le groupe « Aggravation », le strain SIV sur l'ETT n°1 était de -18.0 [-21.4 ; -15.9] alors qu'il était de -14.7 [-17.2 ; -12.2] sur l'ETT n°2.

Figure 17 : Evolution du strain SIV (n = 78 patients).

Il n'y avait aucune différence significative entre ces 2 groupes en termes de caractéristiques générales (sexe féminin, âge, antécédents cardiovasculaires, tabagisme), de caractéristiques liées à la sclérodermie (forme de SSc, durée d'évolution de la SSc, score de Rodnan modifié, PID, HTAP, dyspnée, distance au TM6), de données biologiques (créatininémie, NTproBNP, CPK) et échographiques (FEVG, volume VG, E/A, E/E', surface OD, diamètre VD, TAPSE, Sdti, FR VD, Vmax IT, PAPS estimée, strain paroi latérale VD, strain OD, IBS cp VD, IBS cp SIV, IBS cc VD et IBS cc SIV (tableau 12).

Tableau 12 : Comparaison des 2 groupes de patients selon évolution du strain SIV

	Amélioration du Strain SIV N=40	Aggravation du Strain SIV N=38	p-value
Age (ans)	60.1±11.2	60.9±12.1	0.80
Sexe féminin	33 (83)	29 (76)	0.58
Tabac	18 (45)	15 (39)	0.65
TVP	4 (10)	2 (5)	0.68
EP	1 (3)	4 (11)	0.19
IDM	0 (0)	1 (3)	0.49
AVC	0 (0)	0 (0)	1.00
AOMI	0 (0)	3 (8)	0.11
SCLERODERMIE			
Forme de sclérodémie			0.79
Cutanée limitée	28 (70)	24 (63)	
Cutanée diffuse	8 (20)	10 (26)	
Sine scleroderma	4 (10)	4 (11)	
Durée évolution de la SSc(ans)	13 [5 ; 21]	12 [4 ; 19]	0.62
mRSS	3 [1 ; 5]	4 [2 ; 10]	0.34
PID	13 (33)	16 (42)	0.48
DLCO/VA (% théorique)	79 [71 ; 89]	78 [65 ; 86]	0.32
HTAP	5 (13)	3 (8)	0.71
Distance TM 6' (m)	465 [387 ; 522]	435 [346 ; 480]	0.28
Distance TM 6' (% théorique)	89 [78 ; 97]	79 [68 ; 88]	0.10
Dyspnée NYHA 1	18 (45)	16(42)	0.19
NYHA2	9 (23)	14 (37)	
NYHA3	7 (18)	7 (18)	
NYHA4	6 (15)	1 (3)	
BIOLOGIE			
Créatinine (mg/l)	7 [6 ; 8]	8 [6 ; 9]	0.20
CPK (UI/L)	74 [58 ; 96]	69 [46 ; 94]	0.31
NT pro BNP (ng/l)	83 [40 ; 181]	123 [52 ; 363]	0.06
ECHOCARDIOGRAPHIE			
FEVG (%)	67 [61 ; 70]	65 [61 ; 71]	0.28
Volume VG (ml/m ²)	52 [47 ; 59]	51 [46 ; 59]	0.93
Volume OG (ml/m ²)	32 [25 ; 37]	31 [27 ; 36]	0.64
E/A	1.0 [0.8 ; 1.2]	1.0 [0.7 ; 1.2]	0.30
E/E'	7.9 [6.5 ; 9.2]	8.0 [6.9 ; 8.9]	0.98
Surface OD (cm ²)	14 [12 ; 16]	14 [12 ; 17]	0.97
Diamètre VD (mm)	27 [26 ; 30]	28 [26 ; 30]	0.88
TAPSE	22 [21 ; 25]	22 [21 ; 25]	0.64
Onde S tricuspide (cm/s)	12 [11 ; 13]	12 [11 ; 14]	0.45
FR VD (%)	47 [43 ; 52]	50 [45 ; 53]	0.68
Vmax IT (m/s)	2.5 [2.2 ; 2.9]	2.7 [2.5 ; 2.9]	0.22
PAPS estimée (mm Hg)	30 [25 ; 38]	34 [29 ; 38]	0.45
Strain paroi latérale VD (%)	-26.2 [-29.2 ; -21.0]	-23.5 [-27.5 ; -18.2]	0.12
Strain paroi septale (%)	-19.0 [-21.2 ; -15.4]	-14.7 [-17.2 ; -12.2]	<0.0001
Strain OD	41 [32 ; 48]	33 [19 ; 46]	0.05
IBS calibré sur le péricarde			
Paroi VD (dB)	-13.4 [-19.2 ; -8.3]	-14.0 [-17.9 ; -8.2]	0.77
Septum (dB)	-18.3 [-24.7 ; -12.7]	-17.5 [-22.0 ; -13.8]	0.71
IBS calibré sur la cavité ventriculaire			
Paroi VD (dB)	20.5 [17.6 ; 22.9]	20.7 [15.5 ; 24.6]	0.79
Septum (dB)	16.2 [11.7 ; 20.6]	18.5 [13.2 ; 20.0]	0.88

4. Etude des corrélations au cours du suivi

Il n'y avait pas de corrélation entre l'évolution du strain de la paroi septale avec l'évolution de la DLCO ($p=0.48$) dans notre étude (figure 18).

Il y avait une corrélation entre l'évolution du strain SIV et celle de la FEVG ($p=0.002$; $r=-0.33$) (figure 19).

Figure 18 : courbe de corrélation entre évolution strain SIV et évolution DLCO (n =70)

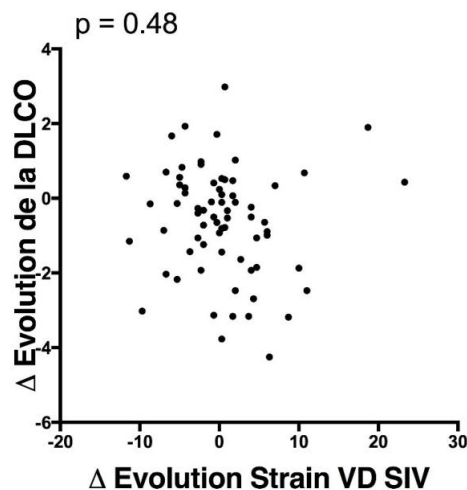
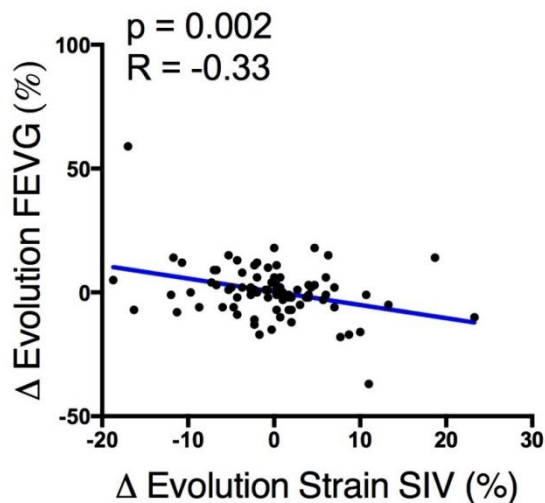


Figure 19 : courbe de corrélation entre évolution strain SIV et évolution FEVG (n=84)

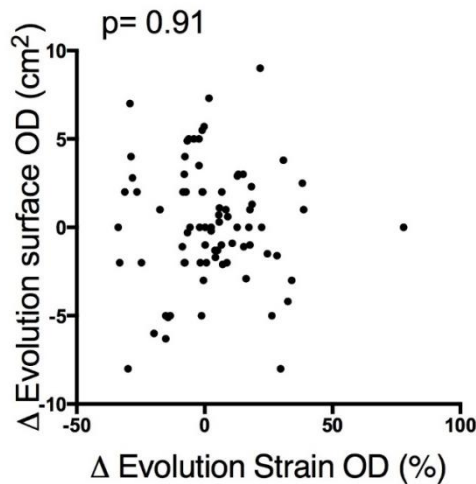


V. EVOLUTION DU STRAIN OD

1. Corrélation entre évolution du strain OD et évolution de la surface de l'OD

On ne mettait pas en évidence de corrélation entre l'évolution du strain de l'OD et celle de la surface de l'OD ($p=0.91$) (figure 20).

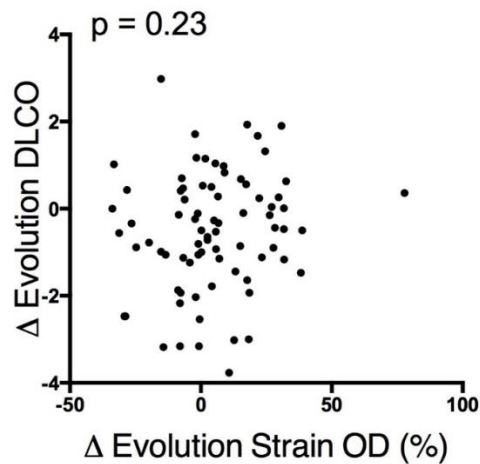
Figure 20 : courbes de corrélation entre l'évolution du strain OD et de la surface OD (n =79)



2. Corrélation entre évolution du strain OD et évolution de la DLCO

On ne constatait pas de corrélation entre l'évolution du strain de l'OD et celle de la DLCO ($p=0.23$) (figure 21).

Figure 21 : courbes de corrélation entre l'évolution du strain OD et de la DLCO (n = 78).

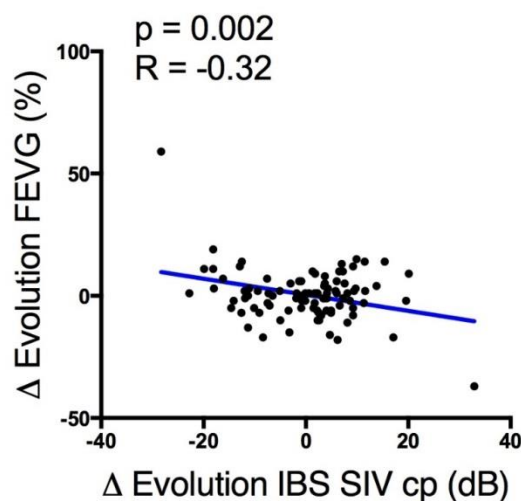


VI. EVOLUTION IBS

1. Corrélation entre évolution IBS SIV cp et évolution de la FEVG

Il y avait une corrélation entre l'évolution de l'IBS SIV cp et l'évolution de la FEVG ($p=0.002$; $r=-0.32$) (figure 22).

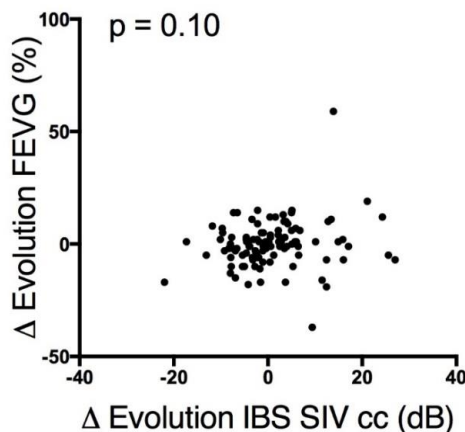
Figure 22 : courbes de corrélation entre l'évolution de l'IBS SIV cp et celle de la FEVG (n=95)



2. Corrélation entre évolution IBS SIV cc et évolution de la FEVG

Il n'y avait pas de corrélation entre l'évolution de l'IBS SIV cc et l'évolution de la FEVG ($p=0.10$) (figure 23).

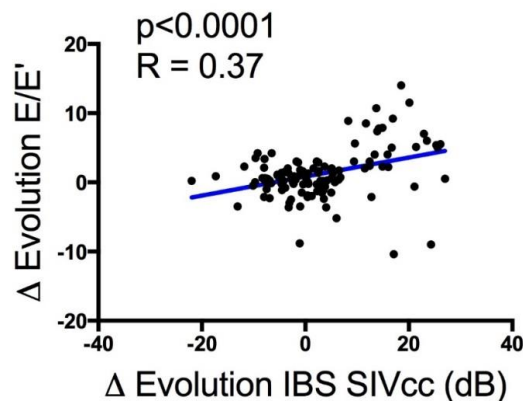
Figure 23 : courbes de corrélation entre l'évolution de l'IBS SIV cc et celle de la FEVG (n=105)



3. Corrélation entre évolution IBS SIV cc et évolution E/E'

On mettait en évidence une corrélation entre l'évolution de l'IBS SIV cc et l'évolution du rapport E/E' ($p<0.0001$; $r=0.37$) (figure 24).

Figure 24 : courbes de corrélation entre l'évolution de l'IBS SIV cc et celle du E/E' (n=116)



DISCUSSION

I. SYNTHÈSE DES RESULTATS

1. Population incluse

Nous avons inclus 143 patients en 6 mois, ce qui est relativement conséquent pour cette pathologie rare qu'est la sclérodermie. Cela témoigne du fait que les patients soient bien adressés en centre de référence et que le suivi est régulier (annuel ou biannuel pour la plupart). La nette prédominance féminine (81%) et l'âge médian de 59.8ans sont cohérents avec les études réalisées dans la sclérodermie.

Les patients avaient peu d'antécédents cardio-vasculaires, donc peu de traitements à visée cardiaque et des données échocardiographiques standards majoritairement normales.

Au niveau de la symptomatologie cardiovasculaire, la dyspnée était très fréquente ce qui était attendu. Plus d'un quart des patients était au stade NYHA II et dans près d'un tiers des cas de stade III ou IV. En effet, la dyspnée est fréquente et multifactorielle : liée à l'atteinte parenchymateuse pulmonaire, à l'HTP, à l'atteinte myocardique mais aussi à l'atteinte musculosquelettique et au déconditionnement.

Concernant les thérapeutiques, le taux élevé d'IPP s'expliquait par la fréquence importante d'atteinte digestive. La prescription si importante d'inhibiteur calcique était d'indication vasculaire pour le syndrome de Raynaud.

La forme de SSc cutanée limitée était majoritaire comme c'est le cas dans la population de sclérodermiques.

2. Atteinte d'organe

La durée médiane d'évolution de la maladie était de 9ans. Nous nous attendions donc à une fréquence importante d'atteintes d'organes comme le veut l'évolution naturelle de cette maladie. Cela était confirmé avec la présence d'une PID dans 38% des cas, d'HTP dans 12% des cas, d'une atteinte cardiaque dans près d'un quart des cas avec principalement une dysfonction diastolique. La dysfonction diastolique est néanmoins de diagnostic difficile et la définition retenue en médecine interne n'était pas celle des dernières recommandations. En prenant en compte ces dernières recommandations (13), nous n'obtenons que 9% de dysfonction diastolique dans la population étudiée

3. Paramètres ETT standards

Les paramètres ETT de routine étaient de façon générale rassurants avec des valeurs normales, que ce soient les données du VG (FEVG, E/A, E/E') ou des cavités droites (surface OD, taille VD, TAPSE, Sdti, FR VD).

On notait toutefois un taux important de dilatation de l'OG (plus d'un quart des patients), pouvant s'expliquer par l'âge de notre population et la large prédominance féminine. En effet, la dilatation de l'OG augmente avec l'âge (56) et le sexe féminin est un facteur de risque indépendant de dilatation de l'OG (57).

D'autre part, la Vmax IT était limite ou élevée chez 25% de nos patients, avec une valeur médiane à 2,5m/s [2,3 ; 2,8]. Cela souligne une problématique déjà exposée dans plusieurs articles (27, 28, 58, 59) : l'HTP est une pathologie grave et difficile à diagnostiquer notamment dans la SSc, avec le problème d'une « zone grise ». Beaucoup de patients ont une Vmax de l'IT autour de 2,8m/s et des PAPm au

cathétérisme cardiaque droit entre 21-24mmHg, entraînant souvent un retard dans la prise en charge thérapeutique et donc un pronostic moins bon. C'est ce qui a amené une révision des recommandations avec une définition de l'HTP dès 20mmHg de PAPm au cathétérisme cardiaque droit (et RVP au moins à 3 UW) (27). En raison de cette durée d'évolution de la SSc, des atteintes d'organes dans notre population et de ces paramètres ETT standards normaux, nous nous sommes intéressés à de nouveaux paramètres échocardiographiques pour détecter avec une meilleure sensibilité l'atteinte myocardique dans la sclérodémie systémique.

4. Strain de la paroi latérale du ventricule droit

a/ Valeurs brutes

Concernant les valeurs obtenues pour le strain de la paroi latérale VD, elles sont basses puisque la moitié de nos patients a un strain sur la paroi latérale supérieur à -25%, donc anormal par rapport à une population saine (44).

La valeur médiane du strain longitudinal global de la paroi latérale du VD était de -25% [-20,0 ; -28,2] pour une normale plutôt à -30,5 +/-3,9 (45).

Le strain était de -24,5% [-19,0 ; 31,0] pour le segment basal, -26% [-21,0 ; 30,0] pour le segment médian et -23% [-16,0 ; 28,0] pour le segment apical, alors qu'ils sont respectivement dans la littérature plutôt à -30,0% [-26,0 ; -35,0], -34,0% [-30,0 ; -37,5] et -29,0% [-26,0 ; -32,0] (45).

Ce strain pourrait donc refléter une atteinte myocardique infraclinique et être plus sensible que les paramètres ETT standards dans cette population (notamment TAPSE, Sdti, FR VD). En effet, la fonction systolique du VD était préservée avec ces paramètres standards : TAPSE médian à 22mm [21 ; 25], onde S tricuspide médiane

à 12cm/s [11 ; 14] et FR VD médiane à 49% [44 ; 53].

b/ Corrélations avec d'autres paramètres ETT

Le strain paroi latérale VD était corrélé de manière significative avec le TAPSE, l'onde S tricuspide et la FR VD. Cela était attendu car il s'agit de paramètres évaluant la contractibilité du VD tout comme le strain. Nos mesures semblent donc cohérentes.

Ce strain était également corrélé avec le strain OD ce qui n'est pas surprenant car ces 2 cavités se font suite et sont étroitement liées.

En revanche, ce strain n'était pas corrélé à l'IBS sur le VD que ce soit après calibration sur le péricarde ou la CCVG. On peut supposer que la fibrose atteint peu la paroi libre du VD ou que la fibrose n'affecte que peu la contractibilité VD, ou encore que l'IBS n'est pas pertinent pour détecter la fibrose VD dans la SSc.

c/ Corrélations avec les facteurs pronostiques dans la SSc

On observait une corrélation entre le strain paroi latérale VD et la surface de l'OD, comme évoqué plus haut, la proximité et le lien étroit entre les 2 cavités rend ce résultat non surprenant.

On retrouvait un coefficient de corrélation à 0.25 entre le strain VD et la PAPS de façon significative ($p=0.008$) que nous pouvons attribuer au retentissement de l'HTAP sur le VD.

Cependant, il n'y avait pas de corrélation avec la FEVG, marqueur de contractibilité VG, laissant penser que les cavités cardiaques ne sont pas toujours atteintes de façon homogène ou que la FEVG est un paramètre moins sensible pour détecter une

baisse de contractibilité myocardique.

Il n'y avait pas de corrélation avec la DLCO qui reflète plutôt l'atteinte parenchymateuse pulmonaire à savoir la PID, ni avec le TM6 qui est altéré par d'autres atteintes d'organes en plus du myocarde, notamment par la PID, l'atteinte musculo-squelettique et le déconditionnement qu'ils engendrent.

L'atteinte du VD semble donc en lien avec une atteinte myocardique primitive ou avec l'HTAP, plutôt que secondaire à l'atteinte parenchymateuse pulmonaire.

d/ Evolution du strain paroi latérale VD au cours du suivi

78 patients ont pu avoir 2 évaluations ETT du strain de la paroi libre du VD à environ 1 an d'intervalle. Parmi ces patients, 37 ont eu des valeurs stables ou meilleures et 41 patients (53%) avaient une altération du strain.

On observait une tendance à davantage de PID dans le groupe « altération du strain paroi latérale VD » (46% versus 27% dans le groupe stable ou amélioration), mais sans que cette différence soit significative ($p=0,10$). Cela laisse penser que l'atteinte VD pourrait être aussi en lien avec l'atteinte pulmonaire, mais nous manquons peut-être de puissance pour le mettre en évidence. Il existait en revanche une corrélation significative entre l'évolution de la DLCO et celle du strain paroi latérale VD. Plus que les valeurs brutes, c'est l'évolution des paramètres qui paraît pertinente pour le suivi de nos patients.

La corrélation entre l'évolution de la FR VD et l'évolution du strain paroi latérale VD était attendue puisqu'ils évaluent la même chose, la contractibilité VD. Cette corrélation peut souligner la qualité de nos mesures.

5. Strain du septum inter ventriculaire

a/ Valeurs brutes

Concernant les valeurs obtenues pour le strain du SIV, elles reflètent la contractibilité du VG et sont altérées dans la moitié des cas environ, puisque la moitié des patients a un strain anormal (supérieur à -17%) par rapport à une population saine (55).

La valeur médiane du strain longitudinal global du SIV était de -17,0% [-13,7 ; -20,0] pour une normale plutôt à -20.1% +/-3,2 (45).

Le strain était de -16,5% [-14,0 ; 20,0] pour le segment basal, -17,5% [-14,8 ; 20,3] pour le segment médian et -18,0% [-12,0 ; 22,0] pour le segment apical, alors qu'ils sont meilleurs dans la littérature, respectivement plutôt à -20,0% [-18,0 ; -22,0], -20,0% [-19,0 ; -22,0] et -20,0% [-17,0 ; -23,0] (45).

Ce strain pourrait donc refléter une atteinte myocardique infraclinique et être plus sensible que les paramètres ETT standards notamment la FEVG.

b/ Evolution du strain SIV au cours du suivi

On obtenait 78 patients ayant pu bénéficier de 2 évaluations ETT avec strain SIV à 1an d'intervalle : 40 patients (51%) avaient un strain SIV stable ou en amélioration et 38 patients (49%) altéraient leur strain SIV. Il n'y avait aucune différence significative entre ces 2 groupes en termes de caractéristiques générales, de caractéristiques liées à la sclérodermie, de données biologiques et échographiques. La FEVG était normale et équivalente dans les 2 groupes, mais on sait qu'elle est moins sensible que le strain qui permet de détecter une atteinte infraclinique de la contractibilité VG (60).

On notait une tendance à un strain paroi latérale VD plus bas dans le groupe « altération du strain SIV » (-23.5% versus -26.2% avec p=0.12), ainsi qu'un strain de

l'OD plus bas (33 versus 41, $p=0.05$) appuyant le fait que l'atteinte cardiaque est diffuse et touche toutes les cavités.

Il n'y avait pas de corrélation entre l'évolution du strain SIV et l'évolution de la DLCO. La DLCO est un reflet de l'atteinte pulmonaire, la PID, qui impacte plutôt le VD que le VG.

Une corrélation était constatée entre l'évolution du strain SIV et l'évolution de la FEVG ($p=0.002$, $r=-0.33$) de façon attendue car ce sont 2 paramètres portant sur la contractibilité du VG.

6. Strain de l'oreillette droite

a/ Valeurs brutes

La valeur médiane du strain global de l'oreillette droite était de 34.3% [23.5 ; 45.6]. Cette valeur est dans la norme d'après la littérature. D'après Padeletti et al, la valeur du strain longitudinal global de l'OD chez des sujets sains était de 49% +/-13% (61), et d'après Peluso et al, elle était de 27% +/-9 (62).

b/ Corrélations avec d'autres paramètres ETT

On observait une corrélation entre le strain de l'OD et la FR VD (ainsi qu'avec le strain paroi latérale VD comme montré plus haut), mais pas de corrélation avec le TAPSE ni avec l'onde Sdti. La FR VD est un marqueur de contractibilité VD plus global que le TAPSE et l'onde Sdti qui s'intéressent à la contraction longitudinale. Le strain OD et la FR VD sont probablement plus sensibles pour dépister une atteinte myocardique ventriculaire droite.

c/ Corrélations avec les facteurs pronostiques dans la SSc

Tenneo et al (17) ont montré que le rapport E/E' était un paramètre pronostique important dans la sclérodermie. Plusieurs études ont mis en évidence que le TM6 était moins bon en cas de SSc diffuse ou sévère (63, 64, 65).

Le strain de l'OD est corrélé à la fois avec le TM6 et avec le E/E', il pourrait donc être également un marqueur pronostic de la maladie, à surveiller en routine.

Il est d'ailleurs corrélé avec d'autres facteurs pronostiques de la SSc, comme la surface de l'OD et la PAPs estimée.

d/ Evolution du strain OD au cours du suivi

L'évolution du strain de l'OD n'est corrélé ni à l'évolution de la surface OD ni à l'évolution de la DLCO.

Il semble donc pertinent de s'intéresser à la valeur brute du strain de l'OD, corrélé à plusieurs facteurs pronostiques, mais pas à sa cinétique au cours du suivi.

L'hypothèse est que ce strain se dégrade précocement, notamment avec la dilatation de l'OD, mais qu'il se stabilise ensuite et n'évolue pas de façon linéaire avec l'importance de cette dilatation OD.

7. Integrated backscatter

a/ IBS du VD

Dans notre étude, l'IBS VD ne paraît pas être un paramètre pertinent à réaliser en pratique courante car il n'est corrélé ni avec les paramètres ETT standards, ni avec les paramètres pronostiques de la SSc. On notait uniquement une faible corrélation entre l'IBS cc VD avec la PAPs estimée ($r=-0.19$), ce qui par ailleurs n'apparaît pas

logique sur le plan physiopathologique car on s'attendrait à une corrélation positive, c'est-à-dire une PAPs élevée lorsque le myocarde VD est fibrosé, donc avec un IBS élevé (échodense).

b/ IBS du SIV

L'IBS cc SIV semblait plus intéressant, car corrélé de façon positive avec la FEVG et le volume VG ce qui paraît intuitivement cohérent.

Nos patients sclérodermiques semblent avoir un IBScp SIV élevé (-17,9 [-23 ; -13]) par rapport aux données de la littérature. Dans l'étude de Li et al, comparant l'IBS d'une population aux antécédents de leucémie à des sujets sains, l'IBS des sujets sains était de -28.4 ± 2.3 dB. (53). Dans l'étude de Xie, portant sur des patients atteints de la maladie de Kawasaki en comparaison à une population saine, l'IBS des sujets sains était de -22.57 ± 5.43 dB) (52). Nos patients sclérodermiques semblent donc avoir des valeurs d'IBS plus élevées que celles relevées dans des populations de sujets sains, témoin d'un myocarde plus échodense et donc potentiellement plus fibrosé. De plus, l'évolution de l'IBS cp septal était bien corrélée à l'évolution de la FEVG.

Par ailleurs, on peut penser que l'IBS cc serait plus intéressant que l'IBS cp dans la SSc car le péricarde est potentiellement atteint (fibrose primitive et/ou secondaire aux épanchements et péricardite) et donc la calibration sur le péricarde est probablement mauvaise.

L'intérêt de l'IBS du SIV dans la SSc restera à démontrer car dans notre étude il

n'était pas corrélé aux autres paramètres pronostiques.

II. LIMITES DE L'ETUDE

1. Dysfonction diastolique et dilatation OG

L'atteinte cardiaque diastolique est difficile à mettre en évidence. Ce diagnostic avait parfois été retenu sur seul critère d'une oreillette gauche dilatée, qui est fréquent dans une population de cet âge comme discuté précédemment. Une nouvelle définition de la dysfonction diastolique a récemment été proposée (13). Elle intègre la fonction ventriculaire gauche, le rapport E/E', la dilatation de l'OG et la vitesse maximale du flux de régurgitation tricuspide. En prenant en compte cette nouvelle définition, on s'aperçoit que la dysfonction diastolique est moins fréquente dans notre population de sclérodermiques : 9% des patients versus 22% des patients si on utilise l'ancienne définition. D'autre part, la dysfonction diastolique dans notre population n'est pas forcément liée à la sclérodermie, et peut être liée à l'âge et autres facteurs de risque (66).

2. Faisabilité des nouveaux paramètres

Nous avons une bonne faisabilité du strain sur la paroi latérale du VD, sur le SIV mais aussi sur l'OD, car nous avons des boucles d'images centrées sur les cavités droites dédiées à la réalisation de ces strains. En revanche, la faisabilité était moins bonne sur les ETT précédentes des mêmes patients (62% pour le strain VD et 61% pour le strain OD). La mesure de ces nouveaux paramètres nécessite l'enregistrement d'une boucle centrée sur les cavités cardiaques droites avec enregistrement ECG simultané. Sur les examens réalisés 1 an auparavant, ces

acquisitions n'avaient soit pas été enregistrées soit été enregistrées mais la coupe était tronquée, ne permettant pas la mesure des différents strains.

3. Strain paroi libre du VD

La tendance à plus de PID dans le groupe « altération du strain paroi latérale VD » laisse suggérer que l'atteinte VD pourrait être secondaire à la PID. Ce résultat n'était pas significatif peut-être par manque de puissance. D'autre part, la durée d'évolution de SSc étant relativement longue à 9ans [3 ; 16] avec, de fait, une population au stade d'atteinte d'organe, notamment un taux de PID élevé à 38% depuis 4ans [2 ; 9]. L'altération du strain aurait peut-être été observé plus tôt, alors qu'il est désormais stabilisé chez certains ayant une PID depuis plusieurs années (sous thérapeutiques adaptées, avec fibrose stabilisée).

4. Strain OD

On observait une corrélation entre le strain OD et la surface de l'OD sur les valeurs brutes, mais pas sur l'évolution de ces paramètres entre les 2 ETT. On peut certes penser que le strain OD s'altère précocement avec la dilatation OD, sans que l'évolution ne soit linéaire, mais on note plusieurs limites : d'une part, seulement 61% de nos patients ont pu avoir une évaluation du strain OD sur l'ETT précédente, nous avons donc une perte de puissance ; d'autre part, la durée d'évolution de la SSc est relativement importante et nous arrivons donc tardivement pour évaluer la cinétique du strain OD qui pourrait être informatif à un stade plus précoce de la pathologie en terme de dépistage ou pronostic.

5. Integrated backscatter

La principale limite dans notre étude concernant l'IBS repose sur l'absence d'IRM cardiaque permettant de comparer les données d'IBS obtenues avec la fibrose en imagerie. En effet, l'IRM cardiaque est actuellement le Gold Standard pour rechercher la fibrose myocardique.

Nous n'avons pas non plus de patients sains pour comparer les valeurs d'IBS obtenues.

6. Sous-estimation de l'HTAP dans notre étude

Nous avons vu que plus de 25% de notre population a une Vmax IT supérieure ou égale à 2,8m/s et que la valeur de PAPm permettant le diagnostic d'HTP a été revue à la baisse. En revanche, il n'y a pas eu de modifications de l'algorithme de dépistage ETT de l'HTP, notamment pas de modification de ce seuil de Vmax IT à 2.8m/s. Nous pouvons donc penser qu'un seuil plus bas de Vmax IT serait plus pertinent et nous permettrait de dépister plus de patients à un stade précoce d'HTAP. Certaines anomalies cardiaques observées sont peut-être imputables à une HTAP non diagnostiquée plutôt qu'une atteinte cardiaque primitive de la SSc.

III. PERSPECTIVES

Il serait intéressant d'analyser le strain VG qui est plus facilement réalisable en pratique courante. En effet, une étude a montré son potentiel intérêt à un stade précoce pour identifier les patients ayant une forme plus diffuse et sévère de SSc, mais cette étude portait sur un faible effectif de patients (32).

Les analyses du strain OD et du strain VD à un stade plus précoce, dans les premières années du diagnostic de SSc, seraient à mon sens plus informatives, notamment quand les paramètres standards sont encore normaux. D'après notre étude, on peut penser que l'analyse du strain OD est déjà tardive quand l'OD est dilatée.

La réalisation d'une IRM cardiaque pour rechercher une corrélation avec strain OD-VD-VG, mais aussi avec l'IBS nous permettrait de mieux comprendre les atteintes myocardiques et de guider nos pratiques échocardiographiques, car l'IRM reste l'examen gold standard pour rechercher notamment la fibrose.

CONCLUSION

L'atteinte myocardique dans la sclérodémie systémique est souvent asymptomatique ce qui rend son diagnostic difficile, alors que son pronostic est mauvais puisqu'elle est responsable de 25% des décès dans cette pathologie.

Les paramètres échocardiographiques standards sont insuffisants pour son dépistage, car souvent normaux. Dans notre étude, le strain du ventricule droit et de l'oreillette droite s'altèrent plus précocement et seraient donc plus sensibles pour détecter l'atteinte myocardique dans la sclérodémie systémique. Plus que la valeur brute du strain VD, c'est son évolution au cours du temps qui semble intéressante pour le suivi des patients car corrélée à l'évolution des paramètres de fonction systolique du VD et à l'évolution des paramètres pronostiques de la sclérodémie. Le strain de l'OD semble être un paramètre pertinent car corrélé aux paramètres pronostiques de la sclérodémie et aux paramètres de fonction diastolique, surtout à un stade précoce, lorsque l'OD n'est pas encore dilatée. Les valeurs de l'IBScp septal étaient plus élevées chez nos patients sclérodermiques que celles observées dans la littérature chez des sujets sains et son évolution était bien corrélée à l'évolution de la FEVG. Il pourrait témoigner d'un processus fibrosant au niveau du myocarde des patients sclérodermiques. L'intérêt de ce nouvel indice reste néanmoins à démontrer par des études comparant l'IBS à la fibrose observée en IRM cardiaque.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Le Guern, V., A. Mahr, L. Mouthon, D. Jeanneret, M. Carzon, et L. Guillevin. « Prevalence of Systemic Sclerosis in a French Multi-Ethnic County ». *Rheumatology (Oxford, England)* 43, n° 9 (septembre 2004): 1129-37.
- (2) Wollheim, Frank. « Classification of systemic sclerosis. Visions and reality ». *Rheumatology (Oxford, England)* 44 (1 novembre 2005): 1212-16.
- (3) Van Den Hoogen, Frank, Dinesh Khanna, Jaap Fransen, Sindhu R. Johnson, Murray Baron, Alan Tyndall, Marco Matucci-Cerinic, Raymond P. Naden, Thomas A. Medsger Jr, et Patricia E. Carreira. « 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative ». *Arthritis & Rheumatism* 65, n° 11 (2013): 2737–2747.
- (4) LeRoy, E. C., C. Black, R. Fleischmajer, S. Jablonska, T. Krieg, T. A. Medsger, N. Rowell, et F. Wollheim. « Scleroderma (Systemic Sclerosis): Classification, Subsets and Pathogenesis ». *The Journal of Rheumatology* 15, n° 2 (février 1988): 202-5.
- (5) Sobanski, Vincent, Jonathan Giovannelli, Yannick Allanore, Gabriela Riemekasten, Paolo Airò, Serena Vettori, Franco Cozzi, et al. « Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis ». *Arthritis & Rheumatology* 71, n° 9 (2019): 1553-70.
- (6) Pokeerbux, M. R., J. Giovannelli, L. Dauchet, L. Mouthon, C. Agard, J. C. Lega, Y. Allanore, et al. « Survival and Prognosis Factors in Systemic Sclerosis: Data of a French Multicenter Cohort, Systematic Review, and Meta-Analysis of the Literature ». *Arthritis Research & Therapy* 21, n° 1 (décembre 2019): 86.
- (7) Tyndall, Anthony J., Bettina Bannert, Madelon Vonk, Paolo Airò, Franco Cozzi, Patricia E. Carreira, Dominique Farge Bancel, et al. « Causes and Risk Factors for Death in Systemic Sclerosis: A Study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Database ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 69, n° 10 (octobre 2010): 1809-15.

- (8) Ferri, Clodoveo, Gabriele Valentini, Franco Cozzi, Marco Sebastiani, Claudio Michelassi, Giovanni La Montagna, Arianna Bullo, et al. « Systemic Sclerosis: Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients ». *Medicine* 81, n° 2 (mars 2002): 139-53.
- (9) Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP et al (2002) Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 off French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 81:154–167
- (10) Steen, V. D., et T. A. Medsger. « Severe Organ Involvement in Systemic Sclerosis with Diffuse Scleroderma ». *Arthritis and Rheumatism* 43, n° 11 (novembre 2000): 2437-44.
- (11) Steen, V. D., et T. A. Medsger. « Improvement in Skin Thickening in Systemic Sclerosis Associated with Improved Survival ». *Arthritis and Rheumatism* 44, n° 12 (décembre 2001): 2828-35.
- (12) DeMarco, Paul J., Michael H. Weisman, James R. Seibold, Daniel E. Furst, Weng Kee Wong, Eric L. Hurwitz, Maureen Mayes, et al. « Predictors and Outcomes of Scleroderma Renal Crisis: The High-Dose versus Low-Dose D-Penicillamine in Early Diffuse Systemic Sclerosis Trial ». *Arthritis and Rheumatism* 46, n° 11 (novembre 2002): 2983-89.
- (13) Nagueh, Sherif F., Otto A. Smiseth, Christopher P. Appleton, Benjamin F. Byrd, Hisham Dokainish, Thor Edvardsen, Frank A. Flachskampf, et al. « Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 17, n° 12 (2016): 1321-60.
- (14) Hinchcliff, Monique, Chintan S. Desai, John Varga, et Sanjiv J. Shah. « Prevalence, Prognosis, and Factors Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Systemic Sclerosis ». *Clinical and Experimental Rheumatology* 30, n° 2 Suppl 71 (avril 2012): S30-37.
- (15) Faludi, Réka, Gyöngyvér Költő, Barbara Bartos, Georgina Csima, László Cziráj, et András Komócsi. « Five-Year Follow-up of Left Ventricular Diastolic Function in Systemic Sclerosis Patients: Determinants of Mortality and Disease

- Progression ». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44, n° 2 (octobre 2014): 220-27.
- (16) Groote, P. de, V. Gressin, E. Hachulla, P. Carpentier, L. Guillevin, A. Kahan, J. Cabane, et al. « Evaluation of Cardiac Abnormalities by Doppler Echocardiography in a Large Nationwide Multicentric Cohort of Patients with Systemic Sclerosis ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 67, n° 1 (janvier 2008): 31-36.
- (17) Tennøe, Anders H., Klaus Murbræch, Johanna C. Andreassen, Håvard Fretheim, Torhild Garen, Einar Gude, Arne Andreassen, Svend Aakhus, Øyvind Molberg, et Anna-Maria Hoffmann-Vold. « Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis ». *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 15 (09 2018): 1804-13.
- (18) Meune, Christophe, Jérôme Avouac, Karim Wahbi, Laure Cabanes, Julien Wipff, Luc Mouthon, Loïc Guillevin, André Kahan, et Yannick Allanore. « Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis Assessed by Tissue-Doppler Echocardiography during Routine Care: A Controlled Study of 100 Consecutive Patients ». *Arthritis and Rheumatism* 58, n° 6 (juin 2008): 1803-9.
- (19) Hachulla, A-L, D Launay, V Gaxotte, P de Groote, N Lamblin, P Devos, P-Y Hatron, J-P Beregi, et E Hachulla. « Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Observational Study of 52 Patients ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 68, n° 12 (1 décembre 2009): 1878-84.
- (20) Saito, Makoto, Leah Wright, Kazuaki Negishi, Nathan Dwyer, et Thomas H. Marwick. « Mechanics and Prognostic Value of Left and Right Ventricular Dysfunction in Patients with Systemic Sclerosis ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 19, n° 6 (01 2018): 660-67.
- (21) Follansbee, W. P., T. R. Miller, E. I. Curtiss, J. E. Orie, R. L. Bernstein, J. M. Kiernan, et T. A. Medsger. « A Controlled Clinicopathologic Study of Myocardial Fibrosis in Systemic Sclerosis (Scleroderma) ». *The Journal of Rheumatology* 17, n° 5 (mai 1990): 656-62.
- (22) Bulkley, B. H., R. L. Ridolfi, W. R. Salyer, et G. M. Hutchins. « Myocardial Lesions of Progressive Systemic Sclerosis. A Cause of Cardiac Dysfunction ». *Circulation* 53, n° 3 (mars 1976): 483-90.

- (23) Simonneau, G erald, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, et Rogerio Souza. « Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension ». *The European Respiratory Journal* 53, n  1 (24 janvier 2019).
- (24) Kovacs, G., A. Berghold, S. Scheidl, et H. Olschewski. « Pulmonary Arterial Pressure during Rest and Exercise in Healthy Subjects: A Systematic Review ». *The European Respiratory Journal* 34, n  4 (octobre 2009): 888-94.
- (25) Maron, Bradley A., Edward Hess, Thomas M. Maddox, Alexander R. Opatowsky, Ryan J. Tedford, Tim Lahm, Karen E. Joynt, et al. « Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program ». *Circulation* 133, n  13 (29 mars 2016): 1240-48.
- (26) Douschan, Philipp, Gabor Kovacs, Alexander Avian, Vasile Foris, Fabian Gruber, Andrea Olschewski, et Horst Olschewski. « Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197, n  4 (15 2018): 509-16.
- (27) Avouac, J r me, Paolo Air , Christophe Meune, Lorenzo Beretta, Philippe Dieude, Paola Caramaschi, Kiet Tiev, et al. « Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies ». *The Journal of Rheumatology* 37, n  11 (novembre 2010): 2290-98.
- (28) Weatherald, Jason, Ath na s Boucly, David Launay, Vincent Cottin, Gr goire Pr vot, Delphine Bourlier, Claire Dauphin, et al. « Haemodynamics and Serial Risk Assessment in Systemic Sclerosis Associated Pulmonary Arterial Hypertension ». *The European Respiratory Journal* 52, n  4 (2018).
- (29) Gali , Nazzareno, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, G erald Simonneau, 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) ». *European Heart Journal* 37, n° 1 (1 janvier 2016): 67-119.
- (30) Coghlan, J. Gerry, Christopher P. Denton, Ekkehard Grünig, Diana Bonderman, Oliver Distler, Dinesh Khanna, Ulf Müller-Ladner, et al. « Evidence-Based Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: The DETECT Study ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 73, n° 7 (juillet 2014): 1340-49.
- (31) Fernandes, Fábio, Félix José Alvarez Ramires, Edmundo Arteaga, Barbara Maria Ianni, Eloisa Silva Dutra Oliveira Bonfá, et Charles Mady. « Cardiac Remodeling in Patients with Systemic Sclerosis with No Signs or Symptoms of Heart Failure: An Endomyocardial Biopsy Study ». *Journal of Cardiac Failure* 9, n° 4 (août 2003): 311-17.
- (32) Saito, Makoto, Leah Wright, Kazuaki Negishi, Nathan Dwyer, et Thomas H. Marwick. « Mechanics and Prognostic Value of Left and Right Ventricular Dysfunction in Patients with Systemic Sclerosis ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 19, n° 6 (01 2018): 660-67.
- (33) D'Andrea, Antonello, Stefano Stisi, Salvatore Bellissimo, Francesco Vigorito, Fortunato Scotto di Uccio, Nicola Tozzi, Francesco Moscato, Enrica Pezzullo, Raffaele Calabrò, et Marino Scherillo. « Early Impairment of Myocardial Function in Systemic Sclerosis: Non-Invasive Assessment by Doppler Myocardial and Strain Rate Imaging ». *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 6, n° 6 (décembre 2005): 407-18.
- (34) Durmus, E., M. Sunbul, K. Tigen, T. Kivrak, G. Ozen, I. Sari, H. Direskeneli, et Y. Basaran. « Right Ventricular and Atrial Functions in Systemic Sclerosis Patients without Pulmonary Hypertension. Speckle-Tracking Echocardiographic Study ». *Herz* 40, n° 4 (juin 2015): 709-15.
- (35) Nógrádi, Ágnes, Adél Porpáczy, Lili Porcsa, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, et Réka Faludi. « Relation of Right Atrial Mechanics to Functional Capacity in Patients With Systemic Sclerosis ». *The American Journal of Cardiology* 122, n° 7 (1 octobre 2018): 1249-54.
- (36) D'Andrea, Antonello, Michele D'Alto, Marco Di Maio, Serena Vettori, Nicola Benjamin, Rosangela Cocchia, Paola Argiento, et al. « Right Atrial Morphology

- and Function in Patients with Systemic Sclerosis Compared to Healthy Controls: A Two-Dimensional Strain Study ». *Clinical Rheumatology* 35, n° 7 (juillet 2016): 1733-42.
- (37) Pirat, Bahar, Marti L. McCulloch, et William A. Zoghbi. « Evaluation of Global and Regional Right Ventricular Systolic Function in Patients with Pulmonary Hypertension Using a Novel Speckle Tracking Method ». *The American Journal of Cardiology* 98, n° 5 (1 septembre 2006): 699-704.
- (38) Sarvari, Sebastian I., Kristina H. Haugaa, Ole-Gunnar Anfinson, Trond P. Leren, Otto A. Smiseth, Erik Kongsgaard, Jan P. Amlie, et Thor Edvardsen. « Right Ventricular Mechanical Dispersion Is Related to Malignant Arrhythmias: A Study of Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Subclinical Right Ventricular Dysfunction ». *European Heart Journal* 32, n° 9 (mai 2011): 1089-96.
- (39) Tadic, Marijana. « Multimodality Evaluation of the Right Ventricle: An Updated Review ». *Clinical Cardiology* 38, n° 12 (décembre 2015): 770-76.
- (40) Lee, Ju-Hee, et Jae-Hyeong Park. « Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography ». *Journal of Cardiovascular Imaging* 26, n° 3 (septembre 2018): 111-24.
- (41) Ghio, S., A. Gavazzi, C. Campana, C. Inserra, C. Klersy, R. Sebastiani, E. Arbustini, F. Recusani, et L. Tavazzi. « Independent and Additive Prognostic Value of Right Ventricular Systolic Function and Pulmonary Artery Pressure in Patients with Chronic Heart Failure ». *Journal of the American College of Cardiology* 37, n° 1 (janvier 2001): 183-88.
- (42) Groote, P. de, A. Millaire, C. Foucher-Hosseine, O. Nugue, X. Marchandise, G. Ducloux, et J. M. Lablanche. « Right Ventricular Ejection Fraction Is an Independent Predictor of Survival in Patients with Moderate Heart Failure ». *Journal of the American College of Cardiology* 32, n° 4 (octobre 1998): 948-54.
- (43) Zungur, Mustafa, Ilker Gul, et Senol Kobak. « Evaluation of Right Ventricular Function by Speckle-Tracking Echocardiography in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Case-Control Study ». *Acta Cardiologica Sinica* 34, n° 2 (mars 2018): 159-65.
- (44) Meris, Alessandra, Francesco Faletra, Cristina Conca, Catherine Klersy, François Regoli, Julia Klimusina, Maria Penco, et al. « Timing and Magnitude of

- Regional Right Ventricular Function: A Speckle Tracking-Derived Strain Study of Normal Subjects and Patients with Right Ventricular Dysfunction ». *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 23, n° 8 (août 2010): 823-31.
- (45) Muraru, Denisa, Sebastian Onciul, Diletta Peluso, Nicola Soriani, Umberto Cucchini, Patrizia Aruta, Gabriella Romeo, Giacomo Cavalli, Sabino Iliceto, et Luigi P. Badano. « Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography ». *Circulation: Cardiovascular Imaging*, février 2016.
- (46) Picano E, Pelosi G, Marzilli M, Lattanzi F, Benassi A, Landini L, et L'Abbate A. « In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. » *Circulation* 81, n° 1 (1 janvier 1990): 58-64.
- (47) Naito, Johji, Tohru Masuyama, Toshiaki Mano, Hiroya Kondo, Kazuhiro Yamamoto, Reiko Nagano, Yasuji Doi, Masatsugu Hori, et Takenobu Kamada. « Ultrasonic myocardial tissue characterization in patients with dilated cardiomyopathy: Value in noninvasive assessment of myocardial fibrosis ». *American Heart Journal* 131, n° 1 (1 janvier 1996): 115-21.
- (48) Mizuno, Reiko, Shinichi Fujimoto, Yoshihiko Saito, et Shinobu Nakamura. « Non-Invasive Quantitation of Myocardial Fibrosis Using Combined Tissue Harmonic Imaging and Integrated Backscatter Analysis in Dilated Cardiomyopathy ». *Cardiology* 108, n° 1 (2007): 11-17.
- (49) Kosmala, Wojciech, Monika Przewlocka-Kosmala, Anna Wojnalowicz, Andrzej Mysiak, et Thomas H. Marwick. « Integrated Backscatter as a Fibrosis Marker in the Metabolic Syndrome: Association with Biochemical Evidence of Fibrosis and Left Ventricular Dysfunction ». *European Journal of Echocardiography* 13, n° 6 (1 juin 2012): 459-67.
- (50) Pitt, Bertram, et Faiez Zannad. « The Detection of Myocardial Fibrosis: An Opportunity to Reduce Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes Mellitus? » *Circulation. Cardiovascular Imaging* 5, n° 1 (janvier 2012): 9-11.
- (51) Jellis, Christine, Jeremy Wright, Dominic Kennedy, Julian Sacre, Carly Jenkins, Brian Haluska, Jennifer Martin, John Fenwick, et Thomas H. Marwick. « Association of Imaging Markers of Myocardial Fibrosis with Metabolic and

- Functional Disturbances in Early Diabetic Cardiomyopathy ». *Circulation. Cardiovascular Imaging* 4, n° 6 (novembre 2011): 693-702.
- (52) Xie, Lijian, Renjian Wang, Min Huang, Yongwei Zhang, Jie Shen, et Tingting Xiao. « Quantitative evaluation of myocardial fibrosis by cardiac integrated backscatter analysis in Kawasaki disease ». *Cardiovascular Ultrasound* 14 (12 janvier 2016).
- (53) Li, Vivian Wing-Yi, Daniel Ka-Leung Cheuk, Frankie Wai-Tsoi Cheng, Janet Yee-Kwan Yang, Jeffrey Ping-Wa Yau, Karin Ka-Huen Ho, Chi-Kong Li, et al. « Myocardial Stiffness as Assessed by Diastolic Wall Strain in Adult Survivors of Childhood Leukaemias with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction ». *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 18, n° 4 (1 avril 2017): 451-58.
- (54) Hirooka, Keiji, Johji Naito, Yukihiro Koretsune, Hiroaki Irino, Haruhiko Abe, Minoru Ichikawa, Yoshinori Yasuoka, et al. « Analysis of Transmural Trends in Myocardial Integrated Backscatter in Patients with Progressive Systemic Sclerosis ». *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 16, n° 4 (avril 2003): 340-46.
- (55) Mitchell, Carol, Peter S. Rahko, Lori A. Blauwet, Barry Canaday, Joshua A. Finstuen, Michael C. Foster, Kenneth Horton, Kofo O. Ogunyankin, Richard A. Palma, et Eric J. Velazquez. « Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography ». *Journal of the American Society of Echocardiography* 32, n° 1 (janvier 2019): 1-64.
- (56) Ou, Qiaoyun, Yintao Chen, Shasha Yu, Xiaofan Guo, Huijie Zhao, et Yingxian Sun. « Prevalence of left atrial enlargement and its risk factors in general Chinese population ». *BMC Cardiovascular Disorders* 16 (5 mars 2016).
- (57) Bombelli, Michele, Cesare Cuspidi, Rita Facchetti, Carla Sala, Marijana Tadic, Gianmaria Brambilla, Annalisa Re, Paolo Villa, Guido Grassi, et Giuseppe Mancia. « New-Onset Left Atrial Enlargement in a General Population ». *Journal of Hypertension* 34, n° 9 (2016): 1838-45.

- (58) Launay, D., et V. Sobanski. « [Pulmonary hypertension screening in systemic sclerosis: The best strategy remains to be defined] ». *La Revue De Medecine Interne* 38, n° 8 (2017): 499-501.
- (59) Hoeper, Marius M., Harm Jan Bogaard, Robin Condliffe, Robert Frantz, Dinesh Khanna, Marcin Kurzyna, David Langleben, et al. « Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension ». *Journal of the American College of Cardiology* 62, n° 25 Suppl (24 décembre 2013): D42-50.
- (60) Narang, Akhil, et Karima Addetia. « An Introduction to Left Ventricular Strain ». *Current Opinion in Cardiology* 33, n° 5 (2018): 455-63.
- (61) Padeletti, Margherita, Matteo Cameli, Matteo Lisi, Angela Malandrino, Valerio Zacà, et Sergio Mondillo. « Reference Values of Right Atrial Longitudinal Strain Imaging by Two-Dimensional Speckle Tracking ». *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 29 (28 novembre 2011): 147-52.
- (62) Peluso, Diletta, Luigi P. Badano, Denisa Muraru, Lucia Dal Bianco, Umberto Cucchini, Gonenc Kocabay, Attila Kovács, Simona Casablanca, et Sabino Iliceto. « Right Atrial Size and Function Assessed with Three-Dimensional and Speckle-Tracking Echocardiography in 200 Healthy Volunteers ». *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 14, n° 11 (1 novembre 2013): 1106-14.
- (63) Kusunose, Kenya, Hirotsugu Yamada, Susumu Nishio, Yukina Hirata, Hiromitsu Seno, Yoshihito Saijo, Takayuki Ise, et al. « Echocardiographic Predictors for Worsening of Six-Minute Walk Distances in Patients With Systemic Sclerosis (Scleroderma) ». *The American Journal of Cardiology* 120, n° 2 (15 juillet 2017): 315-21.
- (64) Vandecasteele, Els, Michel De Pauw, Filip De Keyser, Saskia Decuman, Ellen Deschepper, Yves Piette, Guy Brusselle, et Vanessa Smith. « Six-Minute Walk Test in Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *International Journal of Cardiology* 212 (1 juin 2016): 265-73.
- (65) Sanges, Sébastien, Jonathan Giovannelli, Vincent Sobanski, Sandrine Morell-Dubois, Hélène Maillard, Marc Lambert, Céline Podevin, et al. « Factors

Associated with the 6-Minute Walk Distance in Patients with Systemic Sclerosis ». *Arthritis Research & Therapy* 19, n° 1 (15 décembre 2017): 279

- (66) Kane, Garvan C., Barry L. Karon, Douglas W. Mahoney, Margaret M. Redfield, Veronique L. Roger, John C. Burnett, Steven J. Jacobsen, et Richard J. Rodeheffer. « Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and the Risk of Heart Failure ». *Jama* 306, n° 8 (24 août 2011): 856-63.

AUTEUR : Nom : DUYTSCHÉ

Prénom : ALICE

Date de soutenance : Vendredi 22 Novembre 2019

Titre de la thèse : Atteinte myocardique dans la sclérodémie systémique : nouveaux paramètres échographiques

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Cardiologie

DES + spécialité : Cardiologie et maladies vasculaires

Mots-clés : sclérodémie systémique, atteinte myocardique, strain, integrated backscatter

Contexte : La sclérodémie est une maladie systémique rare associant des phénomènes inflammatoires, fibrosants, vasculaires et un rôle pathogène du système immunitaire. Les atteintes viscérales font sa gravité, notamment l'atteinte myocardique, souvent asymptomatique, responsable de 25% de la mortalité, d'où l'enjeu d'un diagnostic précoce. Les paramètres échocardiographiques standards semblent s'altérer tardivement. L'objectif de l'étude est de montrer l'intérêt du strain et de l'integrated backscatter dans le dépistage de l'atteinte myocardique.

Méthode : Nous avons inclus les patients sclérodermiques admis en hôpital de jour entre janvier et juin 2019 au CHU de Lille. Deux échocardiographies transthoraciques réalisées à 1 an d'intervalle permettaient l'analyse des paramètres classiques de fonction systolique et diastolique du ventricule gauche (fraction d'éjection, volume de l'oreillette gauche, E/E') et du ventricule droit (TAPSE, onde S tricuspide, fraction de raccourcissement de surface, vitesse du flux de régurgitation tricuspide). On analysait également le strain de l'oreillette droite, du ventricule droit, du septum interventriculaire, ainsi que l'integrated backscatter sur le ventricule droit et ventricule gauche.

Résultats : Nous avons inclus 143 patients. On notait une prédominance féminine (81%), un âge médian de $59,8 \pm 12,9$ ans et une durée d'évolution de la sclérodémie de 9 ans [3 ; 16]. Les paramètres échographiques standards étaient normaux : FEVG 65% [60 ; 69], E/E' 8.0 [6.6 ; 9.4], TAPSE 22mm [21 ; 25], onde S tricuspide 12cm/s [11 ; 14], FR VD 49% [44 ; 53]. En revanche, les valeurs de strain étaient basses : strain de la paroi latérale du ventricule droit à -25% [-20.0 ; -28.2], strain septal à -17.0% [-13.7 ; -20.0] et strain global de l'oreillette droite à 34.3% [23.5 ; 45.6]. L'évolution du strain de la paroi latérale du ventricule droit était corrélée à l'évolution de la DLCO ($p=0.004$, $r=-0.34$). Il y avait une corrélation entre le strain de l'oreillette droite et sa surface ($p=0.0001$; $r=-0.33$), le ratio E/E' ($p=0.04$; $r=-0.18$), la PAPS estimée ($p=0.0001$; $r=-0.35$) et avec la distance au test de marche de 6 minutes ($p=0.005$; $r=0.25$). L'évolution de l'IBScp septal était corrélée à l'évolution de la FEVG ($p=0.002$, $r = -0.32$).

Conclusion : Bien corrélée aux facteurs pronostiques de la sclérodémie, la mesure du strain semble être plus pertinente que les paramètres échographiques habituels de fonction systolique pour rechercher une atteinte myocardique. Le strain de l'OD était bien corrélé aux indices de fonction diastolique. L'intérêt de l'IBS pour rechercher de la fibrose reste à démontrer.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Monsieur le Docteur Augustin COISNE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Stéphanie MOUTON