

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Démographie et mode évolutif des phénotypes
échocardiographiques dans une population de patients souffrant de
sclérodermie**

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 6 octobre 2021 à 14 h
au Pôle Recherche
par **Guillaume VANPOULLE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Monsieur le Professeur Vincent SOBANSKI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur David MONTAIGNE

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION	3
I. LA SCLERODERMIE :	3
1) <i>Épidémiologie</i>	3
2) <i>Physiopathologie</i>	3
3) <i>Critères diagnostiques, types d'atteinte</i>	4
4) <i>Atteintes d'organe</i>	7
5) <i>Pronostic et mortalité</i>	8
II. ATTEINTE CARDIAQUE DANS LA SCLERODERMIE	9
1) <i>Prévalence de l'atteinte myocardique, impact pronostique</i>	9
2) <i>Physiopathologie</i>	11
3) <i>Type d'atteinte</i>	13
A. <i>Insuffisance cardiaque à FEVG réduite</i>	13
B. <i>Dysfonction diastolique</i>	14
C. <i>Atteinte ventriculaire droite</i>	17
D. <i>Hypertension pulmonaire</i>	18
4) <i>Méthodes actuelles de dépistage d'atteinte cardiaque</i>	22
A. <i>Échographie transthoracique</i>	22
B. <i>IRM myocardique</i>	41
III. PROBLEMATIQUE.....	42
IV. OBJECTIF DE L'ÉTUDE	43
MATERIEL ET METHODE :	44
I. POPULATION	44
II. SOUS-POPULATION	45
III. ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE.....	45
IV. ANALYSES STATISTIQUES.....	47
RESULTATS	48
I. POPULATION INCLUSE.....	48
II. POPULATION GENERALE	48
III. SOUS-POPULATION PAR SYNDROME ECHOCARDIOGRAPHIQUE	49
1) <i>Syndrome « HFrEF »</i>	50
A. <i>Présentation</i>	50
B. <i>Évolution des patients de la population syndrome « HFrEF »</i>	52
2) <i>Syndrome « HFpEF »</i>	52
3) <i>Syndrome « HTP pré capillaire »</i>	54
4) <i>Groupe « ETT normale »</i>	55
5) <i>Évolution des paramètres ETT</i>	56
DISCUSSION	62
I. SYNTHÈSE DES RESULTATS	62
1) <i>Population générale</i>	62
2) <i>Groupe « HFrEF »</i>	63
3) <i>Groupe « HFpEF »</i>	64
4) <i>Groupe Syndrome « HTP pré capillaire »</i>	65
5) <i>Groupe « ETT normale »</i>	66
II. LIMITES DE L'ÉTUDE	68
CONCLUSION.....	70
BIBLIOGRAPHIE	72

Index des abréviations

Ac : Anticorps

ACR/EULAR : American College of Rheumatism/European League against Rheumatism

ANA : Anticorps anti-nucléaires

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

CCVG : Chambre de chasse ventriculaire gauche

CMD : Cardiomyopathie dilatée

DLCO : Diffusing Capacity Of the Lungs for Carbon Monoxyde

ECG : Électrocardiogramme

EP : Embolie pulmonaire

ESC : European society of cardiology

ETT : Echographie trans thoracique

FA : Fibrillation atriale

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FRS : Fraction Raccourcissement systolique

GTP : Gradient trans pulmonaire

HFmrEF : Heart failure with mid reduced ejection fraction

HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction

HFrEF : Heart failure with reduced ejection fraction

HTA : Hypertension artérielle

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

HTP : Hypertension Pulmonaire

IBS : Integrated backscatter

IDM : Infarctus du myocarde

IMC : Indice de masse corporelle

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LES : Lupus érythémateux systémique

NYHA : New York Heart Association functional classification

OG : Oreillette gauche

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

PAPo : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PAPs : Pression artérielle pulmonaire systolique

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PTDVG : Pressions de remplissage ventriculaire gauche

RVP : Résistance vasculaire pulmonaire

SSc : Sclérodermie systémique

TVP : Thrombose veineuse profonde

T6M : Test de marche de 6 minutes

VA : Ventilation alvéolaire

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule gauche

Vmax de l'IT : Vitesse maximale de l'insuffisance tricuspideenne

VTDVD : Volume télédiastolique du ventricule droit

VTSVD : Volume télésystolique du ventricule droit

VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche

VTSVG : volume télésystolique du ventricule gauche

Introduction

I. La sclérodermie :

1) Épidémiologie

La sclérodermie (SSc) est une maladie de système de type connectivite, c'est à dire qui se caractérise par une atteinte du tissu conjonctif, avec apparition d'une sclérose cutanée par altération du derme et d'une fibrose de certains organes.

C'est une maladie rare, dont la définition est une prévalence inférieure à une personne atteinte sur 2000. En effet, sa prévalence varie entre 126 et 1500 patients par million d'habitants, et son incidence entre 0,6 et 19,1 par million d'habitants par an (1). Elle atteint préférentiellement les femmes avec un rapport de 8 pour 2 et le diagnostic est porté en moyenne entre 45 et 65 ans (2).

On estime qu'en France, elle a une prévalence de 158 patients par million d'habitants, ce qui représente entre 6000 et 8000 personnes (3).

2) Physiopathologie

Le primum movens est encore mal connu, il associerait des prédispositions génétiques, une altération de la voie des cytokines et un agent déclenchant viral qui entrainerait une agression endothéliale, une activation du système immunitaire et la production disproportionnée de cytokines pro inflammatoires et pro fibrosantes (4).

La maladie associe 3 atteintes principales :

- Une atteinte microvasculaire qui se caractérise par un déséquilibre des signaux endovasculaires par excès de production d'endothéline et défaut de production de prostacyclines, conduisant à des vasospasmes, une prolifération intimale et un épaissement de la paroi capillaire et entraînant une occlusion de ces

derniers et l'apparition de néo-vaisseaux. Tout cela provoque une ischémie tissulaire chronique et une rigidité de la paroi artérielle. De plus, s'associent, surtout en phase précoce de la maladie, une dysfonction microvasculaire par majoration de la perméabilité capillaire et une perte du tonus vasculaire (5).

- Une auto-immunité, par activation des lymphocytes B et T et production d'auto anticorps (auto-Ac) anti-nucléaires (AAN), qui sont présents chez 90% des patients atteints de sclérodémie. Il existe différents types d'AAN positifs dans la sclérodémie, les trois principaux sont les anticentromères, les anti-topoisomérases (anti Scl-70) et les anti ARN polymérases de type III (2).
- Une atteinte fibrosante par dysfonction des fibroblastes, prolifération et dépôts de collagène dans la matrice extracellulaire (4,6,7).

3) Critères diagnostiques, types d'atteinte

Le diagnostic repose sur des critères cliniques, paracliniques (notamment la capillaroscopie) et biologiques, qui sont les critères ACR/EULAR (American College of Rheumatism/European League against Rheumatism) revus en 2013 (4). Ces critères sont exposés dans le tableau 1.

Un score $\geq 9/24$ permet d'affirmer le diagnostic de sclérodémie avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 0,91 et 0,92 (4).

La sclérodémie se caractérise principalement par son atteinte cutanée, qui comprend :

- Le phénomène de Raynaud, pouvant précéder jusqu'à plusieurs années le diagnostic de sclérodémie (2).

- Une atteinte cutanée, atteignant initialement les doigts puis qui s'étend surtout, et à des degrés variables, au niveau de la main et de la face. En phase précoce de la maladie, on observe un aspect d'engelure au niveau des doigts (« *puffy fingers* »). Par la suite, on retrouve la sclérose cutanée caractéristique, aussi appelée sclérodactylie, lorsqu'elle atteint les doigts (2). L'extension de l'atteinte cutanée se quantifie par le score de Rodnan (figure 1).
- Des ulcères digitaux, une calcinose et des télangiectasies, qui apparaissent plus tardivement dans l'évolution de la maladie et qui sont liés à une hypoxie, marqueur de sévérité de la vasculopathie (2).

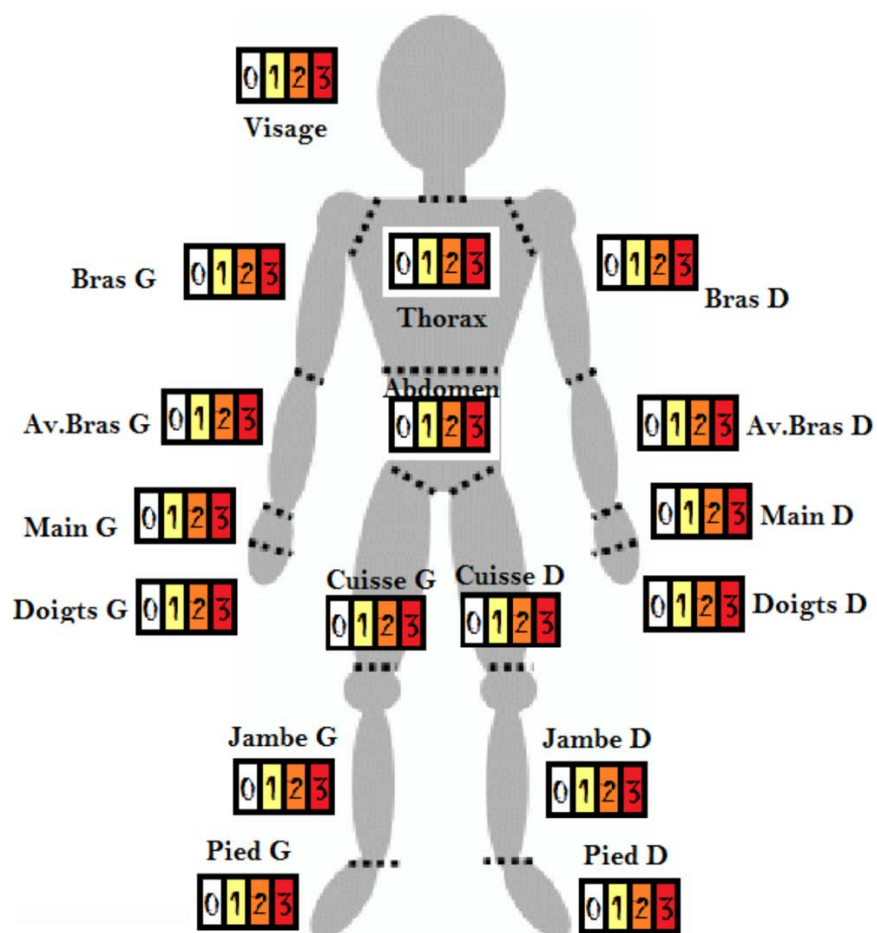


Figure 1 : Score de Rodnan modifié

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 : sclérodémie systémique.

Tableau 1 : critères diagnostiques de l'ACR/EULAR

Historiquement, depuis la classification de Leroy et al. en 1988 (7), la sclérodémie est classée en trois phénotypes selon l'atteinte clinique et le type d'auto-Ac :

- La sclérodémie cutanée limitée, qui est la forme majoritaire et qui se caractérise par une atteinte cutanée de topographie acrale. On retrouverait, dans ce groupe, plus d'Hypertension Pulmonaire (HTP). On définit également, dans cette population, le CREST syndrome. Il s'agit d'une association de calcinose sous cutanée, d'un phénomène de Raynaud, d'une hypocontractilité œsophagienne, d'une sclérodactylie et de télangiectasies.

- La sclérodermie cutanée diffuse, qui se caractérise par une atteinte cutanée atteignant également le tronc et la partie proximale des membres, une atteinte d'organe plus précoce et une évolution plus rapide. Elle est associée à un moins bon pronostic.
- La sclérodermie sine scleroderma, qui est définie par l'absence d'atteinte cutanée mais une capillaroscopie pathologique, la présence d'auto-Ac spécifiques et une atteinte d'organe.

Cette classification historique est désormais remise en question, notamment devant une hétérogénéité d'évolution dans ces phénotypes. Une étude récente, menée par Sobanski et al., définit, en étudiant les profils cliniques, immunologiques, paracliniques et pronostiques de 7000 patients suivis pour sclérodermie, 6 clusters homogènes en matière d'évolution (6).

4) Atteintes d'organe

L'atteinte d'organe apparaît généralement dans les 2 ans après l'apparition du phénomène de Raynaud, 75% des patients atteints de sclérodermie auront une atteinte d'organe dans les 5 premières années d'évolution (8). On retrouve principalement (9) :

- Une atteinte pulmonaire avec survenue d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et d'une altération de la DLCO (« *Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide* »). Seize pourcents des patients développeront une fibrose pulmonaire.
- Une atteinte myocardique chez 15% des patients.
- Une HTP, de mécanismes variables et souvent intriqués.

- Une atteinte rénale, avec parfois survenue d'une crise rénale sclérodermique, dont l'incidence est en diminution depuis l'introduction des traitements néphroprotecteurs.
- Une atteinte digestive (œsophagienne, gastrique, intestinale).

5) Pronostic et mortalité

Le pronostic de la sclérodermie varie selon les études et selon les atteintes d'organe. C'est la connectivite qui présente le taux de mortalité le plus important, avec une mortalité 4 fois supérieure à celle de la population générale (10).

Les séries de patients des années 1970 mettaient en évidence une survie à 5, 10 et 15 ans de respectivement 78, 55 et 35% (4).

Dans des séries plus récentes, la mortalité retrouvée est de 68 pour 1000 patients par an (6), la survie à 10 et 20 ans est de respectivement 70-80% et 45% (1).

Les causes de décès varient selon les études, avec entre 55 et 64% de décès dus à une atteinte d'organe, 36 à 41% dus à une étiologie autre que la sclérodermie, et entre 4 et 16% d'étiologie inconnue (4, 6).

Les principales causes de mortalité sont l'atteinte fibrosante pulmonaire (25%), l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) (26%) et l'atteinte myocardique (26%), avec un Hazard Ratio de 3,15 en cas d'atteinte myocardique, 2,6 en cas de PID et 3,5 en cas d'HTAP (11).

Du fait de l'amélioration de la prise en charge de la crise rénale sclérodermique, l'atteinte pulmonaire est désormais la première cause de mortalité dans la sclérodermie, notamment après 5 ans d'évolution de la maladie (9).

Il existe des facteurs de mauvais pronostic, notamment le fait de présenter une forme diffuse de la maladie (et non un phénotype cutané limité) et certains profils sérologiques, avec notamment un rôle péjoratif supposé des Ac anti Scl-70 (12). Une atteinte cutanée extensive et la présence d'ulcères digitaux sont prédictives d'une atteinte d'organe, élément grevant le pronostic (1,8,13,14). L'évolutivité de l'atteinte cutanée est également un facteur pronostique (9,15).

On retrouve une tendance à l'amélioration de la survie des patients suivis pour sclérodémie, probablement par un meilleur dépistage et une amélioration de la prise en charge des complications (16).

II. Atteinte cardiaque dans la sclérodémie

1) Prévalence de l'atteinte myocardique, impact pronostique

La prévalence de l'atteinte myocardique dans la sclérodémie est variable selon les études, selon les outils diagnostiques et selon la définition, parfois très hétérogène, de celle-ci (anomalies électrocardiographiques (ECG), troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire, atteinte diastolique et/ou systolique, péricardite) (17). C'est la maladie inflammatoire qui entraîne le plus d'insuffisance cardiaque (18).

Elle est souvent asymptomatique et est retrouvée uniquement par analyse anatomopathologique post mortem, avec une prévalence variable entre 50 et 80% dans les séries d'autopsie (19). Sur une étude par imagerie par résonance magnétique (IRM) de 52 patients atteints de sclérodémie, Hachulla et al. mettaient en évidence une atteinte cardiaque chez 75% des patients (19), sous la forme :

- d'augmentation du signal T2, sans distribution selon un territoire coronaire, pouvant reflétant l'inflammation chronique sous-jacente,

- d'une prise de contraste tardive, indiquant la présence de fibrose myocardique (image 1),
- d'une dilatation du ventricule droit (VD), sans HTP associée,
- de troubles de la cinétique du ventricule gauche (VG).

On retrouve une atteinte clinique qui varie, selon les séries, entre 7 et 39% des patients (17,20), avec une proportion plus importante de 15% chez ceux atteints par le phénotype cutané diffus (21). Certains marqueurs ont été identifiés comme pronostiques d'une atteinte myocardique (17). Ils sont résumés dans le tableau 2.

Elle est responsable d'environ 26 à 29% de la mortalité des patients suivis pour sclérodémie (22,23,24), d'autant plus si l'atteinte est symptomatique (21), avec une mortalité estimée à 70% à 5 ans une fois apparition des premiers symptômes (25).

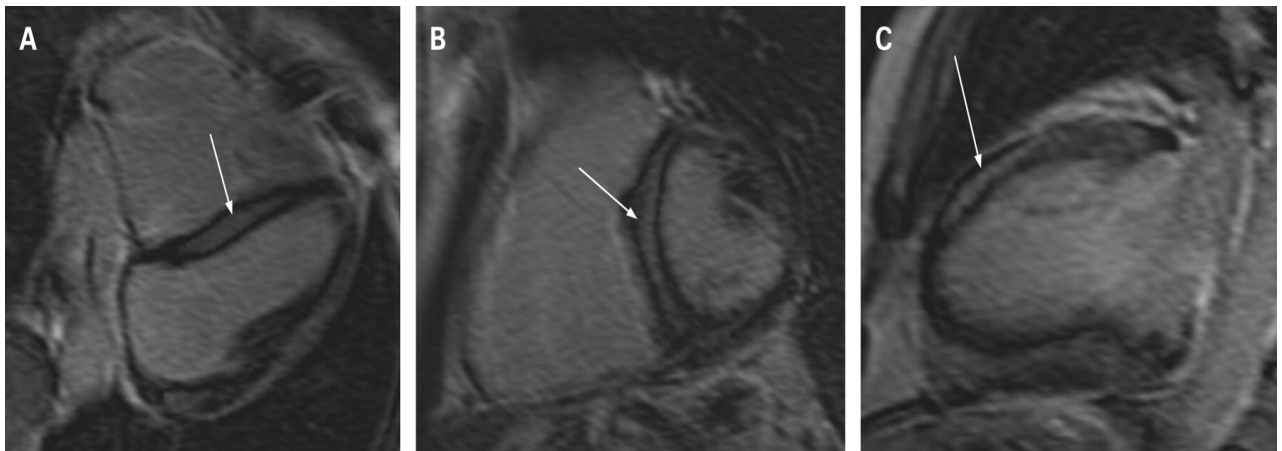


Image 1 : Réhaussement tardif en IRM en coupe 4 cavités (A), petit axe (B), grand axe (C)

Demographic	SSc phenotype	Examination findings
Male gender	Diffuse cutaneous disease	Presence of tendon friction rubs
Older age of disease onset	Lung involvement	Late vasculopathy
Black ethnicity	Peripheral myositis	pattern on nail-fold capillaroscopy
	Higher HAQ-DI scores	
	Positive serology; specifically anti- Scl70, anti-Ku, anti-histone, anti-RNA polymerase, anti-Th/To and anti-U3 RNP antibodies	

Tableau 2 : Facteurs associés à une atteinte myocardique

2) Physiopathologie

L'atteinte caractéristique myocardique de la sclérodermie est la fibrose. Celle-ci se crée par différents mécanismes associés d'atteinte microvasculaire sans lésion athéromateuse (24,26) avec des phénomènes répétés d'ischémie/reperfusion « *Raynaud like* », de prolifération et de fibrose intimale conduisant à l'épaississement de la paroi des artérioles et au remodelage de ces dernières (21,27). Ceci est conforté par les études analysant la perfusion en tomographie par émission monophotonique (TEMP) qui retrouvaient une atteinte coronarienne distale par vasospasmes, diminution de la réserve coronaire et des défauts de perfusion, avec une coronarographie normale (19,21,28,29). Associée à cette atteinte microvasculaire, il existe, également, une inflammation chronique du myocarde mise en évidence dans des études d'IRM (19).

Les analyses anatomopathologiques retrouvaient des bandes de nécrose fibrinoïde intramurale, une inflammation périvasculaire et une baisse de la densité capillaire

(image 2) (21,27,30,31), avec préférentiellement une localisation sous endocardique (30) par infiltration de différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules dendritiques) et activation d'une réponse pro-inflammatoire, pro-angiogénique et pro-fibrosante (32). Ces lésions inflammatoires et de vasculopathie précèderaient la fibrose myocardique.

À terme, cette fibrose serait responsable de l'atteinte cardiaque par apparition d'une rigidité myocardique et d'une altération de la relaxation cardiaque. L'extension de l'atteinte fibrosante serait pronostique avec un risque accru de présenter des évènements cliniques (31,33,34).

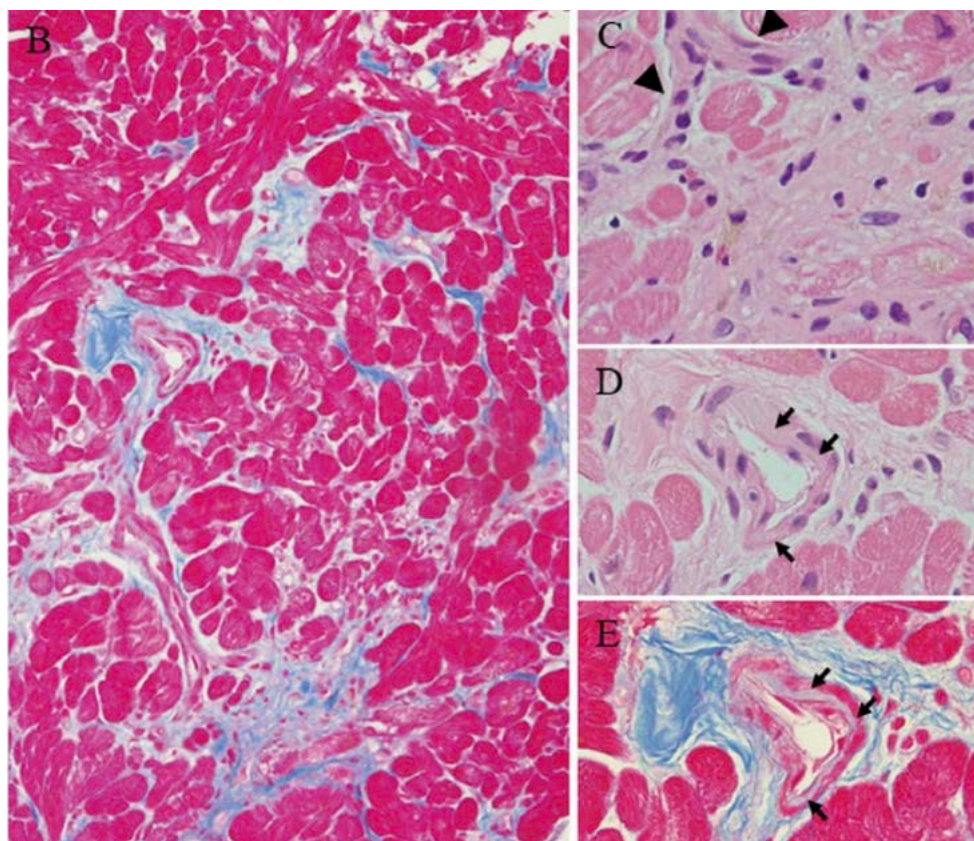


Image 2 : Analyse histologique du myocarde retrouvant des bandes de fibrose, une infiltration cellulaire et un épaississement des micro-vaisseaux (11)

3) Type d'atteinte

A. Insuffisance cardiaque à FEVG réduite

L'insuffisance cardiaque est définie, selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2016, par l'association de symptômes cliniques (dyspnée, turgescence jugulaire, etc.) causés par une anomalie structurelle et/ou fonctionnelle entraînant une réduction du volume d'éjection systolique ou une élévation des pressions intracardiaques (35). L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (« *HFrEF* ») est définie comme une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 50% (tableau 3) (35).

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

Tableau 3 : Définition *HFrEF*, *HFmrEF*, *HFpEF* (35)

LAE : Dilatation oreillette gauche, *LVEF* : FEVG, *LVH* : Hypertrophie ventriculaire gauche

Sur les données échocardiographiques, elle atteindrait environ 5,6% des patients atteints de sclérodémie d'après la base de données EULAR (26,36). Une étude, menée par De Groote et al., retrouvait une prévalence plus faible d'environ 1,4%, notamment chez les patients atteints d'une forme cutanée diffuse (4,7%, contre 0,2% chez ceux avec une forme cutanée limitée) (37). Le risque de développer une *HFrEF* était majoré en cas d'ulcères digitaux, de myosite ou d'atteinte pulmonaire (36).

B. Dysfonction diastolique

C'est l'atteinte myocardique prédominante dans la sclérodermie (18). Sa prévalence dépend de la définition donnée à la dysfonction diastolique. Dans les premières études n'utilisant que le doppler pulsé, la prévalence était de 23 à 25% des patients atteints de sclérodermie (26,38). Une étude lilloise mettait en évidence une dysfonction diastolique chez 18% des patients (37).

La dysfonction diastolique fait partie des critères diagnostiques de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (*HFpEF*), dont la définition et le diagnostic sont plus complexes (tableau 3). Dans les dernières recommandations de l'ESC de 2016, cette dernière associe (35) des signes cliniques évocateurs, une FEVG $\geq 50\%$, une élévation des marqueurs biologiques (BNP ou Nt proBNP) et au moins un des deux marqueurs suivants :

- Une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et/ou une dilatation de l'oreillette gauche (OG)
- Une dysfonction diastolique, dont la définition a été remise à jour dans les dernières recommandations de 2016 parues dans le Journal of the American Society of Echocardiography (JASE) (39). Les critères diagnostiques sont exposés dans la figure 2. Son évaluation dépend de la normalité ou pas de la FEVG.

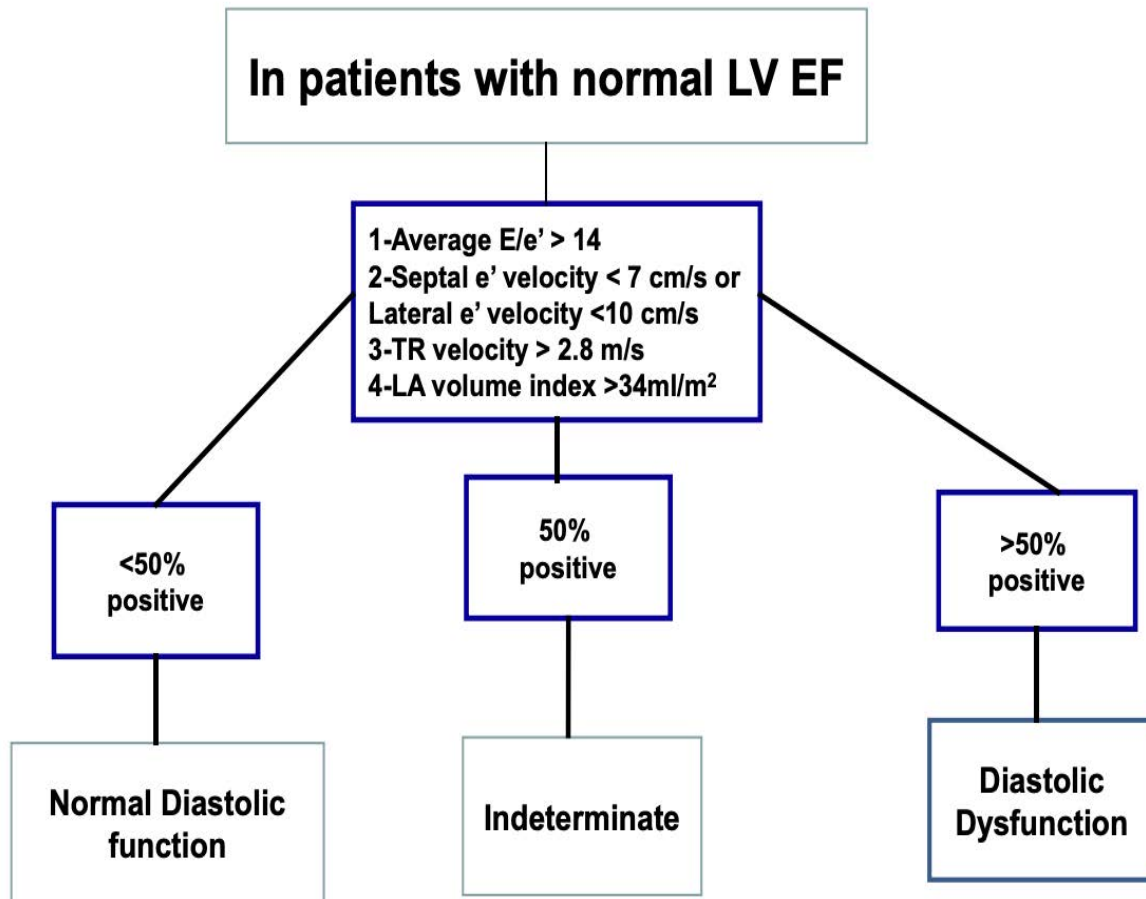


Figure 2a : Algorithme de diagnostic de la dysfonction diastolique en cas de FEVG préservée (39)

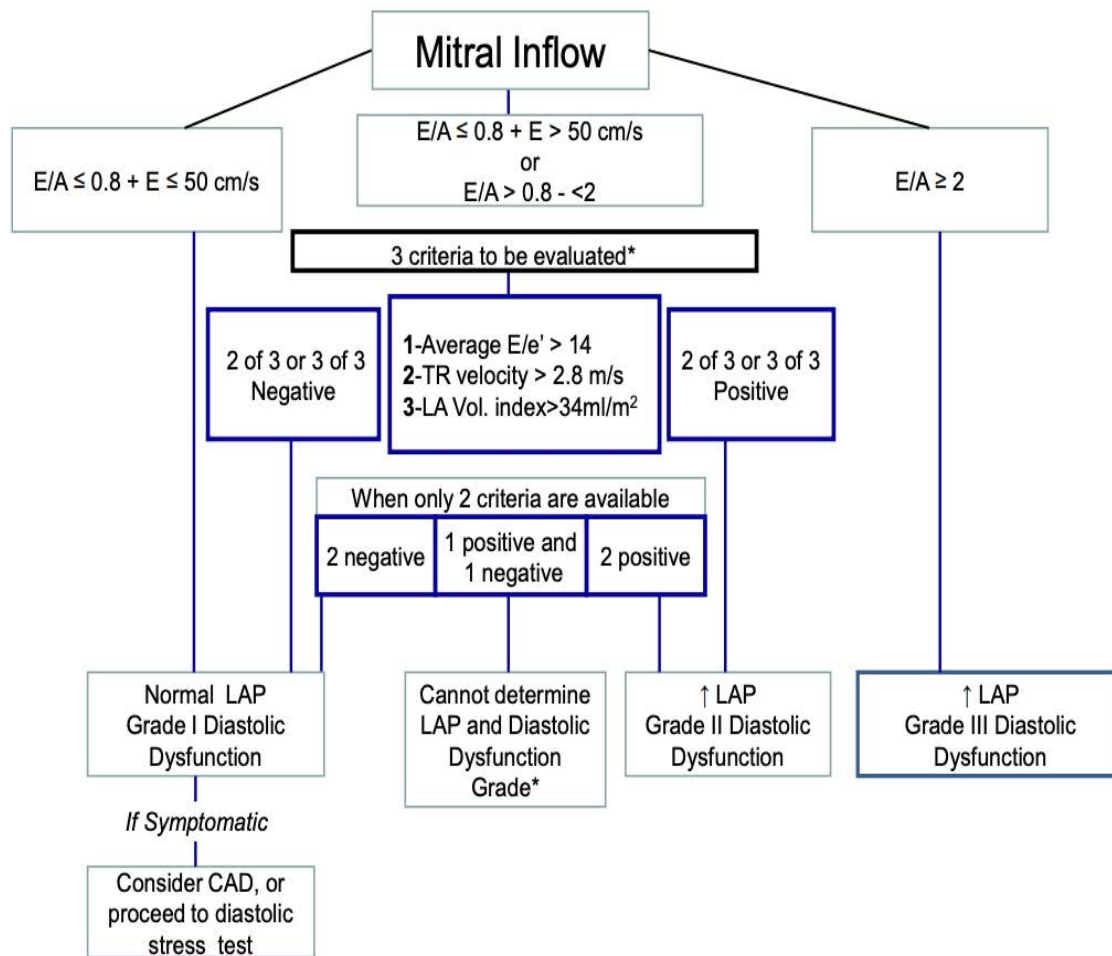


Figure 2b : Algorithme de diagnostic de la dysfonction diastolique en cas de FEVG altérée (39)

Elle reflète l'atteinte fibrosante caractéristique de la sclérodémie et serait l'une des premières manifestations de l'atteinte myocardique (40) (image 2). Dans des études de suivi, on observait une augmentation, au cours du temps, de la prévalence de la dysfonction diastolique (en tenant compte alors des anciens critères diagnostiques). L'apparition de cette dysfonction diastolique était, par ailleurs, corrélée à la survie (41). Une étude utilisant la nouvelle définition de la dysfonction diastolique de 2016 (39) retrouvait une prévalence de 17% à l'inclusion et 29% à 3 ans, avec également un impact sur la survie (42). Cette dysfonction diastolique est associée à une altération

du pronostic fonctionnel qui est évalué par le test de marche de 6 minutes (TM6) (43,44).

C. Atteinte ventriculaire droite

Des études analysant la fonction du VD, chez des patients suivis pour sclérodémie sans HTP, mettaient en évidence une altération de la fonction ventriculaire droite en échographie transthoracique (ETT), en scintigraphie (45) et également en IRM (25). De plus, des cas de dysfonction VD isolée avec atteinte fibrosante diffuse, sans HTP associée, ont été décrits (46), évoquant une atteinte primitive du VD par la sclérodémie.

La dysfonction VD peut être, également, secondaire à l'HTP, quelle que soit son étiologie (47).

Une autre cause de dysfonction VD est le retentissement d'une cardiopathie gauche. En effet, l'élévation des pressions de remplissage du VG, due à la fibrose myocardique et à l'atteinte microvasculaire, a des conséquences sur la circulation pulmonaire. Cela entraîne une vasoconstriction, une diminution de l'action du monoxyde d'azote (NO), une inflammation et un remodelage des artérioles pulmonaires qui, à long terme, induisent une augmentation de la post charge du VD entraînant sa dilatation et sa dysfonction systolique (48). Ce mécanisme est résumé dans la figure 3 (48).

L'altération des paramètres de fonction VD et sa dilatation sont des facteurs prédictifs indépendants de morbi/mortalité (49). De Groote et al. retrouvaient une valeur pronostique indépendante de l'altération de la fonction VD chez les patients avec une cardiopathie gauche (50). Il est donc fondamental d'apprécier au mieux sa fonction par une évaluation multiparamétrique.

Pulmonary Circulation

- vasoconstriction
- ↓ NO availability
- inflammatory cells
- arteriolar remodeling
- venous congestion
- metabolic factors

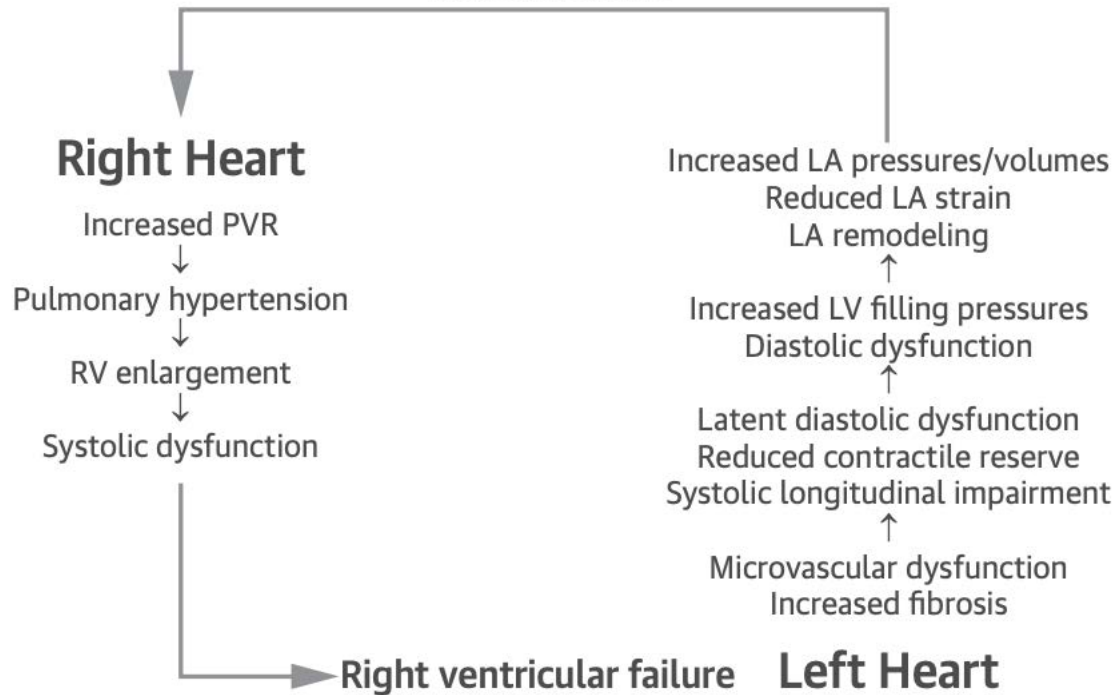


Figure 3 : Physiopathologie de l'atteinte VG et VD dans la Ssc (48)

LA : Oreillette gauche, LV : VG, PVR : Résistance vasculaire pulmonaire, RV : VD

D. Hypertension pulmonaire

L'HTP est une atteinte hémodynamique et physiopathologique se définissant par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) mesurée au repos en cathétérisme cardiaque droit ≥ 20 mmHg selon les dernières recommandations du symposium sur l'hypertension pulmonaire de 2019 (51). On définit 3 types d'atteinte hémodynamique (51) :

- Pré capillaire : PAPm > 20 mmHg, PAPO ≤ 15 mmHg, RVP ≥ 3 UW (Unité Wood)
- Post capillaire : PAPm > 20 mmHg, PAPO > 15 mmHg, RVP < 3 UW

- Mixte : PAPm > 20 mmHg, PAPO > 15 mmHg, RVP ≥ 3 UW, où la mesure du gradient transpulmonaire (GTP) permet de définir une atteinte passive (GTP < 7 mmHg) ou active (GTP ≥ 7 mmHg) par remodelage des artères pulmonaires.

Le cathétérisme cardiaque droit est donc nécessaire pour affirmer le diagnostic, orienter l'étiologie, définir la sévérité et dépister une vasoréactivité par des tests pharmacologiques (52).

L'HTP peut être retrouvée dans plusieurs pathologies et se divise en 5 groupes principaux, remis à jour lors des recommandations de 2019 (51). Cette classification est exposée dans le tableau 3.

1 PAH

- 1.1 Idiopathic PAH
- 1.2 Heritable PAH
- 1.3 Drug- and toxin-induced PAH (table 3)
- 1.4 PAH associated with:
 - 1.4.1 Connective tissue disease
 - 1.4.2 HIV infection
 - 1.4.3 Portal hypertension
 - 1.4.4 Congenital heart disease
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH long-term responders to calcium channel blockers (table 4)
- 1.6 PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement (table 5)
- 1.7 Persistent PH of the newborn syndrome

2 PH due to left heart disease

- 2.1 PH due to heart failure with preserved LVEF
- 2.2 PH due to heart failure with reduced LVEF
- 2.3 Valvular heart disease
- 2.4 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

3 PH due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Obstructive lung disease
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Other lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoxia without lung disease
- 3.5 Developmental lung disorders

4 PH due to pulmonary artery obstructions (table 6)

- 4.1 Chronic thromboembolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions

5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (table 7)

- 5.1 Haematological disorders
- 5.2 Systemic and metabolic disorders
- 5.3 Others
- 5.4 Complex congenital heart disease

PAH: pulmonary arterial hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease; PCH: pulmonary capillary haemangiomas; LVEF: left ventricular ejection fraction.

Tableau 3 : Classification de l'HTP (51)

L'HTP atteint environ 18% des patients suivis pour sclérodémie. Elle peut être de différents groupes pouvant coexister chez le même patient :

- Groupe 1 : l'HTAP, caractérisée par une microangiopathie, une prolifération intinale et un remodelage du réseau vasculaire pulmonaire. Elle peut également être secondaire à une maladie veino occlusive par atteinte veinulaire septale et ce, de manière plus fréquente que chez les patients avec HTAP idiopathique (53). Elle atteint entre 7 et 12% des patients suivis pour sclérodémie (54), avec une prévalence plus importante chez les patients présentant une forme cutanée limitée (24% à 15 ans contre 18% pour les formes cutanées diffuses) (55). C'est une atteinte grave avec une mortalité moyenne de 10 à 17% par an et une survie de 52% à 3 ans (56). Ces statistiques sont corroborées dans l'étude de Coghlan et al. où était retrouvée une survie de 56% à 3 ans en cas d'HTAP et même de 94% sans cette comorbidité (57). La mortalité de l'HTAP secondaire à la sclérodémie est supérieure à celle d'origine idiopathique, avec une médiane de survie de 4,6 ans (54) et un effet très modeste des thérapeutiques. En effet, peu d'études mettent en évidence un bénéfice sur la mortalité (55).
- Groupe 2 : HTP secondaire aux cardiopathies gauches. Elle représente 20 à 45% de l'ensemble des étiologies d'HTP (54). L'HTP post capillaire est présente chez 25 à 80% des patients avec *HFpEF*. C'est un tournant évolutif majeur de la pathologie cardiaque avec un impact significatif sur la survie (58).
- Groupe 3 : HTP compliquant une fibrose pulmonaire par PID, dont le pronostic est grevé par l'association des 3 pathologies avec une médiane de survie de 2,5 ans et une survie à 3 ans de 35% (53).

Il existe des marqueurs de sévérité clinique, biologique et paraclinique de la maladie, qui ont tous une importance pour le suivi et la stratégie thérapeutique. Ceux-ci sont exposés dans le tableau 4. Un des marqueurs cliniques les plus utilisés, car facilement reproductible et ayant montré une forte corrélation avec la survie, est le test de marche de 6 minutes (59).

Determinants of prognosis ^a (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%

Tableau 4 : Évaluation du risque dans l'HTAP
CI : Index cardiaque, RAP : Pression de l'oreillette droite

4) Méthodes actuelles de dépistage d'atteinte cardiaque

A. *Échographie transthoracique*

L'ETT est un examen facilement disponible, robuste, reproductible et non irradiant. Elle est réalisée dès le diagnostic de la sclérodermie puis régulièrement au cours du suivi. Elle a pour objectif de dépister les atteintes cardiaques de cette pathologie.

a. Paramètres ETT « standards »

- La fonction systolique VG

L'estimation de la FEVG se fait par la technique du Simpson biplan, où l'on mesure les volumes télédiastolique VG (VTDVG) et télésystolique VG (VTSVG) en contournant l'endocarde en coupe apicale 4 cavités et 2 cavités (image 3). Il est également important d'apprécier visuellement la contraction des 16 segments du myocarde. On peut améliorer la précision des mesures par l'ETT en 3 Dimensions et/ou par l'injection d'agent de contraste (35,60).

La FEVG est donc le rapport entre le VTDVG et le volume d'éjection systolique (VES), qui correspond à la formule $(VTDVG - VTSVG) / VTDVG$.

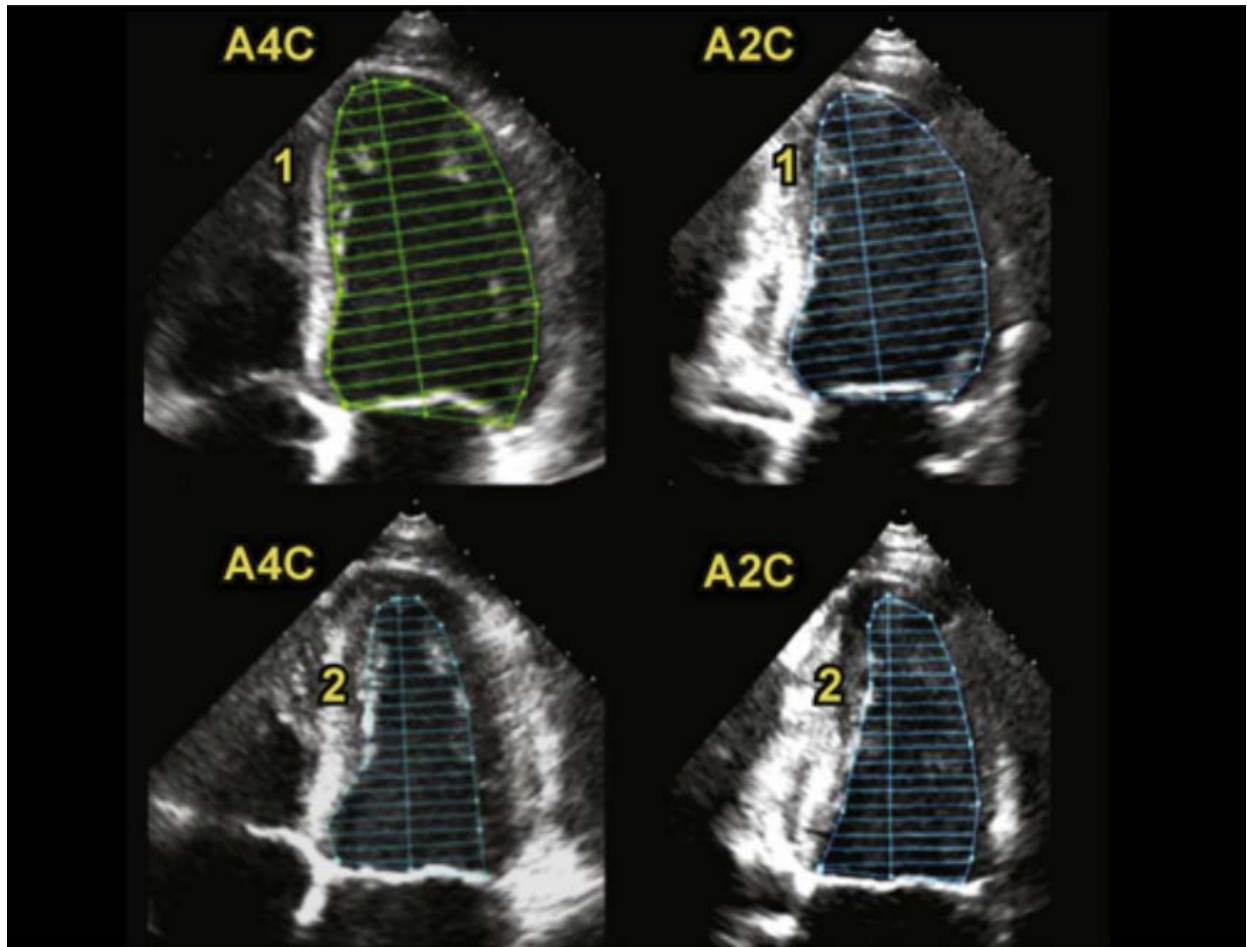


Image 3 : Délimitation VTDVG (1) et VTSVG (2) en vue apicale 4 cavités (A4C) et 2 cavités (A2C) (35)

- La fonction systolique VD

Le ventricule droit, de par sa morphologie complexe, est plus difficile à analyser. Sa fonction est dépendante des conditions de pré et post charge, celles-ci pouvant faire varier les analyses durant le suivi (61). Les principales mesures reflètent la contraction longitudinale du VD :

- Le TAPSE (« *Tricuspid annular plane systolic excursion* »), se mesure en coupe apicale 4 cavités en mode temps/mouvement en plaçant le curseur sur la paroi libre du VD, perpendiculairement à l'anneau tricuspide (60) (image 4).

- L'onde S, en mode « *Doppler Tissue Imaging* » (DTI), correspond à l'excursion systolique de l'anneau tricuspide (image 5).

On peut, également, utiliser la fraction de raccourcissement du ventricule droit (FRS) qui se mesure en coupe apicale 4 cavités, en se basant sur la formule $(VTDVD - VTSVD) / VTDVD$ (image 6). Sa mesure peut être affinée par l'apport de l'échographie 3D (61). La dilatation du VD, mesurée en coupe parasternale grand et petit axe, est également un marqueur de sa dysfonction (image 7a et b).

Les valeurs pathologiques de ces paramètres sont reportées dans le tableau 5 (61).

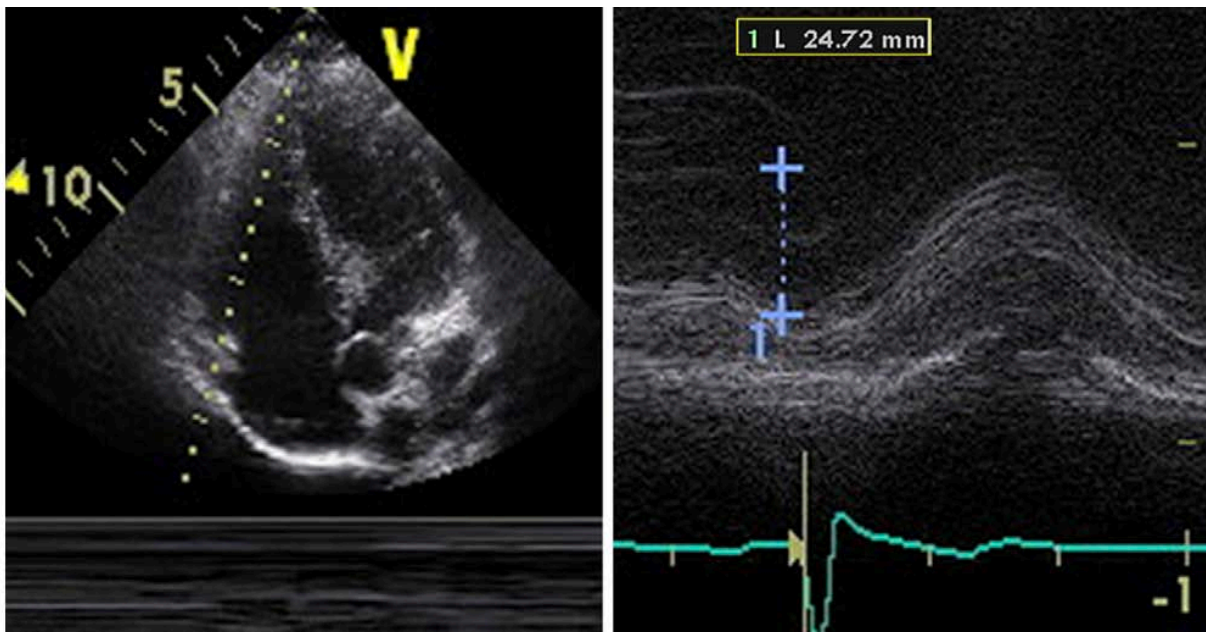


Image 4 : Mesure du TAPSE

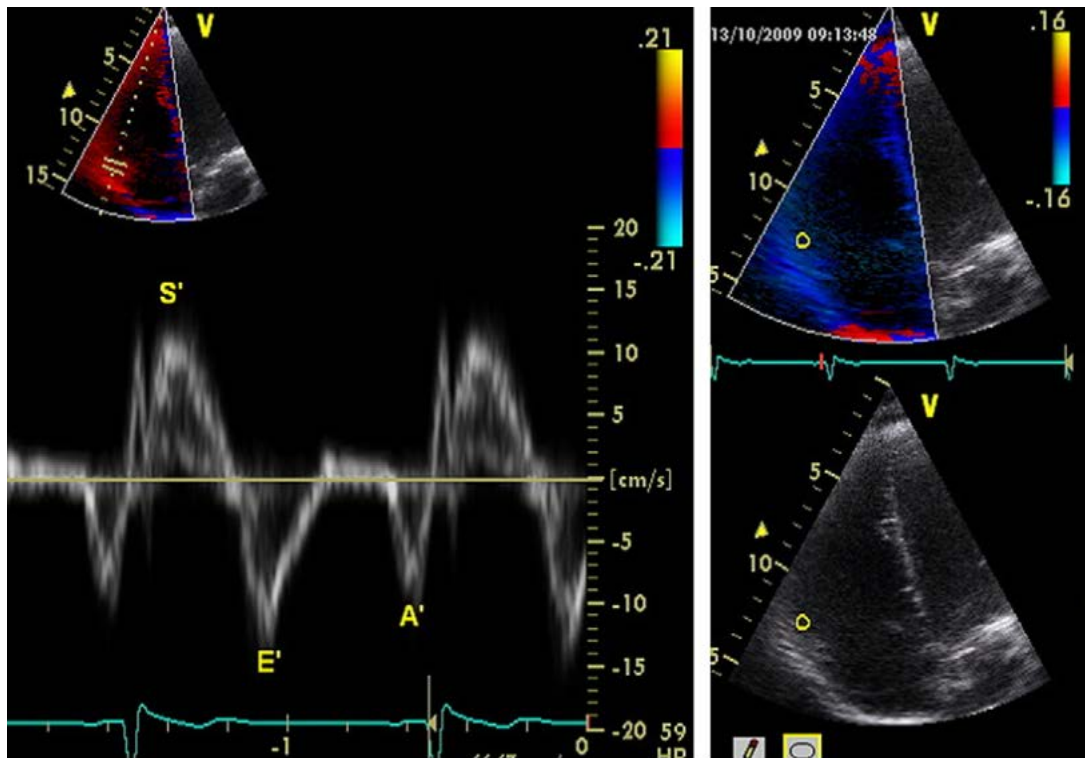


Image 5 : Pic de l'onde S en DTI

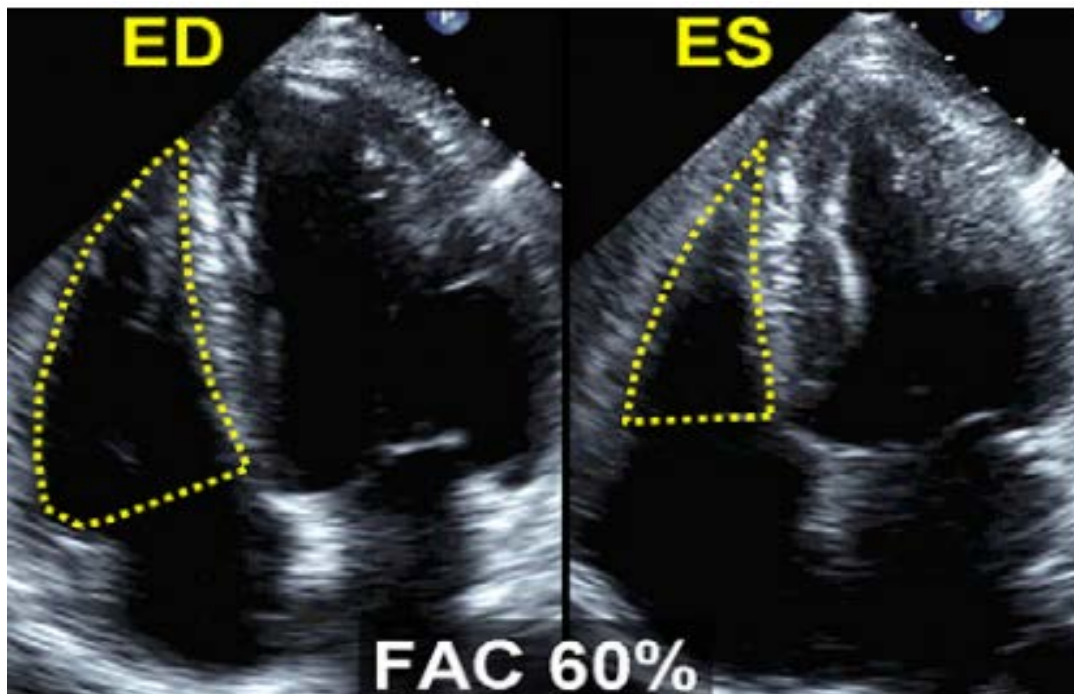


Image 6 : Mesure de la fraction de raccourcissement VD, ici normale à 60%
 $FAC : FRS$

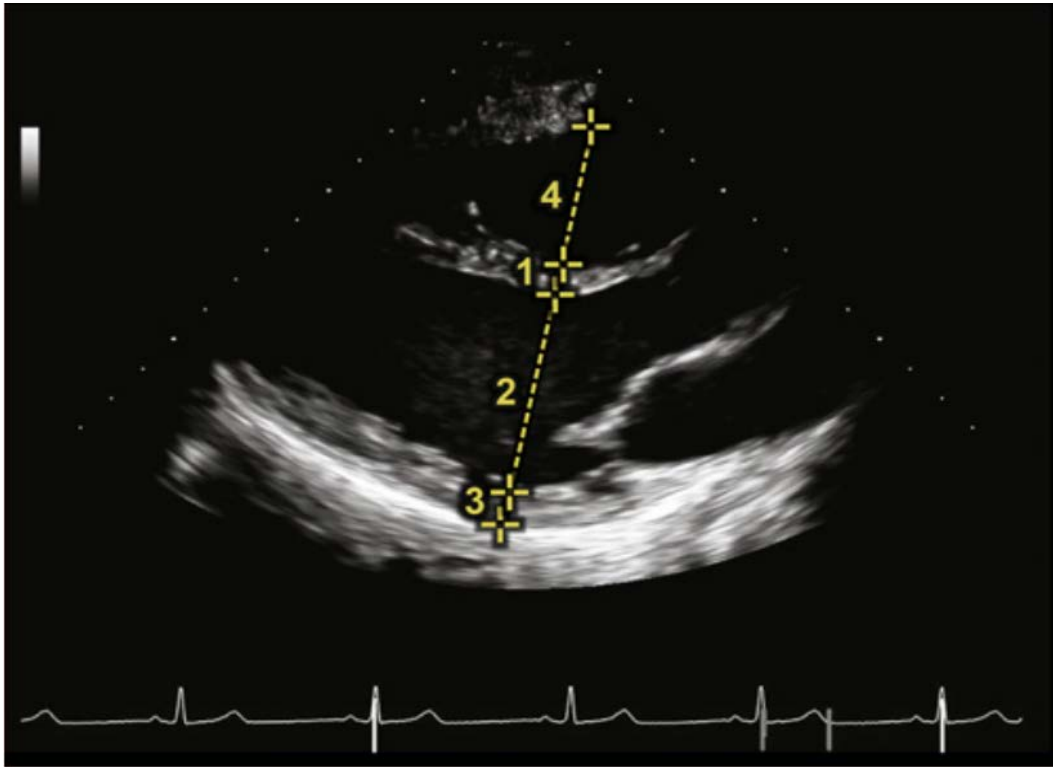


Image 7a : Mesure du diamètre VD en coupe parasternale grand axe

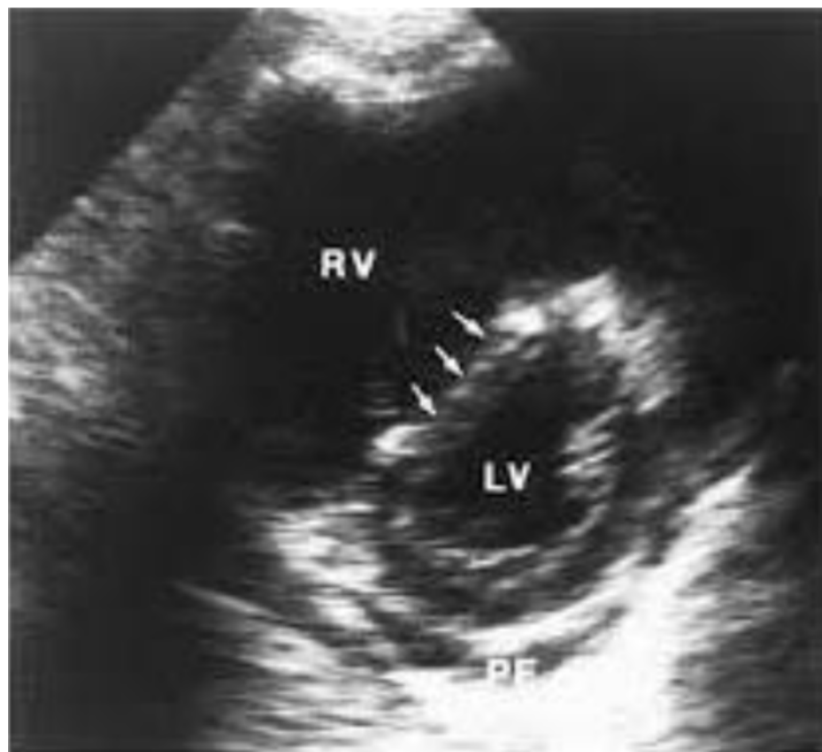


Image 7b : Dilatation du VD et aplatissement du septum interventriculaire (flèches) et coupe parasternale petit axe
RV : Ventricule droit, LV : Ventricule gauche

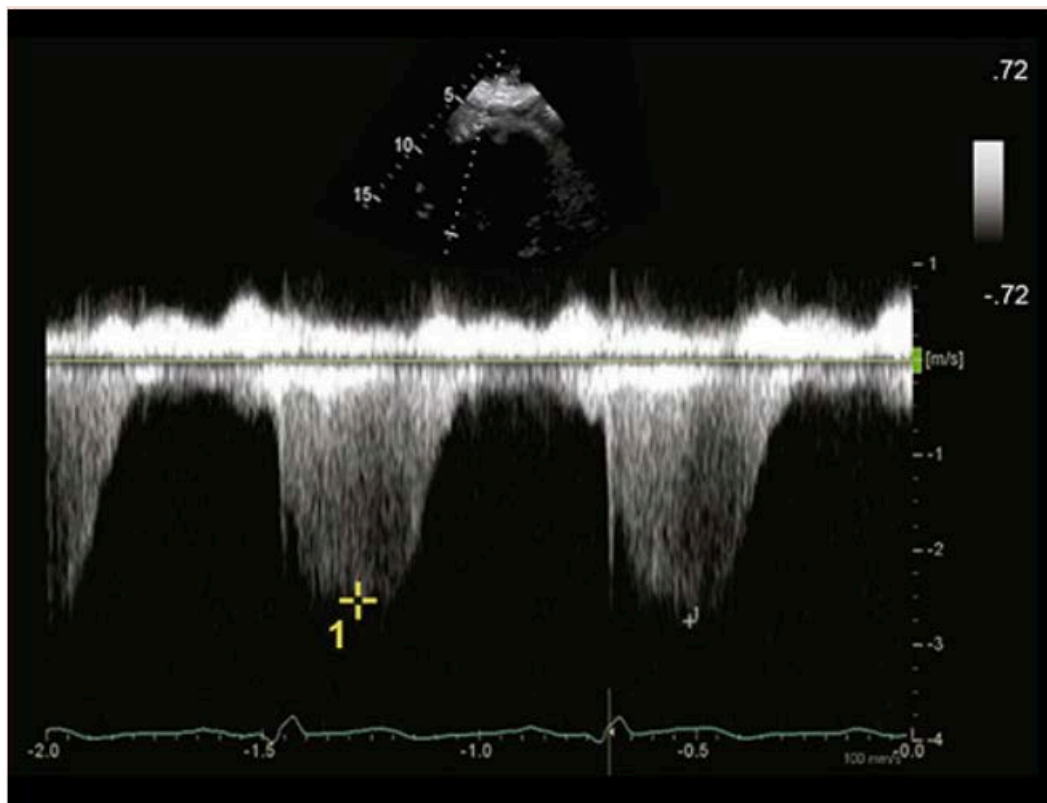


Image 8 : Mesure de la Vmax de l'IT en coupe apicale 4 cavités

Variable	Unit	Abnormal
Chamber dimensions		
RV basal diameter	cm	>4.2
RV subcostal wall thickness	cm	>0.5
RVOT PSAX distal diameter	cm	>2.7
RVOT PLAX proximal diameter	cm	>3.3
RA major dimension	cm	>5.3
RA minor dimension	cm	>4.4
RA end-systolic area	cm ²	>18
Systolic function		
TAPSE	cm	<1.6
Pulsed Doppler peak velocity at the annulus	cm/s	<10
Pulsed Doppler MPI	—	>0.40
Tissue Doppler MPI	—	>0.55
FAC (%)	%	<35

Tableau 5 : Valeurs pathologiques des paramètres du ventricule droit
FAC : Fraction raccourcissement systolique, MPI : Index de performance myocardique, PLAX : Parasternale grand axe, PSAX : Parasternale petit axe, RV : VD, RVOT : Chambre de chasse ventriculaire droite

- La fonction diastolique VG

La définition de la dysfonction diastolique a été simplifiée dans les recommandations de 2016 (39). Son analyse repose sur l'évaluation de 5 paramètres simples d'utilisation :

- o La mesure de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspide (Vmax de l'IT), pathologique lorsqu'elle dépasse 2,8 m/s. Celle-ci s'obtient en s'alignant sur le flux de la fuite tricuspide en mode doppler continu en coupe apicale 4 cavités. Elle permet une estimation de la valeur du gradient de pression entre l'oreillette droite et le VD auquel l'ajout de la

pression dans l'oreillette droite (POD) permet d'apprécier la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs). En effet, en l'absence de pathologie pulmonaire, il existe une corrélation entre une augmentation de la PAPs et une élévation de la pression dans les cavités gauches (39) (image 8).

- Le volume de l'OG, qui se mesure en télésystole ventriculaire sur les coupes apicales 4 et 2 cavités en traçant les contours de l'endocarde des 2 côtés de l'anneau mitral (image 9) (60). Une valeur supérieure à 34 mL/m² est considérée comme pathologique (39).
- L'analyse du flux mitral, qui s'obtient en coupe apicale 4 cavités en doppler pulsé en s'alignant sur le flux mitral antérograde et en positionnant le curseur en regard du bord libre des 2 feuillets mitraux lors de la diastole ventriculaire. On obtient un premier pic, l'onde E, qui correspond à l'onde protodiastolique de remplissage rapide liée au gradient de pression entre l'OG et le VG durant la phase de relaxation isovolumique du VG. Il est donc sensible aux altérations de la relaxation du VG et à la pression dans l'OG et décroît avec l'âge. Le deuxième pic, l'onde A télédiastolique, correspondant à la contraction de l'OG. Il est sensible à la compliance du VG et à la fonction contractile de l'OG. Le rapport de l'onde E sur A permet de définir les différents modèles de remplissage : normal (image 10a), trouble de la relaxation (image 11), pseudo normal (image 12) et restrictif (image 13) (39).

- L'analyse en doppler tissulaire de la partie médiale et latérale de l'anneau mitral, qui permet de mesurer la vitesse du mouvement longitudinal de l'anneau en positionnant le curseur sur sa partie médiale puis latérale, perpendiculairement au plan de l'anneau. L'onde e' correspond à la première onde négative protodiastolique (image 9b). Elle est sensible à la relaxation du VG et aux pressions de remplissage. Elle est peu affectée par un trouble de la relaxation et est moins dépendante des conditions de charge que les paramètres en doppler pulsé. Elle est considérée comme pathologique lorsque sa valeur est inférieure à 10 cm/s en latéral et à 7 cm/s en septal (39).
- Le rapport E/e' permet de corriger l'impact de la relaxation du VG sur l'onde E et permet d'en estimer les pressions de remplissage. Une valeur supérieure à 14 est considérée comme pathologique (39).

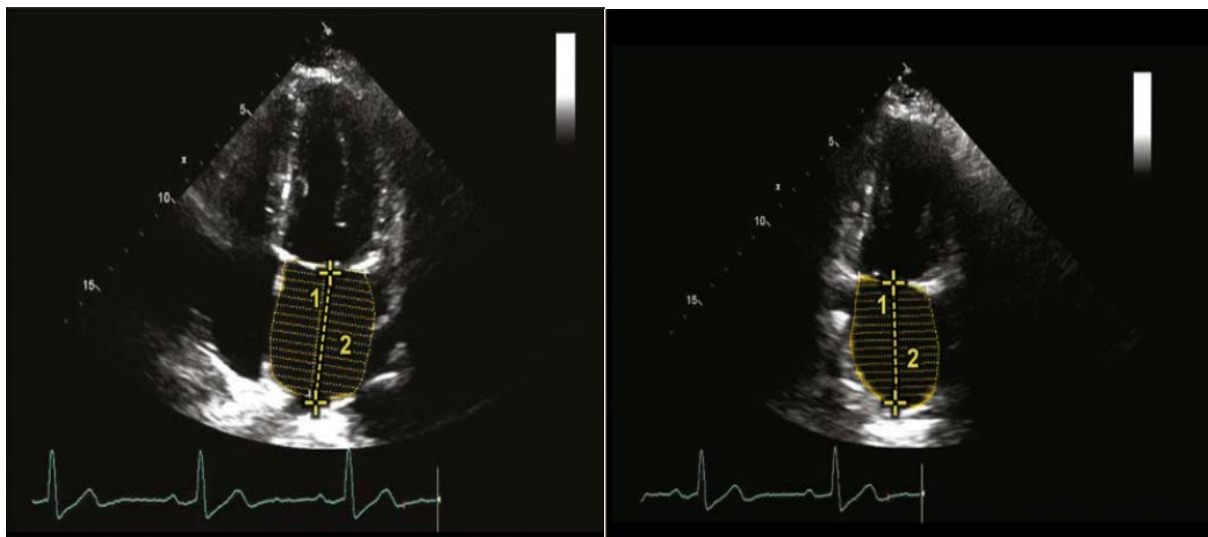


Image 9 : Mesure du diamètre OG en coupe apicale 4 cavités (a) et 2 cavités (b)

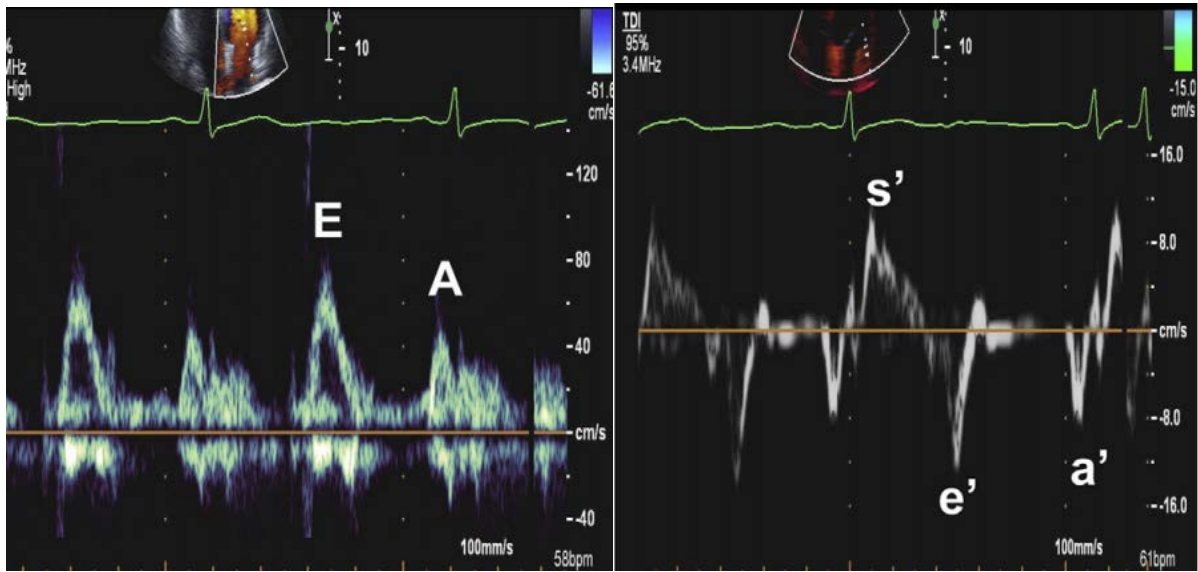


Image 10a : Flux mitral normal en doppler pulsé, b : Flux mitral normal en DTI

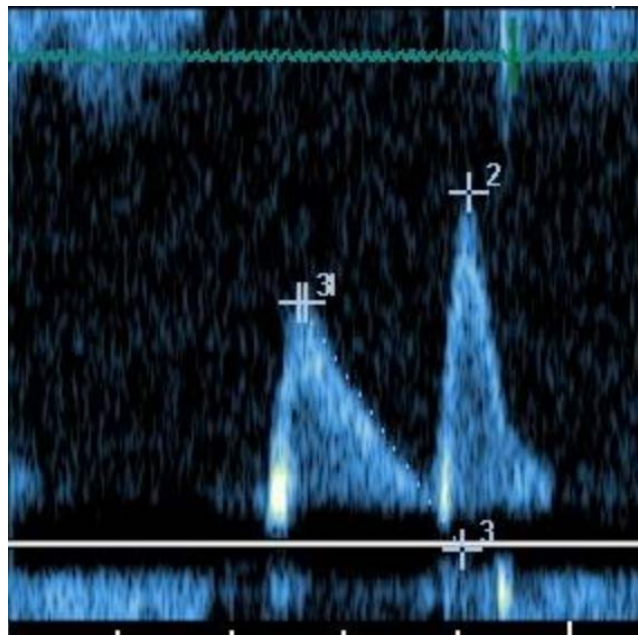


Image 11 : Flux mitral type trouble de la relaxation

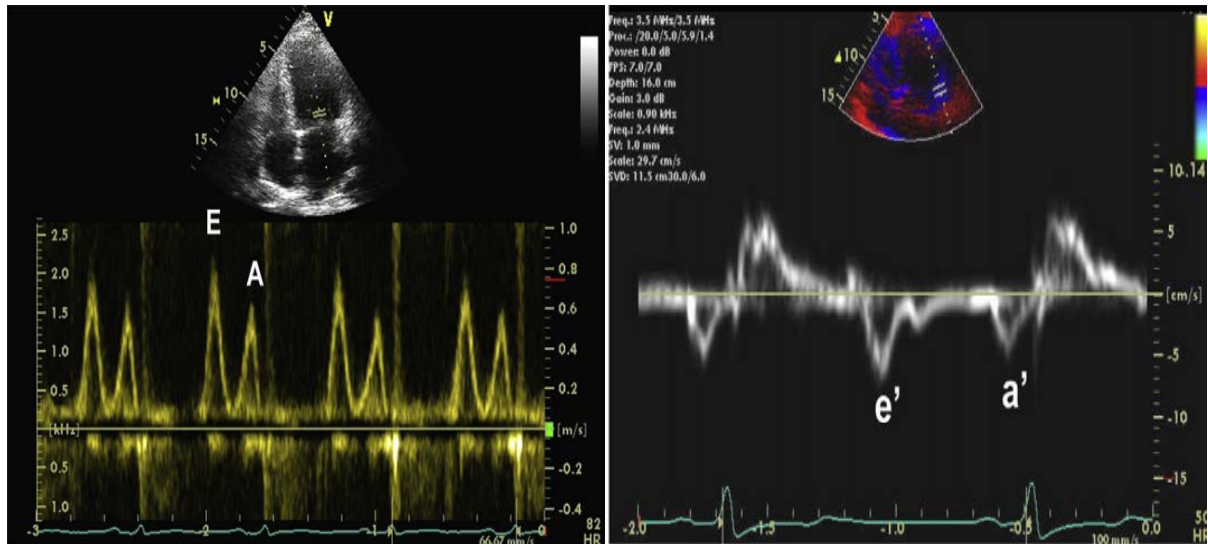


Image 12 : Flux mitral type pseudo normal (onde e' latéral < 10 cm/s)

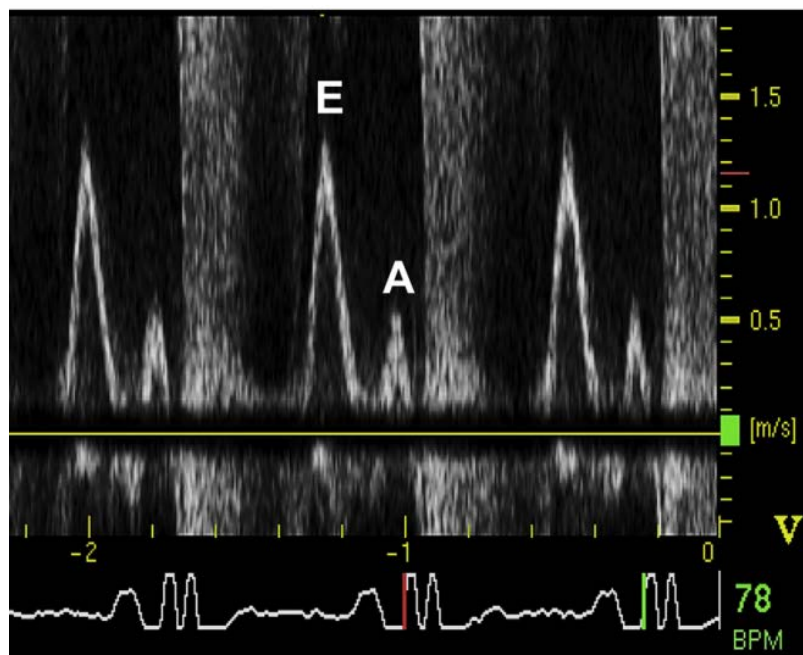


Image 13 : Flux mitral type restrictif

- La pression artérielle pulmonaire

Le dépistage précoce de l'HTP est un élément clé de la prise en charge car c'est la première cause de décès dans la sclérodémie. Il existe un réel intérêt à une évaluation périodique multiparamétrique en intégrant l'ETT, le dosage des biomarqueurs et l'examen clinique. En effet, le diagnostic précoce permet une amélioration de la survie

(59) et, en l'absence de bilan régulier, le diagnostic de l'HTP se fait souvent au stade avancé de la symptomatologie et de l'atteinte hémodynamique (55).

L'ETT permet de définir une probabilité d'HTP et de s'orienter, ou non, vers la réalisation d'une évaluation hémodynamique invasive. Plusieurs paramètres sont analysés, notamment l'estimation de la PAPs qui est basée sur la mesure de la Vmax de l'IT associée à l'estimation de la POD par l'analyse du diamètre de la veine cave inférieure et sa variation inspiratoire.

Cette estimation de la PAPs peut être mise en défaut par une échogénicité insuffisante, l'absence d'IT (chez 15% de la population générale) (55) et une insuffisance tricuspидienne massive. Elle est donc insuffisante, seule, et d'autres paramètres ETT doivent être analysés afin d'obtenir une probabilité d'HTP. Parmi ces signes indirects en faveur d'une HTP, on retrouve une dilatation du VD, un aplatissement du septum interventriculaire en systole et un temps d'accélération du flux pulmonaire court (< 90-100 ms) en doppler pulsé sur la valve pulmonaire (tableau 6) (52).

L'addition de la Vmax IT et des arguments indirects permet d'obtenir une probabilité échocardiographique d'HTP chez des patients symptomatiques (tableau 7), qui, en association avec les données cliniques, biologiques et des différents examens paracliniques, guidera le suivi vers la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit ou vers un suivi ETT simple (tableau 8) (52).

A: The ventricles^a	B: Pulmonary artery^a	C: Inferior vena cava and right atrium^a
Right ventricle/ left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
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
	PA diameter >25 mm.	

Tableau 6 : Signes ETT indirect d'HTP

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs'^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Tableau 7 : Probabilité d'HTP en ETT chez les patients symptomatiques
PH : HTP

Echocardiographic probability of PH	Without risk factors or associated condition for PAH or CTEPH ^d	Class ^a	Level ^b	With risk factors or associated conditions for PAH or CTEPH ^c	Class ^a	Level ^b
Low	Alternative diagnosis should be considered	IIa	C	Echo follow-up should be considered	IIa	C
Intermediate	Alternative diagnosis, echo follow-up, should be considered	IIa	C	Further assessment of PH including RHC should be considered ^e	IIa	B
	Further investigation of PH may be considered ^e	IIb				
High	Further investigation of PH (including RHC ^e) is recommended	I	C	Further investigation of PH ^e including RHC is recommended	I	C

Tableau 8 : Stratégies diagnostiques selon la probabilité ETT d'HTP chez des patients symptomatiques avec ou sans facteurs de risque d'HTAP ou d'HTP d'origine thrombo-embolique chronique

CTEPH : Hypertension pulmonaire d'origine thrombo-embolique chronique, RHC : Cathétérisme cardiaque droit

Un autre algorithme, l'algorithme DETECT, a été développé afin d'obtenir un diagnostic précoce chez des patients estimés à haut risque, c'est-à-dire, ici, une durée d'évolution de la sclérodémie supérieure à 3 ans et une DLCO < 60% (57).

Cet algorithme utilise une stratégie en 2 étapes, dont la première utilise des critères cliniques, biologiques, électrocardiographiques et des critères d'exploration fonctionnelle respiratoire, afin de déterminer l'intérêt d'une évaluation ETT. La seconde étape consiste en l'analyse de 2 critères ETT utilisés (Vmax de l'IT et surface de l'oreillette droite). Selon les résultats, le patient sera adressé, ou non, pour la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit (figure 4) (57).

Cet algorithme possède une sensibilité de 96% et une spécificité de 48% avec un taux de réalisation de cathétérisme cardiaque droit de 62%.

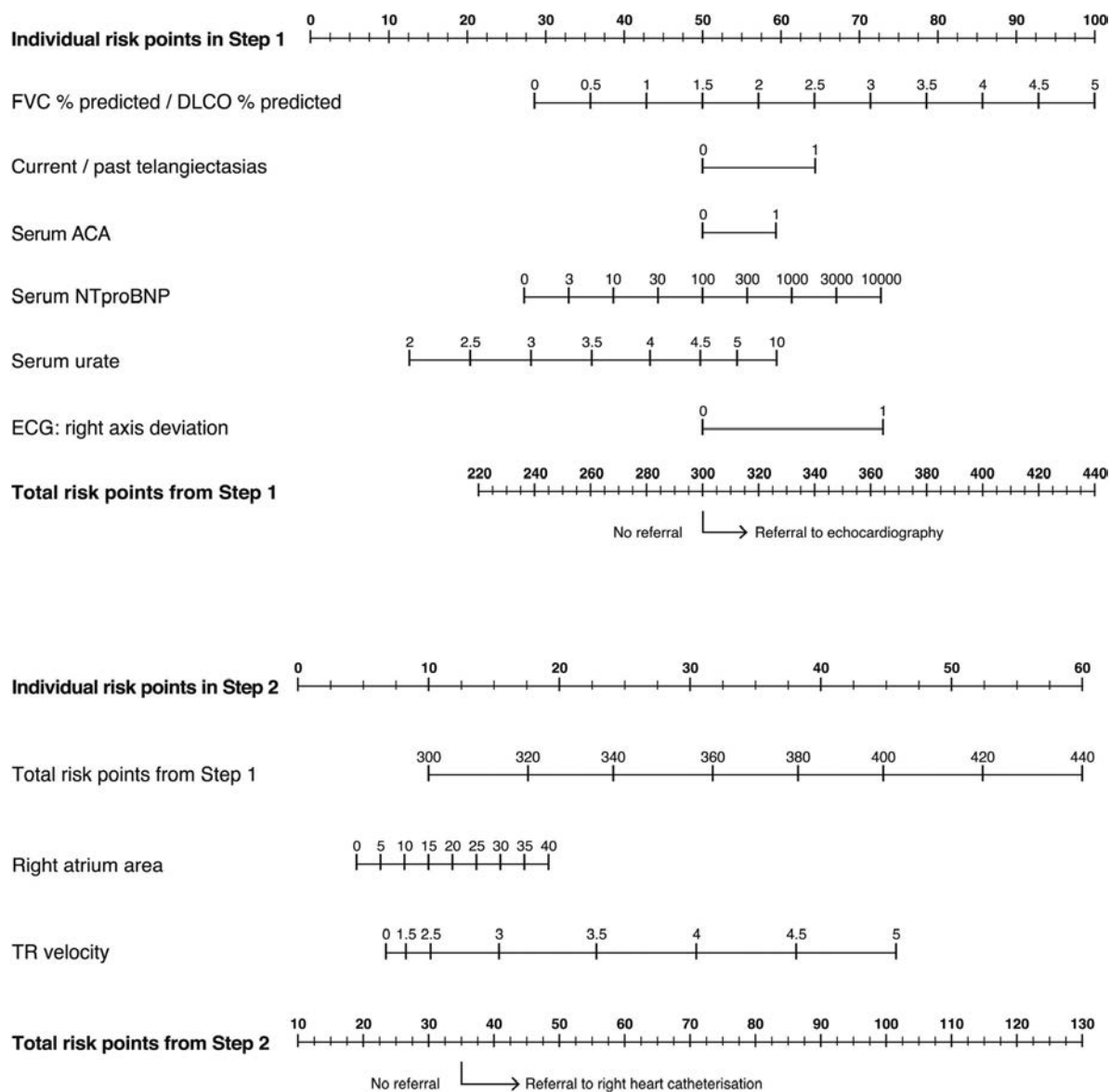


Figure 4 : Algorithme DETECT, *FVC : Capacité vitale forcée*

b. Apport du strain

Le strain 2D, ou le « *speckle tracking* », permet d’analyser le mouvement myocardique par suivi du déplacement des marqueurs acoustiques naturels situés dans le myocarde (les « *speckles* ») durant le cycle cardiaque. Cela permet de décrire les mécanismes de raccourcissement, d’épaississement et d’allongement des fibres myocardiques. Son résultat s’exprime en pourcentage de déformation par rapport à l’image initiale.

Les valeurs normales sont rapportées dans les tableaux 9 et 10 (62,63).

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 9 : Valeurs normales du strain longitudinal ventriculaire droit selon l'âge et le sexe (62)

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.							

Tableau 10 : Valeurs du strain VD et du septum VG chez des volontaires sains (63)

Plusieurs études, réalisées chez des patients suivis pour sclérodémie, retrouvaient une altération du strain VG et de la paroi libre du VD en comparaison avec des sujets sains, alors que la FEVG et la fonction VD étaient considérées comme normale (64–66) et que la PAPs n'était pas augmentée (67,68). Il existe une corrélation entre l'altération du strain, notamment en regard de la paroi libre du VD et du septum interventriculaire, avec la quantification de la fibrose myocardique en IRM (69). On retrouve préférentiellement une atteinte sous endocardique dans la sclérodémie, là où se trouvent les fibres responsables de la contraction longitudinale, pouvant expliquer cette atteinte du strain (70).

Le strain 2D a déjà montré son intérêt pour dépister une dysfonction VG précoce ainsi que pour prédire les événements cardiovasculaires dans la population générale (71) mais également chez les patients suivis pour sclérodémie (72). Le strain VD a, par la

même, montré une efficacité supérieure aux paramètres ETT conventionnels pour détecter une dysfonction VD (73).

Il présente un intérêt clinique car son altération, chez les patients atteints de sclérodermie, est corrélée à la détérioration des capacités fonctionnelles en épreuve d'effort métabolique (74).

L'altération du strain VD pourrait, également, prédire une HTP débutante (38,75).

Cette technique permettrait de dépister les atteintes fibrosantes infra cliniques apparaissant au stade précoce de la maladie, là où les paramètres ETT « standards » sont pris en défaut (65,76). L'altération du strain pourrait correspondre à une atteinte fibrosante non seulement myocardique, mais également systémique, comme dans l'étude menée par Van Wijngaarden et al., où l'altération du strain au cours du suivi était corrélée à la présence de fibrose pulmonaire, d'atteinte musculaire, d'atteinte rénale et à l'apparition d'une dysfonction diastolique (77).

c. Apport de l'IBS

L'« *integrated backscatter* » (IBS) est un outil, développé en échographie depuis les années 1980, dont l'objectif est d'évaluer, de manière non invasive, par l'étude des propriétés acoustiques du myocarde, la structure et la fibrose myocardique. Cette dernière entraîne alors une augmentation de la valeur de l'IBS par augmentation de la teneur en fibres collagènes et donc de l'impédance acoustique (78,79). L'intérêt de cet examen, facilement reproductible, est de détecter des modifications structurelles précoces (80).

Des études anatomopathologiques retrouvent une bonne corrélation entre la teneur en collagène sur les biopsies myocardiques et la valeur de l'IBS dans les cardiopathies dilatées (78,81). On retrouve, également, une corrélation entre l'élévation de l'IBS en

regard du septum, la présence d'une dysfonction diastolique et l'élévation des marqueurs sériques de fibrose chez des patients présentant un syndrome métabolique et/ou un diabète (82,83). Carluccio et al. mettaient en évidence une corrélation entre altération du strain VG et augmentation de l'IBS du septum chez les patients suivis pour *HFpEF*, confortant l'idée que l'atteinte fibrosante retrouvée en IBS était bien corrélée à une altération de la contractilité myocardique (84).

Une étude, réalisée sur 11 patients suivis pour sclérodermie, retrouvait des valeurs plus élevées de l'IBS, notamment en regard du septum et de la paroi postérieure, suggérant une atteinte fibrosante secondaire à la sclérodermie (80).

d. Étude de l'oreillette gauche

L'OG n'est pas une simple « anti-chambre » du ventricule gauche, c'est une cavité dynamique, sensible aux conditions de charge, et possédant des capacités d'étirement et de contraction. Le remodelage et la dilatation de l'OG sont un reflet de la dysfonction diastolique VG et de l'élévation chronique des pressions télédiastoliques du VG.

En effet, l'OG est exposée, durant la diastole, aux pressions régnant dans le VG, ce qui induit une augmentation de la pression en son sein et un stress pariétal (85).

Dans la sclérodermie, l'atteinte de la fonction de l'OG serait un marqueur précoce du remodelage de la matrice extracellulaire et de l'apparition de fibrose myocardique entraînant une rigidité ventriculaire et une augmentation des pressions intra cavitaires (86,87). La dilatation de l'OG durant le suivi, d'autant plus fréquente que le patient sclérodermique est atteint d'*HFpEF* (54), est désormais reconnue comme un facteur à risque de mortalité (41). Chez les patients présentant une HTP, un volume de l'OG plus élevé est en faveur d'une origine post capillaire (88).

Plusieurs études se sont intéressées spécifiquement à l'OG pour dépister des atteintes infra cliniques (87) et ont montré que son volume avait un impact pronostique dans la population générale (89,90) et était prédicteur d'évènement cardiovasculaire et de développement de fibrillation atriale (91).

B. IRM myocardique

L'IRM myocardique est un examen plus sensible que l'échocardiographie pour explorer la qualité du myocarde, notamment le ventricule droit, et pour la caractérisation tissulaire. Cependant, elle s'avère moins accessible en raison d'une moindre disponibilité, elle est moins performante que l'ETT pour analyser la fonction diastolique du myocarde et sa place dans la prise en charge de la sclérodermie est encore mal définie.

Plusieurs séquences IRM ont déjà montré, dans la sclérodermie, leur capacité à dépister une atteinte précoce de la maladie. Ce sont, notamment, les séquences T1, T1 « *mapping* », T2 et contraste qui permettent une caractérisation tissulaire précise par étude de l'inflammation et quantification de la fibrose (avec une précision jusqu'à 1 cm³), dont le taux a un impact pronostique (24,28). Cette fibrose se retrouve au niveau endomyocardique et en regard de la paroi libre du VD et du septum (20,69). L'IRM permet également de préciser les mécanismes des lésions (inflammatoire, microvasculaire) (20). Hachulla et al. ont montré que l'IRM permettait de retrouver une atteinte myocardique chez 75% des patients, contre 48% en ETT (19). Une autre étude a mis en évidence une corrélation entre taux de fibrose en IRM et altération du strain VG en ETT (69).

III. Problématique

Même si l'atteinte cardiaque dans la sclérodermie est la deuxième cause de mortalité (22), la cardiopathie secondaire à la sclérodermie est encore mal définie et les critères diagnostiques utilisés dans les études sont souvent très hétérogènes. Certains d'entre eux sont, d'ailleurs, parfois, peu pertinents, e.g. peu spécifique ou sensible (9,35). Une étude, réalisée par Clement et al., utilisait, par exemple, comme critère d'atteinte l'axe du cœur à l'ECG pour la constitution d'un score pronostique (92).

De plus, certaines anciennes études définissaient l'atteinte systolique de la maladie par une FEVG inférieure à celle d'un groupe contrôle de patients sains, même lorsque celle-ci était supérieure à 50%. Elles caractérisaient, également, la dysfonction diastolique uniquement par l'utilisation du doppler pulsé (93).

Cette hétérogénéité de définition contraste avec une définition anatomopathologique relativement homogène dans la littérature. En effet, les principales atteintes anatomopathologiques se caractérisent par une fibrose endomyocardique localisée préférentiellement au niveau du septum interventriculaire et de la paroi libre ventriculaire droite (21,27,29,31).

Il apparaît ainsi nécessaire de définir l'entité nosologique qu'est la cardiopathie secondaire à la sclérodermie et ses conséquences cliniques, ainsi que l'imputabilité de la sclérodermie chez des patients pouvant présenter des facteurs confondants (âge, hypertension artérielle (HTA), FA, diabète) (94).

Une meilleure description de cette atteinte cardiaque pourrait permettre d'améliorer le dépistage de patients restant souvent longtemps asymptomatiques (94) avec notamment une place nouvelle pour certains paramètres ETT tels que le strain ou l'IBS. En effet, actuellement, le suivi en ETT se concentre sur l'évaluation des

pressions artérielles pulmonaires, au détriment d'une potentielle altération des paramètres de fonction VG pouvant être due à la sclérodermie.

Discriminer certains sous-groupes homogènes de patients selon leur profil échocardiographique pourrait permettre d'identifier des profils évolutifs et pronostiques spécifiques.

IV. Objectif de l'étude

Le but de notre travail, s'intéressant à une population de patients souffrant de sclérodermie, a ainsi été :

- 1- D'identifier des sous-groupes de patients à travers des syndromes échocardiographiques imaginés comme relevant sur le plan du pronostic cardiovasculaire,
- 2- D'identifier et de comparer les caractéristiques des patients et des formes de sclérodermie dans ces différents syndromes échocardiographiques,
- 3- D'étudier l'évolution sur le moyen terme de ces syndromes échocardiographiques.

Matériel et Méthode :

I. Population

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique réalisée sur une cohorte de patients suivis pour sclérodémie dans le service de Médecine interne au CHU de Lille, convoqués annuellement pour réévaluation de la maladie. Le critère d'inclusion était de présenter une sclérodémie confirmée selon les critères ACR/EULAR. La période d'inclusion était comprise entre janvier 2019 et janvier 2021.

Nous avons repris le suivi clinique et échocardiographique à 1 an des patients inclus du 2 janvier au 28 juin 2019 pour un autre travail de thèse portant sur les paramètres ETT des patients suivis pour sclérodémie.

Nous avons exclu les femmes enceintes, les patients mineurs et ceux porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un défibrillateur.

Nous avons collecté plusieurs données biométriques de manière prospective au moment de l'évaluation annuelle : âge, sexe, taille, poids, indice de masse corporelle (IMC), pression artérielle (PA) et fréquence cardiaque (FC).

Les différents symptômes et les scores de qualité de vie ont, également, été décrits.

Les antécédents cardiovasculaires (HTA, FA, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), embolie pulmonaire (EP), thrombose veineuse profonde (TVP)), la présence d'un tabagisme et l'antécédent de diabète ont été recueillis au sein de la base de données, actualisée de manière annuelle, du service de Médecine interne.

Nous avons également collecté les données concernant le suivi de la sclérodémie (type, durée d'évolution de la maladie, présence d'une HTP, atteinte d'organe, extension et sévérité de l'atteinte cutanée, traitements spécifiques), ainsi que les données biologiques et paracliniques.

II. Sous-population

Nous avons divisé la population en 4 sous-populations selon les données ETT initiales

:

- Groupe « *HFrEF* » : défini par une dysfonction systolique diagnostiquée par une FEVG < 50%, qui s'associe à une dysfonction diastolique VG, d'une OG dilatée et éventuellement d'une HTP post-capillaire.
- Groupe « *HFpEF* » : défini par une dilatation de l'OG, c'est-à-dire un volume de l'OG indexé > 34 mL/m², reflet d'une élévation chronique des pressions de remplissage du VG, malgré une FEVG normale. À ceci peut éventuellement s'ajouter une HTP post-capillaire.
- Groupe « HTP pré-capillaire » : défini par une Vmax de l'IT > 2,8 m/s témoin d'une HTP malgré une FEVG normale et une OG non dilatée.
- Groupe « ETT normale »

III. Echographie transthoracique

L'ETT était réalisée au lit du patient, dans le service de Médecine interne, au cours de leur hospitalisation ambulatoire. Un appareil de la marque *General Electric* VIVID S70 était utilisé.

Au cours de celle-ci, les paramètres échocardiographiques étaient mesurés selon les recommandations de bonne pratique éditées en 2019 par l'Association Américaine d'Echocardiographie (ASE) (60).

Les images et boucles sur 3 cycles cardiaques consécutifs étaient ensuite enregistrées sur le logiciel ECHOPAC, version 2.2, *GE Vingmed Ultrasound*.

Sur ce logiciel était réalisé le post traitement, avec analyse du strain de la paroi libre du VD et du septum interventriculaire, sur les boucles de la coupe apicale 4 cavités, avec une cadence image à 56 par seconde. On traçait les contours de l'endocarde manuellement et puis on réglait une zone d'intérêt selon le traçage. De cette façon, on obtenait le pic systolique du strain ainsi que la valeur du strain basal, médian et apical, moyennée pour générer une valeur de strain global. La même technique était effectuée pour obtenir le strain septal. Nous avons utilisé la valeur absolue du strain, une dysfonction contractile se caractérisant par une valeur numérique basse.

Nous avons considéré que le strain de la paroi libre du VD était un marqueur révélateur de la qualité de sa contractilité, et celui du septum interventriculaire un reflet de fonction du VG.

Nous avons utilisé une valeur de strain pathologique par une valeur absolue inférieure à 16% pour le strain du septum du VG et à 19% pour le strain de la paroi libre du VD. L'analyse de l'IBS se faisait sur les boucles parasternales grand axe en télédiastole. Les points d'intérêt étaient placés à différents points du myocarde afin d'obtenir l'échodensité de ce dernier sur chaque paroi.

Pour cette étude, nous avons décidé d'analyser le septum interventriculaire calibré sur la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG). On obtenait ainsi une valeur positive, qui était d'autant plus élevée que la paroi étudiée avait une échodensité élevée.

Toutes ces analyses étaient réalisées pour toutes les ETT effectuées depuis 2019.

Dans chaque sous-groupe, nous avons analysé l'évolution sur les 3 ETT successives de 6 paramètres : le rapport E/E', le volume de l'OG, la Vmax de l'IT, le strain du septum VG, le strain de la paroi libre du VD et l'IBS du septum calibré sur la CCVG.

IV. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient données en moyenne et écart-type, les variables qualitatives en nombres et pourcentages. Pour les comparaisons entre les groupes, nous avons réalisé un test d'ANOVA. Pour les variables qualitatives, nous avons réalisé un test de Chi-2 et, pour les variables quantitatives, un test de Student.

Pour analyser l'évolution de certains paramètres ETT, un test non paramétrique de Kruskal Wallis était utilisé ainsi qu'un test de student apparié.

Résultats

I. Population incluse

Notre population comprenait les 143 patients déjà inclus ainsi que 4 nouveaux patients présentant les critères d'inclusion. En raison de la pandémie à SARS Cov 2, les données ETT de suivi à 1 an ont été recueillies pour seulement 92 patients (63%).

II. Population générale

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 11, celles de la sclérodémie le sont dans le tableau 12 et les données ETT dans le tableau 13.

Dans la population totale, l'âge moyen était de 59,6 +/- 12,8 ans. On retrouvait une majorité de femme (82%). Vingt-six pourcent présentait une HTA et 4% un diabète. On retrouvait peu d'antécédant cardiovasculaire avec 7% de prévalence de FA et 4,1% d'AOMI, 2% de patients avec antécédent d'IDM, 3% d'EP, 1,4% d'AVC.

Au niveau des symptômes, 41% des patients présentaient une dyspnée de stade I de la NYHA et 10% une dyspnée de stade IV, avec donc 60% de patients symptomatique avec une dyspnée stade II de la NYHA.

Sur les données de sclérodémie, on retrouvait une majorité de forme cutanée limitée (65% contre 22% de forme diffuse), avec une durée moyenne d'évolution de la maladie de 12,8 +/- 9 ans. Le score de Rodnan modifié était de 5,8 +/- 7. Trente-huit pourcent étaient atteints d'une PID et 13% suivis pour une HTAP confirmée en cathétérisme cardiaque droit, 1,4% avaient déjà présenté une crise rénale sclérodermique et 81% présentaient une atteinte œsophagienne. On retrouvait un syndrome de chevauchement avec une autre maladie auto-immune chez 39% des patients, avec une prédominance de syndrome de Gougerot Sjögren associé (23%).

Concernant les données ETT, la FEVG moyenne était de 65 +/- 8%, avec 3 patients ayant une FEVG < 50%, 18% des patients présentaient une élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches (PTDVG) selon les critères du JASE.

III. Sous-population par syndrome échocardiographique

La répartition des patients dans les différents groupes est représentée dans la figure 5. Le groupe « *HFrEF* » comportait 3 patients (2%), le groupe « *HFpEF* » en comprenait 47 (32%), le groupe « HTP pré-capillaire » en comprenait 25 (17%) et le groupe « ETT normale » 72 (49%).

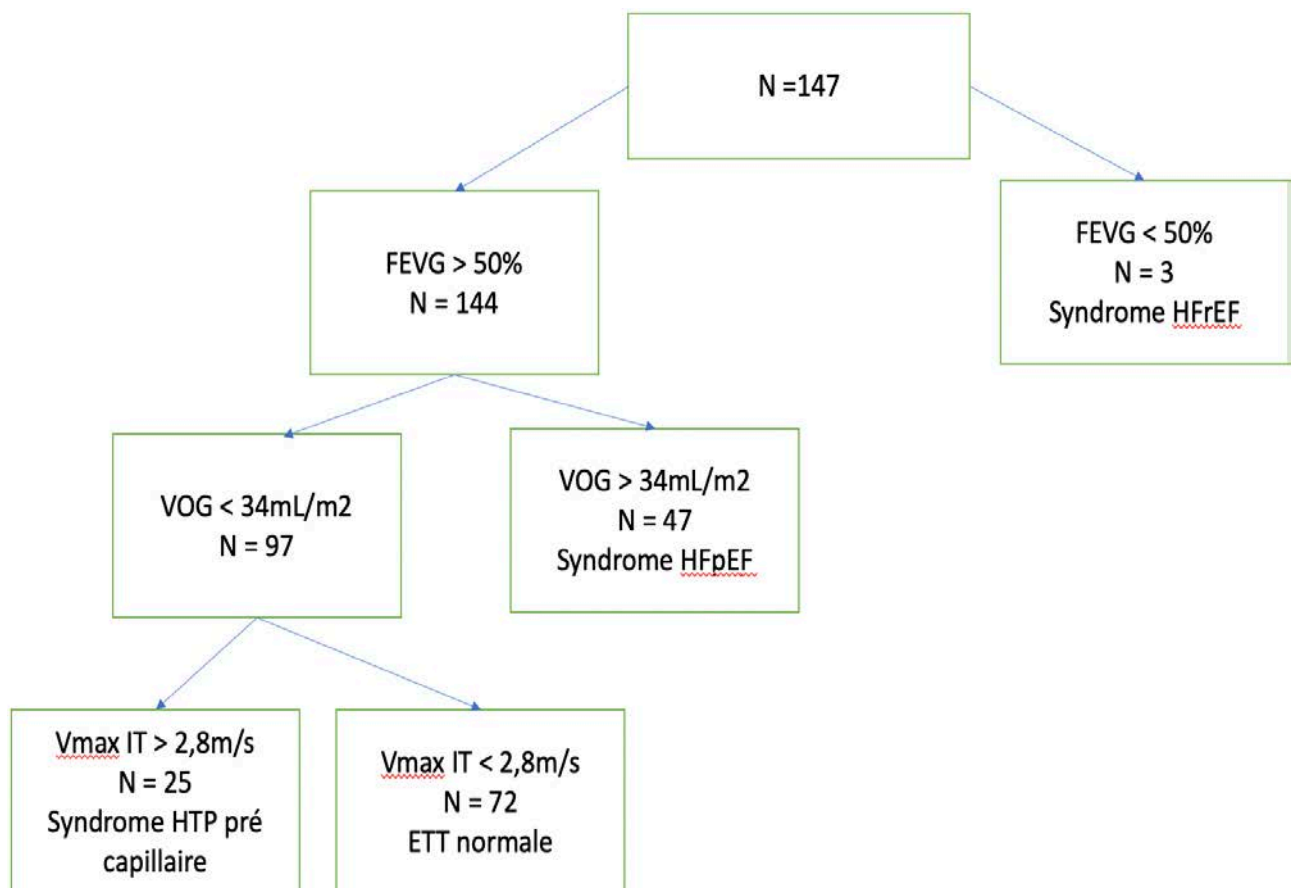


Figure 5 : Flow Chart de l'étude

1) Syndrome « HFrEF »

A. Présentation

Le patient n°1 était un homme de 57 ans, présentant un diabète de type 2 et de la FA persistante. Il présentait une sclérodermie cutanée diffuse avec Ac anti Scl-70 suivie depuis 2007. On retrouvait comme atteinte d'organe une insuffisance rénale chronique (IRC) d'origine tubulo-interstitielle sans crise rénale sclérodermique, une PID d'atteinte limitée aux bases, une œsophagite, une atteinte cutanée avancée avec un score de Rodnan de 14/51 et un antécédent d'ulcères digitaux. Le patient ne présentait pas d'HTAP.

Il était suivi pour une cardiomyopathie dilatée (CMD) depuis 2011. Le bilan étiologique réalisé comprenait une IRM myocardique qui mettait en évidence une fibrose limitée inféro-septale sans atteinte VD et une coronarographie qui ne retrouvait pas d'atteinte coronarienne pouvant expliquer la dysfonction VG.

L'étiologie n'avait pas été formellement rattachée à la sclérodermie, avec comme facteur confondant un traitement par CYCLOPHOSPHAMIDE en 2007.

L'ETT initiale retrouvait une FEVG à 41% avec un VG dilaté à 108 mL/m², une OG dilatée à 43 mL/m², l'absence d'atteinte VD (diamètre VD à 27 mm, TAPSE à 28 mm, onde S à 10 cm/s) et une Vmax de l'IT à 2,5 m/s. Le strain n'était pas réalisable et l'IBS du septum calibré sur la CCVG était à 17,4 dB. Le taux de Nt proBNP était de 504 ng/L.

Le patient n°2 était un homme de 71 ans, suivi pour une sclérodermie cutanée limitée depuis 2013 avec sérologie négative. La sclérodermie évoluait dans un contexte de syndrome de chevauchement avec un lupus cutané diagnostiqué en 1985. Le score de Rodnan était à 7/51, il n'y avait pas d'ulcères digitaux ni d'atteinte d'organe.

Le patient était suivi sur le plan cardiologique pour des troubles conductifs à type de bloc atrio-ventriculaire complet en 2008, implanté d'un stimulateur cardiaque double chambre, sans bilan réalisé et donc sans preuve de l'imputabilité du lupus ou de la sclérodermie. Le patient était également suivi pour une CMD primitive avec une FEVG à 40%, sans IRM myocardique réalisée et avec une coronarographie sans particularité. À l'ETT à l'inclusion, en rythme électro entraîné, la FEVG était à 39%, le VTDVG à 76 mL/m², le volume de l'OG indexé à 54 mL/m² en l'absence d'atteinte VD (diamètre VD à 33 mm, TAPSE à 29 mm, onde S à 10 cm/s). Le strain de la paroi libre du VD était à -26 %, le strain septal VG à -20,7 % et l'IBS du septum calibré sur la CCVG à 7,1 dB. Le taux de Nt proBNP était à 334 ng/L.

Le patient n°3 était un homme de 63 ans, suivi pour une sclérodermie cutanée diffuse diagnostiquée en 2016 avec sérologie négative. Le score de Rodnan était à 18/51, il n'y avait pas d'atteinte d'organe, pas d'ulcères digitaux. Il était suivi en cardiologie pour une CMD diagnostiquée en 2013, sans IRM myocardique réalisée et avec une coronarographie ne retrouvant pas d'atteinte coronarienne pouvant expliquer la dysfonction VG. Il avait été implanté d'un défibrillateur en prévention primaire. Cette CMD évoluait dans un contexte de diabète, d'exogénose chronique compliquée d'une pancréatite chronique calcifiante et d'une AOMI de stade II. L'étiologie de la CMD était rattachée à une atteinte myocardique de la sclérodermie sans preuve formelle.

À l'ETT à l'inclusion, la FEVG était à 34%, le VTDVG 100 mL/m², l'OG était dilatée à 53 mL/m². On notait une atteinte VD avec un DTDVD à 31 mm, un TAPSE à 13 mm et une onde S à 8 cm/s. Le strain de la paroi libre du VD était de -10%, le strain du septum VG de -6% et l'IBS du septum calibré sur la CCVG était à 19,1 dB. Le taux de Nt proBNP était à 1389 ng/L

B. Évolution des patients de la population syndrome « HFrEF »

Le patient n°1 présentait une stabilité des paramètres ETT, sans variation significative de l'IBS septum calibré sur la CCVG.

Le patient n°2 présentait, lui, une altération de la FEVG à 39%, sans altération de la fonction VD, associée à une absence de variation du strain de la paroi libre du VD mais avec une altération du strain du septum VG qui se retrouvait à 10%. On retrouvait également une augmentation de l'IBS du septum calibré sur la CCVG à 19,7 dB.

Le patient n°3 présentait, enfin, une stabilité des paramètres ETT « standards » sans variation du strain ni de l'IBS.

Ces 3 patients n'ont pas présenté d'évènement clinique durant le suivi sur 3 ans.

2) Syndrome « HFpEF »

Cette sous-population comprenait 47 patients (32% de la population). Ce syndrome « HFpEF » était défini par un volume de l'OG > 34 mL/m² chez des patients présentant une FEVG normale. La population était significativement plus âgée dans ce sous-groupe que dans le groupe « ETT normale » (64,9 ans +/- 10,7 contre 55,2 ans +/- 12,3, $p < 0,001$). On retrouvait également plus d'antécédent de FA (14,9%). En revanche on ne retrouvait pas de différence significative sur la prévalence de l'HTA entre les deux groupes (23,4% contre 23,6% chez les patients avec ETT normale). Concernant les symptômes, on notait une population significativement plus symptomatique avec davantage de dyspnée de stade III et IV de la NYHA (touchant respectivement 30 et 11% des patients dans le groupe « HFpEF » contre 15 et 1% dans le groupe « ETT normale »). Le T6M était plus altéré dans ce groupe (411 +/- 121 m contre 468 +/- 108 m) sans différence significative sur les valeurs en

pourcentage de théorique avec le groupe « ETT normale » (80 +/- 22% contre 81,9 +/- 16%), témoignant fort probablement d'un effet âge sur les performances à l'effort.

Il n'y a pas de différence sur les autres symptômes. Les patients se voyaient administrer plus de traitement à visée cardiovasculaire, notamment plus de traitements bêtabloquants, diurétiques et anticoagulants.

Concernant les atteintes d'organe, on notait une DLCO significativement plus basse que dans le groupe « ETT normale » (75,9 +/- 19,9 vs 84,6 +/- 15,4 % de la théorique, $p = 0,03$), 19 patients (40%) avaient une capillaroscopie pathologique, davantage de trouble de conduction à l'ECG (défini par à l'ECG un bloc atrio ventriculaire degré 1, 2 ou 3, bloc de branche droit ou gauche, hémibloc antérieur gauche ou postérieur gauche) (35% contre 8,8%, $p = 0,001$). Le taux de Nt proBNP augmenté (défini par un taux supérieur à 150 mg/mL) était plus important dans le groupe « *HFpEF* » que dans celui « ETT normale » (respectivement de 49% contre 17,1%, $p < 0,001$), avec un taux médian de 91 (48 ; 237) pg/mL contre 88 (47 ; 230) pg/mL dans le groupe « ETT normale ».

Il y avait plus de syndrome de chevauchement avec d'autres pathologies auto-immunes (53,2% vs 31% dans le groupe « ETT normale »), notamment l'association avec un lupus érythémateux systémique (LES) chez 8,5% des patients contre 0% dans le groupe « ETT normale ». Il n'y avait pas de différence concernant le taux d'Ac.

Sur les données ETT, on retrouvait une OG plus dilatée avec un volume OG moyen de 43 +/- 8 mL/m², mais également plus de patient avec une dysfonction diastolique et une élévation des pressions de remplissage (20 patients soit 42%). On retrouvait une PAPs moyenne plus élevée que dans le groupe « ETT normale » (37 +/- 11mmHg

contre 28 +/- 6 mmHg). Les autres paramètres ETT « standards » étaient semblables à ceux de la population générale.

Le strain était analysable chez 28 patients (60% du sous-groupe).

On mettait en évidence une altération statistiquement significative du strain du septum VG à 15 +/- 4,7 % (vs 18 +/- 5,3 % dans le groupe ETT « normale »). Le strain du septum VG était altéré chez 18 patients (38%), soit 64% de ceux dont l'analyse du strain était disponible. La valeur du strain de la paroi libre du VD était semblable à celle de la population générale et était altéré chez 7 patients (15%), soit 25% de ceux dont l'analyse du strain était disponible. Il n'y avait pas de différence concernant l'IBS du septum calibré sur la CCVG.

3) Syndrome « HTP pré capillaire »

Cette sous-population comprenait 47 patients et présentait un syndrome défini par une PAPs > 2,8 m/s. On retrouvait une prévalence de sclérodémie cutanée limitée à 64%. Les caractéristiques démographiques étaient semblables à celles des autres groupes, hormis un âge moyen de 62 +/- 15 ans, significativement plus jeune que dans le groupe « HFpEF ». Dans ce groupe, les patients étaient plus symptomatiques avec 9 patients (36%) décrivant une dyspnée de stade IV de la NYHA, contre uniquement 1,4% dans le groupe « ETT normale ».

Concernant les atteintes d'organe, 14 patients (56%) étaient atteints de PID dont 8 (32%) avec une atteinte dépassant les bases (contre 31% de patients ayant une PID dans le groupe « ETT normale »). 13 patients (52%) avaient une HTAP confirmée en cathétérisme cardiaque droit (contre 0 patients dans le groupe « ETT normale » et 13% dans le groupe « HFpEF »).

Sur les données paracliniques, on retrouvait un rapport DLCO/VA plus altéré à $61 \pm 17,5\%$ et une prévalence d'Ac anti Scl 70 augmentés chez 5 patients (36%) mais sans différence significative par rapport aux autres groupes pour ce dernier paramètre. Il n'y avait pas de différence sur l'élévation du taux de Nt proBNP (44%, taux médian de 88 (47,5 ; 231) pg/mL) par rapport au groupe « *HFpEF* » ni au groupe « ETT normale » (17%, taux médian de 88 (47 ; 230) pg/mL).

En ETT, on notait une OG non dilatée, des PTDVG non augmentées, une fonction VD davantage altérée (FRS VD à 39%) et une surface de l'OD davantage dilatée ($18 \pm 6 \text{ cm}^2$). La PAPs moyennée était de $50 \pm 23 \text{ mmHg}$ (contre $28 \pm 6 \text{ mmHg}$ dans le groupe « ETT normale »). On ne retrouvait pas de différence significative sur le strain VD et le strain du septum VG. Le strain du septum VG et de la paroi libre était analysable chez uniquement 13 patients. Cinq patients (20%), soit 38% de ceux ayant un strain analysable, avaient un strain de la paroi libre du VD et du strain du septum VG pathologique. Il n'y avait pas de différence significative de l'IBS par rapport au groupe « *HFpEF* » et au groupe « ETT normale ».

4) Groupe « ETT normale »

Ce groupe comprenait 72 patients qui présentaient des paramètres ETT « standards » considérés comme normaux à l'inclusion. L'âge moyen était de 55 ± 12 ans. La durée d'évolution de la maladie était semblable aux autres groupes. On retrouvait un score de dyspnée de la NYHA plus bas avec 41 patients (57%) décrivant une dyspnée de stade I, et 43 % des patients décrivant une dyspnée supérieure ou égale au stade II de la NYHA.

Il y avait moins d'atteinte d'organe, avec notamment l'absence d'HTP et 22 patients (31%) atteints de PID mais uniquement 3 avec une atteinte dépassant les bases. L'atteinte cutanée était semblable aux autres groupes.

À l'ETT, les paramètres « standards » étaient normaux.

L'analyse du strain était réalisable chez 43 patients (59% du groupe). Le strain de la paroi libre VD était normal en ETT à 26% +/- 6,8, tout comme le strain du septum VG à 18% +/- 5,3. Chez les 43 patients pour lesquels le strain VG avait pu être analysé, la proportion d'atteinte infra clinique était moindre avec 14 patients (33%) qui avaient un strain du septum VG pathologique et 9 (21%) un strain du septum VD altéré. L'IBS septal calibré sur la CCVG était de 18 +/- 5,6 dB, sans différence avec les autres groupes.

5) Évolution des paramètres ETT

Nous avons regardé l'évolution sur 2 années du phénotype échocardiographique dans les 3 sous-groupes de patients « HFpEF », « HTP pré capillaire » et « ETT normale ». Dans le groupe « HFpEF », il n'y avait pas d'évolution significative des paramètres ETT « standard » ni du strain du septum VG, qui était pathologique chez 9 des 23 patients (39%) dont le strain était analysable.

Dans le groupe « HTP pré capillaire », six patients (24%) développaient une dilatation de l'OG à l'ETT n°3 et 4 patients (16%) une élévation des PTDVG, compatible avec l'apparition d'une « HFpEF ». Aucun ne développait de dysfonction contractile infraclinique comme diagnostiqué sur le strain VG et VD.

Dans la population « ETT normale », 16 patients (22%) présentaient une évolution de leur échocardiographie dans les 2 ans vers un phénotype pathologique : 12 patients (17%) avaient une dilatation de l'OG à l'ETT n°3, évoquant le développement d'un

syndrome « HFpEF », et 3 patients (4%) une Vmax de l'IT > 2,8 m/s sans dilatation OG contemporaine, compatible avec l'apparition d'une HTP pré capillaire. 1 patient associait dilatation de l'OG et Vmax de l'IT > 2,8m/s, évocateur d'une HTP d'origine post capillaire. On notait également une augmentation du taux d'altération du strain du septum VG, passant de 14 patients (19%) à 22 patients (31%), mais de manière non significative.

Tableau 11 : Caractéristiques de la population

* p < 0,05 entre groupe 2 et 4. # p < 0,05 entre groupe 2 et 3

AAP : Anti agrégant plaquettaire, ARA II : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

	Pop Générale N = 147	HFpEF N = 47	HTP pré- capillaire N = 25	ETT normale N = 72
Âge	59,6 (12,874)	64,9 (10,7) *	62 (15)	55 (12)
Sexe féminin	121 (82)	40 (85)	21 (84)	60 (83)
IMC	25 (5,18)	25 (4,71)	24,9 (5)	24,8 (5,5)
HTA	39 (26%)	11 (23)	19 (40)	17 (24)
Tabagisme	58 (39,5)	18 (38)	9 (36)	28 (39)
FA	11 (7)	7 (15)*	1 (4)	2 (2)
Diabète	6 (4)	2 (4)	2 (8)	1 (1,4)
TVP	14 (9,5)	18 (38)	9 (36)	28 (39)
EP	5 (3)	4 (8,5)*	1 (4)	0
IDM	3 (2)	3 (6,4)	0	0
AVC	2 (1,4)	0	1 (4)	1 (1,4)
AOMI	6 (4,1)	1 (2,1)	3 (12)	1 (1,4)
Dyspnée				
- NYHA 1	61 (41,5)	16 (34)*	3 (12)#	41 (57)
- NYHA 2	39 (26,5)	12 (25,5)*	7 (28)#	19 (26)
- NYHA 3	32 (21,8)	14 (30)*	6 (24)#	11 (15)
- NYHA 4	15 (10,2)	5 (11)*	9 (36)#	1 (1,4)
Douleur thoracique	11 (7,5)	4 (9)	3 (12)	4 (6)
Palpitations	24 (16,3)	6 (13)	8 (32)	10 (14)
Lipothymie/syncope	3 (2)	0	1 (4)	2 (3)
<u>Traitements :</u>				
- Béta bloquant	12 (8)	8 (18)*	0#	2 (3)
- IEC/ARA II	34 (23)	14 (30)	5 (20)	14 (19)
- Diurétique	19 (12,9)	7 (15)*	8 (32)	3 (4)
- Inhibiteur calcique	78 (53)	21 (47)	11 (44)	45 (63)
- AAP	37 (25)	15 (32)	8 (32)	12 (17)
- Anticoagulant	15 (10,2)	8 (17)*	5 (20)	1 (1,4)
- IPP	109 (74)	33 (70)	19 (76)	54 (75)

Tableau 12a : Données concernant la sclérodermie

* p < 0,05 entre groupe 2 et 4, # p < 0,05 entre groupe 2 et 3

	Pop Générale N = 147	HFpEF N = 47	HTP pré- capillaire N = 25	ETT normale N = 72
Formes de la sclérodermie :				
- Cutanée Limitée	96 (65,3)	35 (74)	16 (64)	44 (61)
- Cutanée Diffuse	33 (22,4)	7 (15)	5(20)	19 (26)
- Sine Scleroderma	18 (12,2)	5 (11)	4 (16)	9 (13)
Durée évolution de la SSc (année)	12,8 (9)	13,6 (8,2)	14,2 (11,2)	12 (9)
Score de Rodnan modifié	5,77 (7,162)	5 (5)	7 (8)	5,5 (7,6)
<u>Atteintes d'Organe</u>				
<u>PID :</u>				
Atteinte dépassant les bases	57 (38)	21 (44)	14 (56)	22 (31)
DLCO/VA (% théorique)	17 (12)	6 (13)	8 (32)	3 (4)
T6M (m)	77,94 (18,8)	76 (20)*	61 (17,5)#	84 (15)
T6M (% théorique)	433 (122)	410 (120)*	366 (134)	468 (108)
<u>HTAP :</u>				
PAPs ETT	78,59 (20,1)	80 (22)	66 (23)	82 (16)
	19 (13)	6 (13)	13 (52)	0
	34 (15)	37 (11)*	50 (23)#	28 (6)
<u>Atteinte cardiaque :</u>				
- Dysfonction diastolique	32 (21,8)	18 (40)*	3 (12)#	11 (15)
- FEVG < 50%	3	0	0	0
- Trouble de la conduction	32 (22)	16 (34)*	7 (28)	9 (12,5)
- Trouble du rythme	14 (9,9)	5 (11)	5 (20)	4 (5)
- Épanchement péricardique	3 (2)	2 (4,3)	0	1 (1,4)
- NT proBNP (pg/mL)	91 (48 ; 230)	91 (48 ; 237)	88 (47,5 ; 231)	88 (47 ; 230)
- Élévation NT proBNP	29 (20)	23 (49)*	11 (44)	12 (17)
<u>Atteinte rénale :</u>				
- Crise rénale	2 (1,4)	1 (2)	0	1 (1,4)
- Créatinine (mg/L)	8 (2)	8 (2)*	8 (2)	7,5 (1)
- Protéinurie pathologique	4 (3)	2 (4,3)	1 (4)	1 (4)

Tableau 12b : Données concernant la sclérodermie

* p < 0,05 entre groupe 2 et 4, # p < 0,05 entre groupe 2 et 3

CPK : Créatinine phosphokinase

	Pop Générale N = 147	HFpEF N = 47	HTP pré- capillaire N = 25	ETT normale N = 72
Œsophagienne :	119 (81)	35 (74)	19 (76)	62 (86)
Reflux gastro œsophagien (RGO)	115 (78)	35 (74)	19 (76)	58 (81)
Dysphagie	22 (15)	9 (20)	6 (24)	7 (10)
Sténose	3 (2)	0	1 (4)	2 (2,3)
<u>Atteinte cutanée</u>				
- Sclérose cutanée	117 (80)	39 (83)	20 (80)	46 (64)
- Ulcères digitaux	88 (60)	28 (60)	16 (64)	42 (58)
- Calcinose	31 (22)	14 (30)	8 (32)	9 (13)
- Télangiectasies	120 (82)	37 (79)	23 (92)	57 (79)
- Raynaud	145 (99)	47 (100)	25 (100)	72 (100)
<u>Atteinte musculo-squelettique</u>				
- Arthralgies	52 (35)	16 (34)	8 (32)	27 (38)
- Atteinte ténosynoviale	7 (5)	3 (6)	2 (8)	2 (3)
- Atteinte musculaire	27 (18,4)	3 (6,4)	4 (16)	20 (28)
- CPK	98 (116)	91 (60)	94 (79)	104 (152)
<u>Maladie auto immune associée :</u>				
- Chevauchement	57 (38,8)	25 (53)*	9 (37,5)	22 (31)
- Gougerot Sjögren	34 (23,1)	15 (32)	6 (25)	13 (18)
- LES	5 (3,4)	4 (8,5)*	0	0
- PR	4 (2,7)	2 (4,3)	1 (4,2)	1 (1,4)
<u>Examen complémentaires</u>				
- Capillaroscopie pathologique	44 (30)	19 (40)	6 (24)	18 (25)
<u>Auto anticorps :</u>				
- AAN	72 (49)	26 (55)	14 (56)	31 (43)
- Anti centromères	39 (51,3)	15 (56)	8 (57)	16 (47)
- Anti Scl-70	14 (18,4)	3 (11)	5 (36)	5 (15)
- Anti ARN polymérase III	5 (6,6)	1 (3,7)	0	4 (12)

Tableau 13 : Paramètres ETT

* p < 0,05 entre groupe 2 et 4, # p < 0,05 entre groupe 2 et 3 ; X = valeur non disponible

	Pop Générale N = 147	HFrEF N = 3	HFpEF N = 47	HTP pré- capillaire N = 25	ETT normale N = 72
Paramètres VG					
- VTDVG indexé (mL/m ²)	55 (11)	110/76/100	62 (11)	52 (12)	56 (8)
- FEVG	65 (8)	40/39/34	65 (7)*	69 (7)	64 (6)
- Vol OG indexé (mL/m ²)	32 (10,1)	43/54/53	43 (8)*	27 (7)#	27 (5)
- E/A normal	75 (51)		19 (44) *	14 (64)	49 (68)
- E/A trouble de la relaxation	37 (25)		16 (35)*	8 (36)	18 (22)
- E/A pseudo normal	12 (8)		9 (19)*	0	3 (4)
- E/A restrictif	0		1 (2)*	0	0
- E/e'	7,8 (2,5)		9 (2)*	10 (7)	7 (3)
Élévations des PTDVG	26 (18)	1/1/1	20 (42)*	3 (12)#	0
Paramètres VD					
- Diamètre VD	28 (4)	27/34/31	31 (3)	30 (2,8)	25 (2,6)
- TAPSE	23 (4)	28/29/13	24 (4,6)	23 (2,1)	24 (4,4)
- Onde S	13 (13)	9/10/8	12 (2,9)	13 (1,6)	13 (3)
- FRS VD (%)	48 (11)	39/45/32	49 (4)	39 (10)#	50 (4,7)
- Surface OD (cm ²)	16 (5)	19/18/24	15 (4,5)*	18 (6)	13 (2,6)
- Vmax IT (m/s)	2,6 (0,5)	2,5/2,8/2,8	2,7 (0,46)*	3,3 (1)#	2,4 (0,2)
- PAPs (mmHg)	34 (11)	30/35/35	37 (11,5)*	50 (23)#	27 (6)
Paramètres Strain					
- VD	24 (7)	x/26/10	24 (6)	20 (6,5)	26 (6,8)
- Septum	17 (5)	x/10/7	15 (4,7)*	16,5 (5)	18 (5,3)
- Altération strain septum	40 (27)		18 (38)*	5 (20)	14 (19)
VG					
- Altération strain PLVD	21 (14)		7 (15)	5 (20)	9 (13)
Integrated back scatter					
IBS septum CCVG	17,9 (5,8)	17/7/19	18,7 (6)	17 (6)	18 (5,6)

Discussion

I. Synthèse des Résultats

1) Population générale

Notre cohorte, comprenant 147 patients, était conséquente compte tenu de la rareté de la sclérodermie.

En cohérence avec les études réalisées sur ce sujet, nous avons une prédominance féminine et un âge moyen de 60 ans.

Il existait peu d'antécédent cardiovasculaire et les traitements principalement utilisés étaient les traitements néphroprotecteurs, les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ces traitements sont utilisés pour la prise en charge des complications de la sclérodermie : atteinte rénale, vasoconstriction périphérique et atteinte œsophagienne.

Sur le plan de la symptomatologie, on retrouvait principalement la dyspnée avec 26,5% des patients ayant une dyspnée de stade II de la NYHA et 22% ayant une dyspnée de stade III de la NYHA. Quarante pourcents des patients étaient asymptomatiques. Il y avait peu d'autres symptômes cardiovasculaires.

Concernant la sclérodermie, la forme cutanée limitée était nettement majoritaire (65%), ce qui est également cohérent avec la littérature.

La durée moyenne d'évolution était de 12,8 ans avec un taux important d'atteinte d'organe, en accord avec l'évolution « naturelle » de la pathologie, même si la plupart de ces atteintes surviennent, classiquement, dans les premières années de la maladie. Le taux de PID était de 38% et celui d'HTAP, confirmé par cathétérisme cardiaque droit, était de 13%.

On retrouvait 22% de dysfonction diastolique retenue en médecine interne selon les anciennes recommandations, contre 18% avec les nouveaux paramètres avec de nombreux diagnostic « redressés ».

L'atteinte rénale était plus rare avec 1,4% de crise rénale sclérodermique, comme dans les études évaluant l'évolution des causes de mortalité et des atteintes d'organe dans la sclérodermie. Ceci est principalement dû à l'introduction des traitements néphroprotecteurs.

Un tiers des patients présentait un syndrome HFpEF, la moitié une ETT normale et 17 % une ETT évocatrice d'HTP pré capillaire. La dysfonction VG était rarissime et difficilement imputable à une complication de la sclérodermie.

2) Groupe « HFrEF »

Ce groupe comprenait 3 patients suivis pour une CMD à coronaires saines, dont l'étiologie n'a jamais été formellement attribuée à la sclérodermie. Parallèlement à la CMD, seul le patient n°1 présentait une atteinte d'organe à type d'IRC et de PID, mais la durée d'évolution de la maladie était plus longue (14 ans contre 8 et 5 ans pour les patients 2 et 3).

Comme attendu, le volume VG indexé était plus important, les PTDVG étaient augmentées et l'OG était plus dilatée. La fonction VD était également altérée chez ces 3 patients.

Comme attendu également chez des patients présentant une dysfonction VG, la valeur du strain du septum VG était altérée chez les 3 patients. En revanche celle du strain VD n'était altérée que chez le patient n°3.

3) Groupe « HFpEF »

Ce groupe était significativement plus âgé (64,9 ans). Il n'y avait pas de différence sur les atteintes cardiovasculaires hormis un taux de FA plus important (15%), pouvant être expliqué par l'âge plus avancé et la dilatation de l'OG.

Il est intéressant de noter que la durée d'évolution de la maladie était la même que dans les autres groupes (13,6 +/- 8,2 ans contre 14,2 +/- 11,2 ans dans le groupe « HTP pré capillaire » et 12 +/- 9 ans dans le groupe « ETT normale ») et qu'il n'y avait pas de différence sur la forme cutanée de la sclérodémie.

Le pourcentage de patients symptomatiques était plus important que dans les autres groupes échocardiographiques. Trente pourcents décrivaient une dyspnée de stade III de la NYHA et 11% une dyspnée de stade IV. Cette dyspnée peut être mixte avec une part cardiogénique, chez des patients présentant, par rapport au groupe « HTP pré capillaire » et « ETT normale », davantage d'élévation des pressions de remplissage VG (42%), une PAPs moyenne plus élevée (37 +/- 11 mmHg) et un taux de Nt proBNP pathologique chez 49% des patients, mais également une part pneumologique associée est possible en raison d'un rapport DLCO/VA plus faible (76% contre 84% dans le groupe « ETT normale »). Cependant, on ne retrouvait pas plus de PID de manière significative (44% contre 31% dans groupe « ETT normale »).

La dyspnée semble, également, être corrélée à une altération des capacités fonctionnelles avec un T6M plus faible que dans le groupe « ETT normale » (411 m contre 468 m), sans différence, néanmoins, sur le pourcentage de la théorique (80% contre 82%). Le calcul de la distance théorique au T6M se faisant selon le sexe, l'âge et le poids, on peut supposer que cette différence et la sensation de dyspnée plus importante s'expliquent principalement par une population significativement plus âgée dans le groupe « HFpEF ».

Ces patients avaient un nombre de traitements à visée cardiologique plus important, notamment plus de bêtabloquant, de diurétiques et d'anticoagulants oraux, probablement en lien avec une problématique cardiologique au premier plan.

Sur les données ETT, on retrouvait plusieurs arguments en faveur d'une élévation chronique des pressions de remplissage avec notamment une OG plus dilatée (43 ± 8 mL/m²) et une PAPs à 37 ± 11 mmHg évocatrice d'un taux d'HTP post capillaire plus important chez ces patients. Il n'y avait pas de différence sur les paramètres du ventricule droit. Sur les analyses de strain, on retrouvait un strain du septum VG plus altéré que dans le groupe « ETT normale » et pathologique chez 18 (38%) patients (soit 64% de ceux chez qui l'analyse du strain était disponible), pouvant faire suggérer un processus fibrosant plus important et une dysfonction systolique non détectée par les paramètres ETT « standard ». Il n'y avait pas de différence sur l'analyse de l'IBS.

4) Groupe Syndrome « HTP pré capillaire »

Les caractéristiques de la population étaient semblables à celles des autres groupes. Sur les données de sclérodémie, on ne retrouvait pas de différence concernant la forme cutanée ni sur la durée d'évolution.

Cette population était la plus symptomatique avec 24% de patients en stade III de la NYHA et 36% en stade IV. Seulement 12% des patients décrivaient une dyspnée de stade I de la NYHA. La distance parcourue au T6M était plus faible que le groupe « ETT normale » mais aussi du groupe « HFpEF » (366 ± 134 m contre 468 ± 108 m et 410 ± 120 m respectivement), avec un pourcentage de la théorique également plus bas ($66 \pm 23\%$ contre $82 \pm 16\%$ et $80 \pm 22\%$ respectivement), mais de manière non significative.

Cette symptomatologie plus marquée peut être mise en lien avec un taux de PID de 56% ainsi qu'un rapport DLCO/VA plus altéré (61 +/- 17,5%) mais également une cause cardiogénique avec 53% de patients ayant une HTAP confirmée en cathétérisme cardiaque droit et une PAPs moyenne de 50 +/- 23 mmHg.

Sur les données ETT, il n'y avait pas de différence sur les paramètres VG par rapport au groupe « ETT normale ». Par contre, on retrouvait une fonction VD plus altérée (FRS VD 39 +/- 10%) par rapport au groupe « HFpEF ». Le strain VD était plus altéré que celui des autres groupes, sans différence significative. Trente-huit pourcent de patient présentait un strain de la paroi VD altéré dans cette population versus 21% dans le groupe « ETT normale » et 15% dans le groupe « HFpEF »

5) Groupe « ETT normale »

Cette population était relativement jeune avec un âge moyen de 55 +/- 12 ans. On retrouvait peu d'atteinte cardiovasculaire, avec 2% de FA, 23% d'HTA, pas d'antécédent d'EP ou d'IDM et uniquement 1,4% d'AVC et d'AOMI. Concernant les données de la sclérodermie, la forme cutanée limitée (64%) et la durée d'évolution (12 +/- 9 ans) étaient semblables aux autres groupes. Il y avait cependant moins d'atteinte d'organe avec 31% de PID, un rapport DLCO/VA normal, pas d'HTAP objectivée au cathétérisme cardiaque droit et uniquement un seul patient ayant un antécédent de crise rénale sclérodermique.

Même si ces patients étaient moins symptomatiques avec 57% porteurs d'une dyspnée de stade I de la NYHA, 40% présentait une dyspnée de stade supérieure ou égal à 2 de la NYHA. Ce symptôme, subjectif, contraste avec un T6M, marqueur objectif, semblant plus important que dans les autres groupes mais de manière non significative et avec une valeur théorique normale à 82 +/- 16%.

Cette dyspnée est probablement plurifactorielle, associant une part pneumologique (31% de PID), musculo-squelettique (désadaptation à l'effort) et cardiaque.

En effet, malgré des valeurs standard d'analyse du VG et du VD normales en ETT et l'absence d'élévation des PTDVG, on retrouvait chez 12 patients (17%) une élévation pathologique du taux de Nt proBNP (avec un taux médian de 88 (47 ; 230) pg/mL) et une valeur pathologique du strain du septum VG chez 14 patients (19%). Ceci pouvant faire évoquer une fibrose infra-clinique débutante chez ces patients, dépistée par le strain et non par les paramètres ETT « standards ».

Il est intéressant de noter que l'on retrouvait à tort 15% de dysfonction diastolique retenue en Médecine interne selon les anciennes recommandations. Ce qui est en accord avec les études récentes qui revoient à la baisse le taux de dysfonction diastolique chez les patients atteints de sclérodémie en utilisant les nouvelles recommandations du JASE.

6) Évolution des paramètres ETT

Dans le groupe « syndrome HFpEF », les paramètres ETT « standards », tel que le volume de l'OG, étaient déjà pathologique à l'inclusion et variaient peu au cours du suivi. On peut supposer que chez ces patients, la fibrose étant déjà arrivée au stade du retentissement sur la fonction diastolique et systolique VG, on ne retrouve plus de variation significative de des marqueurs ETT « standards ». Il n'y avait pas d'évolution significative sur la proportion de patients avec une altération du strain.

Dans le groupe « HTP pré capillaire », il y avait peu de variation de la Vmax de l'IT et du strain de la paroi libre du VD, valeurs déjà pathologiques à l'inclusion chez des patients déjà au stade du retentissement clinique de l'atteinte VD et de l'HTAP.

Au cours du temps, on observait sur la période de 2 ans, une évolution vers un profil HFpEF chez 24% des patients. On peut supposer une atteinte plus sévère chez ces patients présentant une HTP mixte d'origine pré et post capillaire secondaire à l'« HFpEF ».

Dans le groupe « ETT normale », sur la période de 2ans, 80% des patients conservaient des paramètres ETT « standards » normaux, 17% développaient une dilatation de l'OG évocatrice d'une « HFpEF » et 4% une Vmax de l'IT > 2,8 m/s compatible avec l'apparition d'une « HTP pré capillaire ». On retrouvait également une augmentation du taux de patients présentant une altération du strain du septum VG (31% vs 19% à l'inclusion), mais de manière non significative. Chez ces patients, on peut supposer que la dilatation de l'OG est secondaire à un processus fibrosant, secondaire à la sclérodermie, évoluant de manière progressive et asymptomatique initialement, dont les premiers marqueurs sont la dilatation de l'OG, secondaire à l'atteinte diastolique VG, et l'altération du strain du septum VG.

II. Limites de l'étude

L'une des limites de ce travail est que seulement 62% des patients inclus ont pu réaliser l'ETT de suivi n°3. De plus, l'analyse du strain de la paroi libre du VD et du septum VG n'a pu être réalisé que chez 70 patients (48%) à l'évaluation ETT n°3, contre 128 patients (87%) à l'évaluation n°2 et 85 patients (58%) à l'ETT initiale.

Cela est dû à une échogénicité parfois insuffisante des patients et à la difficulté d'obtenir une coupe de bonne qualité centrée sur le VD pour en analyser le strain de la paroi libre.

On peut donc supposer que les résultats non significatifs sur l'analyse du strain peuvent être la conséquence d'un manque de puissance, sachant que plusieurs

études avaient déjà mis en évidence une altération significative de ce strain chez les patients atteints de sclérodermie (38,40,66).

L'autre limite de ce travail est l'absence de groupe contrôle de patients « sains ». En effet, le taux important d'HFpEF dans notre travail, qui est associée à une symptomatologie plus importante, peut-être simplement dû au fait que notre population soit plus âgée. Il pourrait être, également, intéressant de comparer notre groupe de patients avec « ETT normale » à une population du même âge et du même sexe non atteinte de sclérodermie. Ce groupe contrôle est en cours de réalisation.

Un biais de sélection est, enfin, possible dans notre travail car il s'agit d'une étude monocentrique dans un centre de référence nationale. Certains patients atteints de sclérodermie peuvent donc ne pas être adressés dans ce centre car jugés atteints par une forme moins sévère de la maladie avec notamment moins d'atteintes d'organe.

Conclusion

Dans notre travail portant sur des patients atteints de sclérodémie, près de 50% ont des paramètres ETT « standards » normaux, 17% ont un profil évocateur d'une HTP pré capillaire et un tiers ont un profil compatible avec de l'HFpEF. L'HFrEF était finalement très rare dans cette population et l'imputabilité de la sclérodémie y est incertaine. Par contre, une atteinte systolique infra clinique, mise en évidence par l'altération du strain, était retrouvée chez deux-tiers des patients ayant un profil HFpEF et dans un tiers des patients avec des paramètres ETT « standards » normaux. Au cours des 2 ans de suivi, 20% des patients « HFpEF » développaient un profil HTP post capillaire, 24% des patients « HTP pré capillaire » évoluaient vers une atteinte mixte pré et post capillaire et 20% des patients « ETT normale » progressaient vers une ETT pathologique, soit par une « HFpEF » (17%), soit par une « HTP pré capillaire » (4%), soit par une atteinte systolique infraclinique (31% d'altération du strain du septum VG).

On peut donc supposer que chez les patients ayant des paramètres ETT « standards » normaux, le suivi du volume de l'OG, du strain du septum VG et du taux de Nt pro BNP permettrait de dépister de manière plus précoce les conséquences de la fibrose myocardique et l'apparition d'un profil « HFpEF », comme proposé dans une étude de Van Wijngaarden (95).

Une meilleure discrimination des patients selon leur « profil » ETT permettrait peut-être un suivi plus individualisé, certains patients pouvant évoluer vers l'apparition d'une HTP pré capillaire, d'autres vers de l'authentique « HFpEF » et d'autres encore conservant une ETT « normale ».

Notre travail manquait de données sur la survie de ces patients. Il serait intéressant de comparer l'évolution et la mortalité de ces patients en fonction de leur profil échocardiographique.

D'autres paramètres en ETT, tel que le strain de l'OG, pourrait, également, être étudiés. En effet, certaines études proposaient l'analyse du strain de l'OG pour dépister une altération précoce de sa fonction et de son remodelage en cas d'apparition de fibrose et d'une dysfonction diastolique, reflétant une atteinte myocardique débutante de la sclérodermie (87,96).

Bibliographie

1. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 2002;81(2):139-53.
2. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2011;40(2):78-83.
3. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatol Oxf Engl*. sept 2004;43(9):1129-37.
4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. nov 2013;65(11):2737-47.
5. Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatol Oxf Engl*. oct 2008;47 Suppl 5:v14-15.
6. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, 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 Rheumatol Hoboken NJ*. sept 2019;71(9):1553-70.
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. févr 1988;15(2):202-5.
8. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163894.
9. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. nov 2000;43(11):2437-44.
10. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatol Oxf Engl*. mars 2009;48(3):304-8.
11. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költö G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2012;51(6):1027-36.
12. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 3 avr 2019;21(1):86.

13. Becker M, Graf N, Sauter R, Allanore Y, Curram J, Denton CP, et al. Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: a European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis. *Ann Rheum Dis.* sept 2019;78(9):1242-8.
14. Dobrota R, Maurer B, Graf N, Jordan S, Mihai C, Kowal-Bielecka O, et al. Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis. *Ann Rheum Dis.* oct 2016;75(10):1743-8.
15. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum.* déc 2001;44(12):2828-35.
16. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM Mon J Assoc Physicians.* févr 2010;103(2):109-15.
17. Bissell L-A, Md Yusof MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma--a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 juin 2017;56(6):882-95.
18. Prasada S, Rivera A, Nishtala A, Pawlowski AE, Sinha A, Bundy JD, et al. Differential Associations of Chronic Inflammatory Diseases With Incident Heart Failure. *JACC Heart Fail.* juin 2020;8(6):489-98.
19. Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis.* déc 2009;68(12):1878-84.
20. Ntusi NAB, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Rai ABS, Matthews PM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 4 mars 2014;16:21.
21. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2006;45 Suppl 4:iv14-17.
22. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* oct 2010;69(10):1809-15.
23. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2012;51(6):1017-26.
24. Terrier B, Dechartres A, Gouya H, Arfi MB, Bérézne A, Régent A, et al. Cardiac Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging With T1 Mapping to Assess Myocardial Perfusion and Fibrosis in Systemic

- Sclerosis: Association With Cardiac Events From a Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(9):1571-80.
25. Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, Panico N, Setti M, Filaci G, et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* déc 2007;34(12):2431-7.
 26. Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, Shah SJ. Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2012;30(2 Suppl 71):S30-37.
 27. Kawano H, Kudo T, Umeda M, Futakuchi M, Sueyoshi E, Maemura K. Myocardial Damage and Microvasculopathy in a Patient With Systemic Sclerosis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 25 janv 2021;85(2):224.
 28. Mavrogeni SI, Schwitter J, Gargani L, Pepe A, Monti L, Allanore Y, et al. Cardiovascular magnetic resonance in systemic sclerosis: « Pearls and pitfalls ». *Semin Arthritis Rheum.* août 2017;47(1):79-85.
 29. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med.* 19 janv 1984;310(3):142-8.
 30. Liangos O, Neure L, Kühl U, Pauschinger M, Sieper J, Distler A, et al. The possible role of myocardial biopsy in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2000;39(6):674-9.
 31. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* mars 1976;53(3):483-90.
 32. Kania G, Blyszczuk P, Eriksson U. Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease. *Trends Cardiovasc Med.* nov 2009;19(8):247-52.
 33. Mueller KAL, Mueller II, Eppler D, Zuern CS, Seizer P, Kramer U, et al. Clinical and histopathological features of patients with systemic sclerosis undergoing endomyocardial biopsy. *PloS One.* 2015;10(5):e0126707.
 34. Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, Medsger TA. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* avr 1996;39(4):677-81.
 35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 juill 2016;37(27):2129-200.
 36. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR

- Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):218-21.
37. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* janv 2008;67(1):31-6.
 38. D'Andrea A, Stisi S, Bellissimo S, Vigorito F, Scotto di Uccio F, Tozzi N, et al. Early impairment of myocardial function in systemic sclerosis: Non-invasive assessment by Doppler myocardial and strain rate imaging. *Eur J Echocardiogr.* 1 déc 2005;6(6):407-18.
 39. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, 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. *J Am Soc Echocardiogr.* avr 2016;29(4):277-314.
 40. Karadag DT, Sahin T, Tekeoglu S, İşik OO, Yazici A, Eraldemir FC, et al. Evaluation of left and right ventricle by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients without overt cardiac disease. *Clin Rheumatol.* janv 2020;39(1):37-48.
 41. Faludi R, Költő G, Bartos B, Csima G, Czirják L, Komócsi A. Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: determinants of mortality and disease progression. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2014;44(2):220-7.
 42. Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, Fretheim H, Garen T, Gude E, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 9 oct 2018;72(15):1804-13.
 43. Akdogan A, Kaya EB, Sahin A, Okutucu S, Yakut E, Kalyoncu U, et al. Relationship between left ventricular diastolic dysfunction and six minute walk test in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* oct 2011;14(4):379-83.
 44. Lammi MR, Saketkoo LA, Gordon JK, Lauto P, Fagan K, Steen VD, et al. Clinical characteristics and survival of systemic sclerosis patients with pulmonary hypertension and elevated wedge pressure: Observations from the PHAROS cohort. *Respirol Carlton Vic.* oct 2017;22(7):1386-92.
 45. Meune C, Allanore Y, Devaux J-Y, Dessault O, Duboc D, Weber S, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* oct 2004;31(10):1941-5.
 46. Belin RJ, Varga J, Collins JD, Freed BH. Right ventricular cardiomyopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 juin 2017;56(6):1045-7.
 47. Saito M, Wright L, Negishi K, Dwyer N, Marwick TH. Mechanics and prognostic value of left and right ventricular dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 1 juin 2018;19(6):660-7.

48. Cadeddu Dessalvi C, Deidda M. Diastolic Function in Systemic Sclerosis Patients: A Neglected Issue? *J Am Coll Cardiol.* 9 oct 2018;72(15):1814-6.
49. Tadic M. Multimodality Evaluation of the Right Ventricle: An Updated Review. *Clin Cardiol.* déc 2015;38(12):770-6.
50. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* oct 1998;32(4):948-54.
51. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* janv 2019;53(1):1801913.
52. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 1 janv 2016;37(1):67-119.
53. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 30 sept 2017;26(145):170056.
54. Bourji KI, Kelemen BW, Mathai SC, Damico RL, Kolb TM, Mercurio V, et al. Poor survival in patients with scleroderma and pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Pulm Circ.* juin 2017;7(2):409-20.
55. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 30 sept 2019;28(153):190023.
56. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* sept 2013;65(9):2412-23.
57. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* juill 2014;73(7):1340-9.
58. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol.* 24 déc 2013;62(25 Suppl):D100-108.
59. Weatherald J, Boucly A, Launay D, Cottin V, Prévot G, Bourlier D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* oct 2018;52(4):1800678.

60. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* janv 2019;32(1):1-64.
61. Smolarek D, Gruchała M, Sobiczewski W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiol J.* 2017;24(5):563-72.
62. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, 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. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* août 2010;23(8):823-31.
63. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, et al. Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* févr 2016;9(2):e003866.
64. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G, et al. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound.* 22 janv 2010;8:3.
65. Guerra F, Stronati G, Fischietti C, Ferrarini A, Zuliani L, Pomponio G, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* oct 2018;25(15):1598-606.
66. Zairi I, Mzoughi K, Jnifene Z, Kamoun S, Jabeur M, Ben Moussa F, et al. Speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis: A useful method for detection of myocardial involvement. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* oct 2019;68(4):226-31.
67. Matias C, Isla LP de, Vasconcelos M, Almería C, Rodrigo JL, Serra V, et al. Speckle-tracking-derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* févr 2009;10(2):129-34.
68. Durmus E, Sunbul M, Tigen K, Kivrak T, Ozen G, Sari I, et al. Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension. Speckle-tracking echocardiographic study. *Herz.* juin 2015;40(4):709-15.
69. Hromádka M, Seidlerová J, Suchý D, Rajdl D, Lhotský J, Ludvík J, et al. Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients - Relationship with biochemical and echocardiography parameters. *Int J Cardiol.* 15 déc 2017;249:448-53.
70. Spethmann S, Dreger H, Schattke S, Riemekasten G, Borges AC, Baumann G, et al. Two-dimensional speckle tracking of the left ventricle in patients with

systemic sclerosis for an early detection of myocardial involvement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. oct 2012;13(10):863-70.

71. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart Br Card Soc*. nov 2014;100(21):1673-80.
72. Cusmà Piccione M, Zito C, Bagnato G, Oreto G, Di Bella G, Bagnato G, et al. Role of 2D strain in the early identification of left ventricular dysfunction and in the risk stratification of systemic sclerosis patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 3 févr 2013;11:6.
73. Lee J-H, Park J-H. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. sept 2018;26(3):111-24.
74. Yiu KH, Schouffoer AA, Marsan NA, Ninaber MK, Stolk J, Vlieland TV, et al. Left ventricular dysfunction assessed by speckle-tracking strain analysis in patients with systemic sclerosis: relationship to functional capacity and ventricular arrhythmias. *Arthritis Rheum*. déc 2011;63(12):3969-78.
75. Hekimsoy V, Kaya EB, Akdogan A, Sahiner L, Evranos B, Canpolat U, et al. Echocardiographic assessment of regional right ventricular systolic function using two-dimensional strain echocardiography and evaluation of the predictive ability of longitudinal 2D-strain imaging for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. juin 2018;34(6):883-92.
76. Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. déc 2014;16(12):1301-9.
77. van Wijngaarden SE, Ben Said-Bouyeri S, Ninaber MK, Huizinga TWJ, Schali J MJ, Bax JJ, et al. Progression of Left Ventricular Myocardial Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Speckle-tracking Strain Echocardiography Study. *J Rheumatol*. avr 2019;46(4):405-15.
78. Picano E, Pelosi G, Marzilli M, Lattanzi F, Benassi A, Landini L, et al. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. *Circulation*. janv 1990;81(1):58-64.
79. Milunski MR, Mohr GA, Pérez JE, Vered Z, Wear KA, Gessler CJ, et al. Ultrasonic tissue characterization with integrated backscatter. Acute myocardial ischemia, reperfusion, and stunned myocardium in patients. *Circulation*. 1 sept 1989;80(3):491-503.
80. Hirooka K, Naito J, Koretsune Y, Irino H, Abe H, Ichikawa M, et al. Analysis of transmural trends in myocardial integrated backscatter in patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. avr 2003;16(4):340-6.

81. Naito J, Masuyama T, Mano T, Kondo H, Yamamoto K, Nagano R, et al. Ultrasonic myocardial tissue characterization in patients with dilated cardiomyopathy: value in noninvasive assessment of myocardial fibrosis. *Am Heart J.* janv 1996;131(1):115-21.
82. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Wojnalowicz A, Mysiak A, Marwick TH. Integrated backscatter as a fibrosis marker in the metabolic syndrome: association with biochemical evidence of fibrosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* juin 2012;13(6):459-67.
83. Jellis C, Wright J, Kennedy D, Sacre J, Jenkins C, Haluska B, et al. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* nov 2011;4(6):693-702.
84. Carluccio E, Biagioli P, Zuchi C, Bardelli G, Murrone A, Lauciello R, et al. Fibrosis assessment by integrated backscatter and its relationship with longitudinal deformation and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 1 juill 2016;32(7):1071-80.
85. Teo SG, Yang H, Chai P, Yeo TC. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* janv 2010;11(1):38-43.
86. Ataş H, Kepez A, Tigen K, Samadov F, Özen G, Cincin A, et al. Evaluation of left atrial volume and function in systemic sclerosis patients using speckle tracking and real-time three-dimensional echocardiography. *Anatol J Cardiol.* mai 2016;16(5):316-22.
87. Agoston G, Gargani L, Miglioranza MH, Caputo M, Badano LP, Moreo A, et al. Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 5 août 2014;12:30.
88. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* oct 2013;42(4):1083-91.
89. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 1 oct 2003;42(7):1206-7.
90. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 15 déc 2002;90(12):1284-9.
91. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr.* 1 juin 2011;12(6):421-30.
92. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* nov 1991;34(11):1371-80.

93. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* juin 2008;58(6):1803-9.
94. Ross L, Prior D, Proudman S, Vacca A, Baron M, Nikpour M. Defining primary systemic sclerosis heart involvement: A scoping literature review. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2019;48(5):874-87.
95. van Wijngaarden SE, Boonstra M, Bloem B, Cassani D, Tanner FC, Jordan S, et al. Clinical and Echocardiographic Associates of All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Systemic Sclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* nov 2019;12(11 Pt 1):2273-6.
96. Porpáczy A, Nógrádi Á, Kehl D, Strenner M, Minier T, Czirják L, et al. Impairment of Left Atrial Mechanics Is an Early Sign of Myocardial Involvement in Systemic Sclerosis. *J Card Fail.* avr 2018;24(4):234-42.

AUTEUR : Nom : VANPOULLE

Prénom : Guillaume

Date de soutenance : Mercredi 6 octobre 2021

Titre de la thèse : Démographie et mode évolutif des phénotypes échocardiographiques dans une population de patients souffrant de sclérodermie

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Cardiologie*

DES + spécialité : *Médecine Cardio-Vasculaire*

Mots-clés : Sclérodermie, ETT, strain, HTAP, HFpEF, OG

Résumé :

Introduction : La sclérodermie est une connectivite rare, associant une atteinte microvasculaire, inflammatoire et fibrosante. Les atteintes viscérales font sa gravité. L'atteinte myocardique, principalement par fibrose endomyocardique, engendrerait une atteinte systolique et diastolique du VG et du VD, de l'HTP, et serait responsable de 25% de la mortalité dans cette pathologie. Cependant, la cardiopathie secondaire à la sclérodermie est encore mal définie en raison notamment d'une définition hétérogène dans les études. L'objectif de notre travail était d'identifier des sous-groupes de patients homogènes dans leur présentation ETT et de comparer leurs caractéristiques et leur mode évolutif sur une période de 2 ans.

Méthode : Nous avons repris le suivi clinique et ETT à 1 an des patients sclérodermiques déjà inclus pour un travail sur l'évolution des paramètres ETT chez ces patients. Nous avons défini 4 sous-groupes de patient selon les données ETT à l'inclusion : « HFrEF » (*Heart failure with reduced ejection fraction* ; FEVG < 50%), « HFpEF » (*Heart failure with preserved ejection fraction* ; Volume OG > 34 mL/m²), « HTP pré-capillaire » (Vmax de l'IT > 2,8 m/s) et groupe « ETT normale ». Dans chaque sous-groupe, nous avons analysé l'évolution sur 2 ans des paramètres ETT « standards », du strain du septum VG et de la paroi libre du VD.

Résultats : Notre population comprenait 147 patients. On retrouvait 2% de patient présentant un profil ETT « HFrEF », 32% d'« HFpEF », 17 % d'« HTP pré-capillaire » et 49% d'« ETT normale ». Le groupe « HFpEF » était significativement plus symptomatique (66% ayant une dyspnée au moins de stade II de la NYHA) mais également significativement plus âgé (65 +/- 10,7 ans). Il présentait plus de dysfonction diastolique (42%) et un strain du septum VG plus altéré (15 +/- 4,7%), 21% évoluait vers un profil « HTP post capillaire ». Le groupe « HTP pré-capillaire » était le plus symptomatique (34% de dyspnée de stade IV de la NYHA), présentait davantage d'altération du rapport DLCO/VA (61 +/- 17,5%), une fonction VD plus altérée (FRS VD 39 +/- 10%), 53% avaient une HTAP confirmée et 24% développaient sur 2 ans un profil « HFpEF ». 40% des patients du groupe « ETT normale » avaient une dyspnée au moins de stade II de la NYHA, 17% de ces patients présentaient une élévation anormale du Nt proBNP et 19% avaient une altération du strain du septum VG. Au cours du suivi dans ce groupe, 17% évoluaient vers un profil « HFpEF » et 4% vers un profil « HTP pré capillaire ».

Conclusion : Dans une population de patient atteint de sclérodermie, l'HFrEF est rare, 1/3 ont un profil « HFpEF », 17% un profil « HTP pré-capillaire ». La moitié des patients ont une ETT normale mais 20% ont une atteinte systolique infra-clinique comme détecté par le strain VG. Le suivi de la taille de l'OG apparaît être un élément à suivre au même titre que la Vmax de l'IT. Une meilleure discrimination selon les données ETT permettrait peut-être un suivi plus individualisé chez les patients sclérodermiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Assesseurs : Monsieur le Professeur David LAUNAY

Monsieur le Professeur Vincent SOBANSKI

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur David MONTAIGNE