



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

ULMANN, Lucie

Présentée et soutenue publiquement le 6 mars 2019

ETUDE DE LA FONCTION CARDIAQUE PAR ECHOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE
CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE A
L'INTRODUCTION D'UNE BIOTHERAPIE :
COMPARAISON A UNE POPULATION TEMOIN, ET SUIVI LONGITUDINAL SUR UN AN

Directeur de thèse : Monsieur CLERFOND Guillaume, Docteur, CHU Clermont-Ferrand
(cardiologie)

Président du jury : Monsieur CITRON Bernard, Professeur, UFR de Médecine et des
Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, UFR de Médecine et des
professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame TOURNADRE Anne, Professeur, UFR de Médecine et des
professions paramédicales de Clermont-Ferrand

DEDICACES PROFESSIONNELLES

A Notre Président de Thèse, Monsieur le Professeur Bernard CITRON,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous en remercie. Vous êtes un exemple pour nous tous et je vous remercie de m'avoir guidée lors de mon premier stage en cardiologie après mon changement de filière.

Monsieur le Professeur Romain ESCHALIER,

Je te remercie de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse. Merci d'avoir accepté avec bienveillance mon changement de filière, de m'avoir soutenue et formée durant mes semestres en cardiologie, et de nous donner de ton temps pour notre formation. Tu as toujours pu être attentif et présent et je t'en remercie aussi bien sur le plan professionnel que personnel.

Madame le Professeur Anne TOURNADRE,

Je te remercie de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse. Anne tu es à l'origine de ce projet, je te remercie de m'avoir accompagnée, et soutenue durant ces derniers mois. Merci de tes explications claires sur la spondylarthrite ankylosante, de ta gentillesse, de ta bienveillance, et de ta disponibilité.

Monsieur le Docteur Guillaume CLERFOND,

Je te remercie de me faire l'honneur d'être mon directeur de thèse. Je te remercie de m'avoir accompagnée dans ma formation échographique. Je te remercie d'avoir seniorisée mes premières gardes. Guillaume tu es aujourd'hui le référent du laboratoire d'échocardiographie et je te remercie de partager tes connaissances avec nous, de relire avec nous nos échographies quand nous sommes d'avis cardiologique, et d'être toujours disponible pour nous.

DEDICACES PERSONNELLES

A Andrea, mon amour, qui m'a soutenu dès mon arrivée à Clermont Ferrand, depuis 6 ans déjà. Ces quelques lignes ne pourront tu le sais jamais exprimer tout ce que je ressens. Grâce à toi je ne suis pas médecin de montagne... Je suis heureuse d'avoir créé cette relation fusionnelle entre nous au long de ces années, de vivre toutes ces aventures avec toi, et je sais qu'il y en aura encore beaucoup, dont une dans pas longtemps ! Je t'aime.

A Eliott mon bébé qui fait parti de notre vie depuis 8 mois, tu as bouleversé m'a façon de vivre, de voir les choses. Tu ne te souviendras pas de ce moment, mais ne t'inquiète pas je t'en parlerais très (trop) souvent. A Nala, notre toute belle Nala.

A mes amis, à ma G qui me soutiens depuis le lycée et me connais par cœur malgré notre distance. A Annouch qui m'a soutenue depuis la P1, je t'adore, je n'oublierai jamais jamais ce premier nouvel an passé ensemble à bachoter, tu vis un instant merveilleux profite-en. A Claudia pour son amitié inconditionnelle. A Alex et Sylvain pour leur panache. A Séverine et Nico, pour ces soirées, ces longues discussion, et ce futur terrain de pétanque, merci Séverine d'avoir décidé de me faire confiance, pour tes conseils pluriquotidiens, ta bonne humeur et ton amitié. Merci à alex, anne, christelle, dom, doudou, fred, polo, pym de m'avoir fait découvrir la nuit clermontoise... A Tatane pour son soutien pragmatique, A dud pour ma première soirée déguisée à clermont, A lebreton pour ta cave et pas que.

Merci à Mehdi, Benoit, Nico, Etienne, Nus et Monsieur Camilleri pour ces semestres en chirurgie. Merci à Géraud pour ces 6 mois en thoracique et ton amitié. A Nico et Géraud.

A l'équipe du bloc CCV pour m'avoir accueillie, vous m'avez vu grandir vous avez été ma seconde maison. A l'équipe du 1^{er} HE, pour leur bonne humeur quotidienne, je suis heureuse de finir mon internat parmi vous. Désolé de ne pas pouvoir en dire plus sur ces trop petites lignes.

A l'équipe de CJP de thoracique, je garde un merveilleux souvenir de mes 6 mois parmi vous, à l'équipe de radio-interventionnelle : merci à Pascal, Marie Aude, Lucie pour votre formation, aux supers manips que j'adore !

Merci à Monsieur le Professeur BOYER pour m'avoir soutenu au tout début de mon changement de filière, merci de m'avoir prêté votre épaule pour mes quelques larmes et d'avoir toujours été présent pour discuter.

A l'équipe des soins intensifs, de cardiologie B1 et B2 qui m'ont soutenu, à vos compétences et votre bonne humeur qui m'a remonté le moral quand les journées se faisaient longues.

Merci à Tom Tom de ne pas avoir paniqué pendant mon premier stage de cardiologie.

Merci à Monsieur le Professeur LOT, je vous remercie pour votre formation en neurochirurgie, pour votre soutien lors du concours de l'internat. Vous avez été le premier à regretter mon changement de voie mais le premier à l'avoir compris.

Et enfin biensûr, à ma famille, mon père (le meilleur pour la fin) s'en qui je ne serais pas là, qui à tout fait pour que je sois médecin, tu le sais si je devais dédicacer cette thèse à une seule personne ce serait à toi, ma maman que j'aime mais qui le sait au vu de mes quatorzes appels quotidien, merci de m'avoir toujours soutenue et d'être aussi présente pour moi et enfin à mon frère que j'aime et qui me fais rêver chaque jour, je suis heureuse d'être si proche de toi et que tu es trouvé ta moitié Monia, vous allez vivre un bel évènement cette année et je suis heureuse de pouvoir vivre ça avec vous.

Table des matières

RESUME	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
MATERIELS ET METHODE	11
Type d'étude	11
Objectifs de l'étude	11
Population à l'étude	12
Déroulement de l'étude	12
Recueil des données.....	12
Données rhumatologiques	12
Données cardiologiques	12
Aspect réglementaire et éthique.....	15
Analyse statistique	15
RESULTATS	16
Population	16
Descriptifs des caractéristiques de la population à l'inclusion.....	16
Descriptifs des caractéristiques de la population à 6 mois et 12 mois	17
Analyses principales	18
Evaluation de la fonction systolique par le strain global longitudinale.....	18
Analyses secondaires.....	19
Comparaison de la population à l'inclusion à la population témoin.....	19
Etudes des relations entre le SGL et les paramètres sociodémographiques à l'inclusion	20
Etudes des relations entre le SGL et les paramètres sociodémographiques à 12 mois.....	21
Etudes des relations entre la variation du SGL et les paramètres sociodémographiques.....	21
DISCUSSION	22
CONCLUSION	25
BIBLIOGRAPHIE	26
ANNEXES	28

RESUME

INTRODUCTION La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique qui touche 0.3% de la population, sa prévalence serait largement sous-estimée. La première cause de mortalité est cardiovasculaire, les atteintes cardiaques sont multiples, récemment sont décrits des insuffisances cardiaques et un risque accru de cardiopathie ischémique. L'inflammation systémique est identifiée comme un facteur de risque cardiovasculaire. Le traitement par biothérapie pourrait diminuer le risque cardiovasculaire en diminuant l'inflammation systémique. L'évaluation du strain global longitudinal (SGL) permet une analyse de la fonction myocardique à un stade précoce infra-clinique des cardiopathies gauches alors même que les analyses conventionnelles échographiques sont normales. Notre étude avait pour objectif l'évaluation de la fonction cardiaque par échographie trans-thoracique à l'instauration d'une biothérapie et sur un suivi d'un an, chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante sans facteur de risque cardiovasculaire et cardiopathie, en comparaison à une population témoin, ainsi que d'évaluer sa corrélation avec les indices d'activités de la maladie.

MATERIEL ET METHODE Il s'agissait d'une étude prospective longitudinale de 2015 à 2017 avec un suivi d'un an, tous patients inclus dans l'étude RCVRIC étaient inclus dans notre étude et bénéficiaient d'un suivi rhumatologique à 6 mois et 1 an. Les données rhumatologiques étaient recueillies dans une base de données. Etaient recueillies à l'échographie cardiaque transthoracique l'évaluation de la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche et droite, l'évaluation du strain était réalisée par un logiciel de post traitement (Echopac, GE Medical Systems, Horton, Norway). La norme du SGL moyen était fixée à -19.5%.

RESULTATS 40 patients ont été inclus, l'analyse finale a porté sur 25 patients. Tous les patients ont bénéficié de l'instauration d'une biothérapie à l'inclusion, un groupe témoin d'une population saine a été apparié en 1:1. Chez les patients à l'inclusion, la FEVG était dans 100% des cas normale, 32% des patients avaient une altération du SGL, contre 16% de la population témoin ($p=0.01$). A 6 mois 16% de la population de patients avait un SGL altéré. A un an, un seul patient avait un strain altéré, le SGL a été normalisé chez 75% des patients. Il n'y avait pas de différence concernant la valeur moyenne du SGL à l'inclusion et à 12 mois ($-21,7\% \pm 0,68$ vs $-21,9\% \pm 0,53$ $p=0.7$), cependant il existait une différence significative chez 8 les patients ayant un SGL altéré à l'inclusion en comparaison à 12 mois ($-17,7\% \pm 1$ vs $-21,7\% \pm 1,9$ $p=0.002$). Le SGL était significativement meilleur chez les femmes que les hommes ($-22,66\% \pm 0,88$ vs $-19,70\% \pm 0,71$ $p<0.05$). L'altération du SGL était significativement associée à la présence d'une sacro-iliite radiographique ($p=0.004$). Il n'y avait pas de corrélation avec les indices d'activités de la maladie.

CONCLUSION Notre étude a permis de mettre en évidence que 32% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avaient un SGL moyen altéré à l'inclusion, la différence était significative comparée à une population de témoin sain. L'instauration de biothérapie a permis de normaliser le SGL moyen dans 75% des cas à un an. A un an il existait une amélioration significative du SGL chez les patients ayant un SGL altéré à l'inclusion. L'altération du SGL est significativement plus fréquente chez les patients ayant une sacro-iliite radiographique, elle n'est pas corrélée avec les indices d'activité de la maladie. Notre étude suggère que l'instauration d'une biothérapie a un effet bénéfique dans cette population en améliorant un marqueur pré clinique de dysfonction ventriculaire gauche qu'est le strain global longitudinal.

LISTE DES ABREVIATIONS

RCVRIK : Risque CardioVasculaire et Rhumatisme Inflammatoire Chronique

SGL : Strain Global Longitudinal

Anti-TNF α : Anti Tumor Necrosis factor alpha

Anti-IL23 : Anti Interleukine 23

Anti-IL17 : Anti Interleukine 17

HLA B27 : Human Leukocyte Antigen B 27

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Fonctional Index

ASDAS CRP : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

CRP : Protéine C Réactive

HAQ : Health Assessment Questionnaire

AINS : Anti-inflammatoire Non Steroïdien

GE : General Electric

TM : Time Motion

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNIL : Comission Nationale Informatique et Libertés

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

DTDVG : Diamètre TéléDiastolique du Ventricule Gauche

SIVd : Septum InterVentriculaire en Télédiastole

OG : Oreillette Gauche

FEVD : Fraction d'Ejection Ventriculaire Droite

TAPSE : Tricupid Annular Plane Systolic Excursion

PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systémique

INTRODUCTION

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique, il s'agit de la forme la plus typique et sévère des spondylarthropathies qui se caractérise par une atteinte du squelette axiale (rachis et sacro-iliaques). En France cette pathologie atteint 0,3% de la population, cependant sa prévalence est largement sous-estimée du fait de la latence et de la difficulté du diagnostic. L'âge du début de la maladie se situe entre 20 et 30 ans. La première cause de mortalité est cardiovasculaire.

Les atteintes cardiaques sont multiples : classiquement il était décrit une insuffisance aortique et des troubles de conduction, actuellement la littérature rapporte une altération de la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche, ainsi qu'une augmentation significative du risque de cardiopathie ischémique^{1,2,3,4,5}. Cependant dans la plupart des études la population porteuse de facteur de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète...) n'est pas exclue des analyses.

Les facteurs de risques cardiovasculaires sont augmentés chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante mais ils n'expliquent pas à eux seuls les atteintes cardiaques décrites.

L'inflammation systémique dans la spondylarthrite ankylosante est identifiée comme un facteur de risque cardiovasculaire, l'augmentation des cytokines et chémokines pro-inflammatoires circulantes contribuent via une exacerbation du stress oxydatif à altérer la fonction endothéliale coronaire, à majorer la fibrose myocardique et affecter l'homéostasie calcique cardiomyocytaire entraînant une altération de la fonction myocardique⁶. Le traitement par AINS est à risque de majorer la morbidité cardiovasculaire. En revanche le traitement par anti-TNF α comme cela a déjà été décrit dans la polyarthrite rhumatoïde^{7,8} pourrait diminuer l'atteinte cardiaque en diminuant l'inflammation systémique. De nouvelles études vont dans ce sens^{9,10}.

Le ventricule gauche joue un rôle de pompe dont la performance est influencée par les conditions de charges, les propriétés intrinsèques de contractilité et de relaxation du myocarde et la capacité de recrutement synchrone des fibres qui le compose. D'un point de vue biomécanique, il est le siège de déformations (strain) longitudinales, radiales et circonférentielles, et de phénomène de torsion/détorsion (twist/untwist), ces interactions complexes déterminent la performance myocardique systolique et diastolique¹¹. Ces propriétés biomécaniques sont appréhendées de manière fine et reproductible par l'imagerie de déformation. Dérivée de l'IRM, cette technique échographique permet d'analyser deux paramètres de la fonction myocardique : le mouvement (doppler tissulaire) et la déformation (strain).

Le strain bidimensionnel (2D strain) est une échographie qui utilise la technique de poursuite des signatures acoustiques (speckle tracking imaging ou STI)^{12,13}, elle permet une mesure des 3

composantes de la déformation (longitudinale, circonférentielle et radiale) en étant indépendante de l'angle d'insonification contrairement au doppler tissulaire, et du mouvement translationnel lié à la respiration, tout en ayant une très bonne reproductibilité.

Le 2D strain permet une analyse rapide et précise de la fonction myocardique segmentaire et globale^{14,15}, à un stade précoce infraclinique d'une cardiopathie gauche, alors même que les analyses échographiques conventionnelles seront normales^{15,16,17}.

L'altération éventuelle du strain et sa corrélation avec l'activité de la maladie et les thérapies utilisées dans la spondylarthrite ankylosante a été très peu étudiée dans la littérature. La détection précoce à un stade infraclinique de l'atteinte cardiaque aurait pour le clinicien une importance capitale pour prévenir des complications plus sévères conduisant à une insuffisance cardiaque ou une cardiopathie ischémique symptomatique.

Notre étude était donc la première étude prospective sur un an, d'une population atteinte de spondylarthrite ankylosante sans facteur de risque cardiovasculaire et cardiopathie, naïve de biothérapie, dont l'objectif était d'évaluer la fonction systolique et diastolique à l'instauration d'une biothérapie, à 6 mois puis 1 an, ainsi que d'évaluer la corrélation d'une éventuelle atteinte cardiaque avec les indices d'activités de la maladie.

MATERIELS ET METHODE

Type d'étude

L'étude proposée était une étude longitudinale, prospective, interventionnelle, monocentrique sur 3 ans (de 2015 à 2017), faisant partie d'une étude de grande envergure au sein du CHU de Clermont-Ferrand nommé RCVRIC (Risque CardioVasculaire et Rhumatisme Inflammatoire Chronique) dont l'investigateur principal était le Pr Soubrier.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer en échocardiographie transthoracique la fonction cardiaque systolique (données conventionnelles et étude du strain) et diastolique à l'inclusion, à M6 puis à M12 chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Les objectifs secondaires étaient :

- La comparaison de la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche de la population étudiée avec une population témoin appariée en 1 pour 1.
- L'évaluation des relations entre le strain global longitudinal (SGL) et les paramètres socio-démographiques de la population et cliniques (caractéristiques et indices d'activités de la maladie) à l'inclusion et à 12 mois.

Population à l'étude

Les critères d'inclusion étaient les critères d'inclusion de l'étude RCVRIC : patient majeur, spondylarthrite ankylosante diagnostiquée, naïf de traitement par biothérapie (anti-TNF α , anti-IL23, anti-IL17), absence de facteur de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, antécédent cardiovasculaire), absence de cardiopathie connue.

Les critères d'exclusion étaient les patients pour lesquels l'échogénicité était limitée et ne permettait pas l'analyse du 2D strain.

La population témoin était appariée selon le sexe et l'âge en 1 pour 1, cette population était issue de la cohorte C3S, constituée de sujets sans antécédent cardiovasculaire, sans traitement, non diabétiques, non hypertendus, recrutés au CHU de Clermont-Ferrand entre 2017 et 2018.

Déroulement de l'étude

Tous les patients inclus dans l'étude RCVRIC de 2015 à 2017, n'ayant pas de pathologie cardiovasculaire et ayant une échogénicité suffisante pour l'évaluation du 2D strain étaient inclus dans notre étude pour un suivi prospectif. Chaque patient bénéficiait d'un suivi rhumatologique à l'inclusion, à 6 mois et un an, la surveillance était poursuivie annuellement, une échocardiographie transthoracique était réalisée à chaque rendez-vous de suivi.

Recueil des données

- Données rhumatologiques :

L'ensemble des données rhumatologiques était recueilli dans une base de données nommée RCVRIC. Était utilisé pour notre étude : les données socio-démographiques (âge, sexe), les caractéristiques de la maladie (durée de la maladie, critère diagnostique de new york, sacro-iliite radiologique (radiographie et IRM), présence d'HLA B27), ainsi que différents indices d'activités (voir annexes 1 à 5) de la maladie utilisés en pratique courante lors du suivi rhumatologique (le basdai et le basfi qui sont des questionnaires pour évaluer les symptômes de la maladie et les capacités fonctionnelles, le basmi qui évalue la mobilité de la colonne vertébrale, l'asdas CRP qui regroupe différents paramètres : la raideur et la douleur rachidienne et la valeur de la CRP, la CRP isolée et enfin l'HAQ qui est un questionnaire de qualité de vie) et les thérapeutiques (AINS, biothérapie).

- Données cardiologiques :

L'ensemble des données échographiques était analysé via un logiciel de post-traitement (Echopac, General Electric Medical Systems, Horton, Norway), l'échographie cardiaque était réalisée par un seul opérateur, le même appareil d'échographie a été utilisé pour chaque patient (Vivid 9, GE), les mesures étaient réalisées au repos à l'inclusion à M6 et M12.

a. Echographie cardiaque transthoracique conventionnelle :

Les données recueillies étaient une évaluation de la fonction cardiaque (morphologique, systolique et diastolique) gauche et droite globale standard, l'ensemble des mesures étaient réalisées en décubitus latéral gauche et selon les recommandations de la Société Américaine de Cardiologie, les données recueillies étaient les suivantes :

Pour l'analyse du ventricule gauche, les données morphologiques étaient recueillies en TM : diamètre télédiastolique (DTD) et télésystolique (DTS) en coupe para-sternale grand axe, les volumes télédiastoliques (VTD) et télésystoliques (VTS) étaient mesurés par la méthode Biplan de Simpson en coupe des 4 cavités. La télédiastole était considérée au sommet de l'onde R d'un ECG enregistré en continu pendant l'examen, et la télésystole le point minimal de séparation entre la paroi postérieure et le septum interventriculaire. L'évaluation de l'oreillette gauche était réalisée avec une mesure en TM du diamètre antéropostérieur en coupe para-sternale grand axe et une mesure en volume en coupe des 4 cavités.

L'évaluation de la fonction systolique globale se faisait par calcul de la fraction d'éjection (FE) et de la fraction de raccourcissement (FR) en TM para-sternal grand axe ainsi qu'en biplan Simpson, le doppler aortique standard continu et pulsé était recueilli.

Concernant la fonction diastolique, elle était évaluée par l'étude en doppler pulsé du flux trans-mitral en coupe des 4 cavités, était mesuré : la vitesse maximale du flux protodiastolique (pic E), la vitesse maximale du remplissage lié à la contraction de l'oreillette gauche (pic A), le rapport pic E/ pic A, le temps de décélération de l'onde E (TDE), le temps de relaxation isovolumétrique (TRIV) réalisé à partir d'un enregistrement simultané du flux de remplissage diastolique et du flux d'éjection systolique ventriculaire gauche selon une coupe apicale 5 cavités.

Pour l'analyse du ventricule droit les paramètres morphologiques étaient mesurées en coupe des 4 cavités avec recueil des surfaces télédiastoliques et télésystoliques, la fonction systolique était étudiée par une approche multiparamétrique comprenant : le calcul de la FE (rapport des surfaces télédiastolique et télésystolique), le TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) et la mesure de la vitesse maximale de l'onde S (pic S') au niveau de l'anneau tricuspide latéral en mode doppler tissulaire. La fonction diastolique n'était pas analysée.

b. Doppler Tissulaire :

L'examen en mode doppler tissulaire permettait une analyse plus fine de la fonction diastolique avec mesure des vitesses de déplacement des parois myocardiques, les vitesses longitudinales de

déplacements des parois septales et latérales ont été évaluées au niveau de l'anneau mitral (onde S systolique, Em et Am diastoliques latérales et médianes). La vitesse maximale de l'onde S (Pic S), le temps de contraction isovolumétrique (du début du complexe QRS au début de l'onde S : délai Sm) ont été considérés comme des indices de la fonction systolique.

Les vitesses maximales de Em et Am (Pic Em et Pic Am, respectivement), le rapport Pic Em / Pic Am, ainsi que le temps de relaxation isovolumétrique (délai Em) local ont été considérés comme des indices de la fonction diastolique.

c. Strain 2D, speckle tracking :

Des boucles 2D de 3 cycles consécutifs étaient enregistrées en coupes apicales des 4 cavités (4CH), 2 cavités (2CH), 3 cavités (A-PLAX) pour l'évaluation de la déformation myocardique longitudinale et en coupe parasternale petit axe au niveau de la valve mitrale (VM), des piliers mitraux (PM) et de l'apex (AP) pour l'évaluation des déformations circonférentielles et radiales. Les données suivantes étaient recueillies sur les 3 cycles et moyennées :

Sur les paramètres longitudinaux : le pic S télésystolique de strain de chaque segment cardiaque en 4 cavités, 2 cavités et 3 cavités, le strain global en 4 cavités, 2 cavités et 3 cavités qui était moyenné pour donner le strain global longitudinal. Les valeurs de rotation (ES) étaient recueillies.

Sur les paramètres de strain radial : le pic S télésystolique de strain de chaque segment cardiaque sur chacune des 3 coupes en petit axe parasternale (VM, PM, AP) était recueilli, le strain global en VM, PM et AP permettait de calculer le strain global radial.

La pression artérielle systolique et diastolique était prise en automesure lors de la réalisation de l'échographie.

d. Définition de l'altération du SGL moyen :

Selon les données de méta-analyse du constructeur, la valeur normale du SGL était de -21.5% +/- 2%. Selon ces données et nos pratiques courantes nous avons décidé de définir une norme basse de la moyenne de strain global longitudinal à -19.5%²¹.

e. Utilisation du SGL :

Le strain a été traité comme une donnée binaire (altérée ou non) et une variable quantitative afin d'analyser les relations entre le SGL et les paramètres socio-démographiques et cliniques à l'inclusion et à 12 mois. Ainsi que la variation du SGL sur 12 mois et ces paramètres socio-démographiques.

Aspects réglementaires et éthiques

Tous les patients inclus avaient signé un consentement libre et éclairé. L'étude appartenait à la RIPH catégorie 1 (*recherches impliquant la personne humaine*). La collecte, l'utilisation et la conservation des données ont été effectuées dans le respect de la méthodologie de référence MR01 (*Méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé nécessitant le recueil du consentement de la personne concernée*). En application des dispositions de la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Clermont-Ferrand, promoteur de l'étude, avait signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » en date du 15/03/2007.

L'étude a reçu un avis éthique favorable du comité de protection des personnes (CPP) Sud-Est VI sous le numéro AU 1161 et un avis favorable de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé sous le numéro 150016B-32.

Analyse statistique

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station US) pour un risque d'erreur de première espèce de 5%, en formulation bilatérale. Comme discuté par Feise (*Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? BMC Medical Research Methodology 2002, 2:8*), l'ajustement du risque d'erreur de 1^{ère} espèce n'a pas été proposé systématiquement, mais au cas par cas au vue des considérations cliniques et non uniquement statistiques. La population est décrite par des effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles et par la moyenne \pm écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique (normalité étudiée par le test de Shapiro-Wilk). Concernant les données non répétées, les comparaisons (notamment celles concernant les données des patients vs. celles des témoins) ont été réalisées avec les tests statistiques usuels à savoir 1) test de Student ou test de Mann-Whitney si conditions du t-test non respectées ((1) normalité et (2) homoscedasticité étudiée par le test de Fisher-Snedecor) pour les variables quantitatives (valeur de strain à M0, à M12 et variation de strain) et 2) test du Chi2 ou le cas échéant test exact de Fisher pour les paramètres de nature catégorielle (valeur de strain catégorisée au regard des données rapportées dans la littérature). L'étude des relations entre variables quantitatives a été analysée par coefficient de corrélation (Pearson ou Spearman au regard de la distribution statistique) ; une correction du risque d'erreur de 1^{ère} espèce de type Sidak ayant été mise en œuvre afin de prendre les comparaisons multiples. S'agissant des données appariées, l'hypothèse d'indépendance des mesures n'est pas vérifiée. Le

recours aux tests statistiques habituels engendrerait par conséquent un biais et serait erroné. Aussi, des tests plus spécifiques, test apparié de Student ou test de Wilcoxon (pour les variables quantitatives) et test de Stuart-Maxwell (pour les variables catégorielles) ont été considérés. Enfin, différentes analyses de sensibilité ont été réalisées afin d'étudier la nature statistique des données manquantes et leur possible impact sur les résultats.

RESULTATS

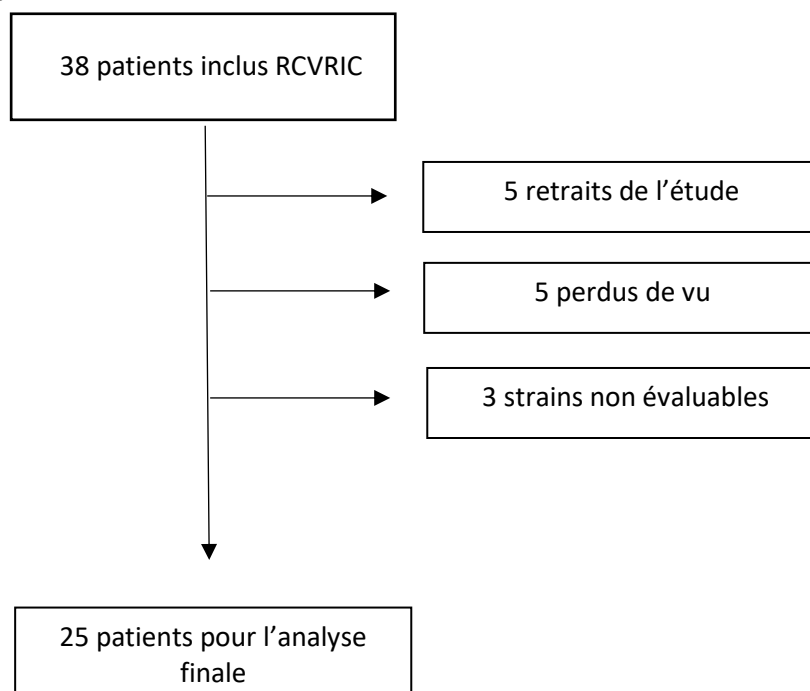
Population

Sur une période de 2 ans, de janvier 2015 à septembre 2017, 38 patients atteints de spondylarthrite ankylosante axiale inclus dans l'étude RCVRIC ont bénéficié d'une évaluation cardiaque, 5 ont décidé de ne plus participer à l'étude à 6 mois de leur suivi, 5 ont été perdus de vue, 3 patients avaient un strain non évaluable à l'inclusion, l'analyse finale a porté sur 25 patients (tableau 1).

Tous les patients ont bénéficié de la mise en place d'une biothérapie par anti-TNF α à l'inclusion.

25 témoins d'une cohorte de population saine ont été appariés à la population de l'étude en 1 pour 1, en fonction de l'âge et du sexe.

Figure 1 : diagramme de flux.



Descriptifs des caractéristiques de la population à l'inclusion dans l'étude (Tableau 2) :

- **Générales :**

L'âge moyen de la population à l'inclusion de l'étude était de 40 ans. Tous les patients inclus avaient une spondylarthrite ankylosante axiale diagnostiquée, la durée de la maladie moyenne à l'inclusion était de 9 ans.

- **Rhumatologiques :**

Aucun patient n'avait eu de biothérapie avant l'inclusion, 14 patients étaient sous anti inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Le HLA B27 était présent chez 19 patients (76%), les critères diagnostiques de New York était présents chez 9 patients. L'atteinte sacro-iliaque radiologique était présente chez 19 patients (sacro-iliite radiographique chez 11 patients, et à l'IRM chez 14 patients, six patients avaient un diagnostic de sacro-illite à la radiographie et à l'IRM).

- **Cardiaques :**

Aucun patient n'avait d'antécédent cardiologique connu ni de facteur de risque cardiovasculaire. Pour tous les patients inclus la pression artérielle était normale à chaque consultation.

Echographie cardiaque conventionnelle :

- Fonction systolique ventriculaire gauche : la FEVG était normale dans 100% des cas, la FEVG moyenne mesurée en Simpson Biplan était de $60,6 \% \pm 7$, aucun patient n'avait de dilatation du ventricule gauche (définie par une DTDVG $> 32 \text{ mm/m}^2$) ou d'hypertrophie ventriculaire gauche (définie par SIVd $> 13\text{mm}$).
- Valvulopathie : aucun patient n'avait de valvulopathie aortique. Un seul patient avait une insuffisance mitrale minime grade I.
- Fonction diastolique :
 - Aucun patient n'avait de dilatation de l'oreillette gauche, le volume moyen de l'OG était de $37 \text{ ml} \pm 14$.
 - 2 patients avaient un rapport E/A > 2 , et 6 avaient un rapporte E/A < 1 .
 - 3 patients avaient un pic Em latéral altéré $< 9 \text{ m/s}$.
- Analyse ventriculaire droite : aucun patient n'avait d'altération de la fonction systolique ventriculaire droite (la moyenne du pic S' tricuspide était de $0,13 \text{ cm/s} \pm 0,01$, la FEVD moyenne était de $58 \% \pm 13$, et le TAPSE de $23 \text{ mm} \pm 5$). Aucun patient n'avait d'hypertension artérielle pulmonaire, la moyenne de la PAPs était de $20 \text{ mmHg} \pm 9$.

Descriptif des caractéristiques de la population à 6 mois et 12 mois (Tableau 1) :

- **Rhumatologique :** à 12 mois, 23 patients étaient sous biothérapie (2 avaient arrêtés leur traitement, un avant 6 mois et l'autre entre 6 mois et 1 an).

- **Cardiaque** : à 1 an, aucun patient n'avait de FEVG altérée, la FEVG moyenne était de 60,8 % ± 9. L'altération de la fonction diastolique était stable. Aucun patient n'avait d'altération de la fonction ventriculaire droite (S'tricuspide à 0,13 cm/s ± 0,01 ; TAPSE à 24 mm ± 3,6 ; FEVD 59,5 % ± 9.

Tableau 1 : Caractéristique de la population à l'inclusion et 12 mois.

	Inclusion	12 mois
Biothérapie (patient)	0	23 (92%)
AINS	14 (56%)	13 (52%)
HLAB27 (patient)	19 (76%)	
Sacro-iliite à la radiographie (patient)	11 (44%)	9 (36%)
Sacro-iliite à l'IRM (patient)	14 (56%)	13 (52%)
FEVG (valeur moyenne)	60,6 %	60,8 %
Altération de la fonction diastolique (patient)	3	3
Altération de la fonction ventriculaire droite (patient)	0	0
Hypertension artérielle pulmonaire (patient)	0	0
Valvulopathie	1	1
BASDAI (valeur moyenne)	57 ± 12	57,3 ± 13
BASFI (valeur moyenne)	46,1 ± 18	45,9 ± 18
ASDAS CRP (valeur moyenne)	3 ± 0,7	3 ± 0,7
CRP (valeur moyenne)	7 ± 6,9	7,38 ± 7

Analyses principales :

Evaluation de la fonction systolique par le strain global longitudinal à l'inclusion à M6 et à M12 de la population de l'étude (Tableau 3) :

A l'inclusion, 8 patients (32%) avaient un SGL altéré (inférieur à -19,5%). La valeur moyenne du SGL était de -21,7 % ± 0,68.

Au suivi de 6 mois, 4 patients avaient un SGL altéré, dont 2 patients avaient un SGL déjà altéré à l'inclusion. 7 patients n'ont pas eu d'échographie cardiaque à 6 mois.

Au suivi d'un an, 2 patients n'ont pas eu d'échographie cardiaque, un seul patient sur les 23 patients ayant eu une évaluation échographique avait une altération du SGL (-19,2%). Ce patient avait un SGL normal à l'inclusion et diminué à 6 mois.

Sur les 8 patients qui avait un SGL altéré à l'inclusion : 6 ont normalisé leur SGL à 12 mois et 2 n'ont pas eu d'échographie cardiaque. Le SGL a été normalisé chez 75% des patients qui avaient un SGL altéré à l'inclusion.

La valeur moyenne du SGL à 12 mois était de $-21,9\% \pm 0,53$. Il n'y avait pas de différence significative en comparaison à l'inclusion ($p=0,7$).

La variation du SGL sur l'ensemble des patients de l'inclusion à M12 était de $-2,67\%$.

Pour les patients qui avaient un SGL altéré à l'inclusion la valeur moyenne du SGL était significativement différente entre l'inclusion et M12 ($-17,8\% \pm 1$ vs $-21,7\% \pm 1,9$ $p=0,002$).

Analyses secondaires :

Comparaison des données échographiques de la population de patients à l'inclusion et la population témoin (Tableau 2).

Quatres témoins (16%) avaient un strain global longitudinal (SGL) moyen altéré contre 32 % des patients porteur de spondylarthrite ankylosante à l'inclusion, la différence était significative $p=0,01$.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les valeurs du strain longitudinal segmentaire :

- strain moyen longitudinal en 4 cavités ($p=0,60$)
- strain moyen longitudinal en 2 cavités ($p=0,51$)
- strain moyen longitudinal en 3 cavités ($p=0,29$)

Concernant la fonction diastolique, il n'y avait pas de différence sur le pic de l'onde E ($p=0,34$), le pic de l'onde A ($p=0,64$) et le rapport E/A ($p=0,89$)

Tableau 2 : Analyse de la fonction systolique et diastolique de la population et des témoins.

	Inclusion	M 12	Témoins
SGL altéré ($< -19.5\%$)	8 (32%)	1	4 (16%) *
Valeur moyenne du SGL moyen	$-21,7\% \pm 0,68$	$-21,9\% \pm 0,53$	$-20,8\% \pm 1,72$
Valeur moyenne du SGL 4 cavités	$-21,3\% \pm 3,39$	$-20,71 \pm 3,30$	$-20,8\% \pm 2,21$
Valeur moyenne du SGL 2 cavités	$-21,3\% \pm 3,70$	$-21,3\% \pm 3,14$	$-20,7\% \pm 2,35$
Valeur moyenne du SGL 3 cavités	$-21,7\% \pm 3,57$	$-20,45 \pm 3,28$	$-20,9\% \pm 1,68$
Pic Onde E (m/s)	$0,71 \pm 0,15$	$0,13 \pm 0,29$	$0,75 \pm 0,12$
Pic Onde A (m/s)	$0,57 \pm 0,14$	$0,09 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,09$
Rapport E/A	$1,30 \pm 0,44$	$1,46 \pm 0,44$	$1,29 \pm 0,26$
Onde S' tricuspide (m/s)	$0,13 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,014$	

* $p<0.05$

Etudes des relations entre le SGL et les paramètres socio-démographiques et cliniques à l'inclusion (Figure 2).

- Caractéristiques socio-démographiques :

Les valeurs quantitatives du SGL étaient significativement différentes selon le sexe ($-22,66 \% \pm 0,88$ pour les femmes et $-19,70 \% \pm 0,71$ pour les hommes, $p=0,01$), il n'y avait cependant pas de corrélation entre le sexe et la présence d'un SGL altéré ($p=0,19$), ainsi que l'âge ($p=0,20$).

- Caractéristiques de la maladie :

Il n'existait pas de corrélation entre l'altération du SGL et la durée de la maladie ($p=0,68$).

Le critère de New York semblait, de façon non significative, plus fréquemment présent chez les patients ayant un SGL altéré : le critère de New York était présent dans 75% des cas chez les patients ayant un SGL altéré ($p=0,07$). Il n'y avait pas de différence significative de valeur du SGL selon le critère de New York ($-20,7\% \pm 1,1$ vs $-22,1 \% \pm 0,7$ $p=0,32$).

La moyenne du SGL était significativement plus basse chez les patients porteur du HLA B27 ($-20,8 \% \pm 0,67$ vs $-24,5 \% \pm 1,34$ $p=0,05$). Cependant il n'y avait pas de corrélation entre la présence d'HLA B27 et un strain altéré ($p=0,18$).

La valeur moyenne du SGL était significativement plus basse chez les patients qui avaient une sacro-iliite diagnostiquée à la radiographie ($-19,9 \% \pm 1$ vs $-22,6 \% \pm 0,68$ $p=0,05$), l'altération du SGL était significativement associée à la présence d'une sacro-iliite radiographique ($p=0,004$). Cela n'était en revanche pas retrouvé chez les patients ayant une sacro-iliite à l'IRM.

Il n'y avait pas de différence entre la valeur du SGL et la prise d'AINS ($p=0,32$), de même il n'y avait pas de corrélation entre la prise d'AINS et la présence d'un SGL altéré.

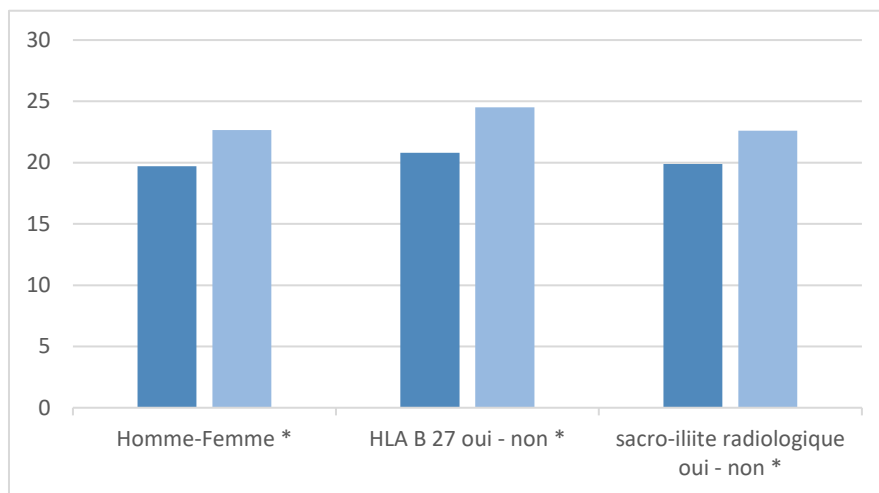
- Indice d'activité de la maladie :

Il n'y avait pas de corrélation entre l'altération du strain et la valeur du BASFI (45 ± 17 vs 48 ± 20 , $RR=0,23$, $p=0,26$), du BASMI ($3,5 \pm 0,6$ vs $3,7 \pm 0,6$, $RR=-0,04$ $p=0,85$) du BASDAI (57 ± 12 vs 55 ± 14 , $RR=-0,015$, $p=0,99$) de l'HAQ ($0,83 \pm 0,5$ vs $0,79 \pm 0,5$ $RR=0,1$ $p=0,65$), et l'EVA (63 ± 22 vs 62 ± 21 $RR=0,13$ $p=0,53$).

Il existait une corrélation non significative entre la valeur de la CRP et l'atteinte du SGL, la CRP tendait à être plus élevée chez les patients ayant un SGL altéré ($10 \pm 9,1$ vs $5 \pm 5,3$ $RR=0,37$ $p=0,06$).

L'ASDAS CRP n'était pas plus élevé chez les patients ayant un SGL altéré ($3,3 \pm 0,72$ vs $2,9 \pm 0,76$ $RR = 0,32$ $p=0,12$).

Figure 2 : Valeur du SGL moyen et paramètres socio-démographiques et cliniques à l'inclusion.



Etudes des relations entre le SGL et les paramètres socio-démographiques et cliniques à 12 mois de l'inclusion.

A 12 mois, un seul patient avait un SGL altéré. Il n'y avait pas de différence de valeur de strain entre les hommes et les femmes ($p=0,34$). Le patient qui avait un SGL altéré était significativement plus âgé que le reste des patients ($p=0,003$).

La valeur du SGL n'était plus différente en fonction de la présence ou non d'une sacro-iliite radiographique ($-22,1 \pm 2,4$ vs $-21,8 \pm 2,7$ $p=0,84$) ainsi qu'à l'IRM ($p=0,18$).

Il n'y avait pas de différence entre la valeur du SGL à 12 mois et la présence de l'HLA B27 ($-21,6 \pm 2,4$ vs $-23,2 \pm 2,9$ $p=0,37$).

A 12 mois les scores d'activités de la maladie n'étaient pas associés à la valeur du SGL (BASFI ($p=0,6$), BASMI ($p=0,7$), BASDAI ($p=0,8$), ASDAS CRP ($p=0,9$), CRP ($p=0,5$), HAQ ($p=0,9$)).

Etudes des relations entre la variation du SGL de l'inclusion à M12 et les paramètres socio-démographiques et cliniques.

Il n'y avait pas de différence entre la valeur quantitative moyenne du SGL à l'inclusion et à 12 mois ($-21,7\% \pm 3$ vs $-21,9\% \pm 2$, $p=0,73$).

L'amélioration du SGL était plus importante mais non significative chez les patients ayant une sacro-iliite à la radiographie (variation du SGL de $11,2\% \pm 18$ vs $-2\% \pm 11$, $p=0,06$). Cela n'était pas retrouvé pour les sacro-iliite diagnostiquée à l'IRM.

Il n'y avait pas de relation entre la variation du strain et la prise d'AINS à l'inclusion ($p=0,46$), ou la présence de l'HLA B 27 ($p=0,15$).

Enfin la valeur du SGL semblait s'améliorer mais de façon non significative avec l'amélioration de l'ASDAS CRP ($p=0,07$).

DISCUSSION

Notre étude est la première étude prospective interventionnelle, évaluant la fonction cardiaque diastolique et systolique avec mesure du 2D strain sur une période d'un an, chez des patients atteints d'une spondylarthrite ankylosante, n'ayant pas de facteur de risque cardiovasculaire ni d'atteinte cardiaque, à l'instauration d'une biothérapie.

Nous avons mis en évidence que 32% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avaient un strain global longitudinal altéré, et qu'il existe une normalisation du SGL chez 75% de ces patients à un an de l'instauration d'une biothérapie. A un an, un seul patient avait un SGL altéré. Il n'y avait pas de différence de valeur moyenne du SGL sur l'ensemble des patients à l'inclusion et à un an de biothérapie ($p=0,73$), en revanche il existait une différence significative concernant la valeur du SGL à l'inclusion et à 12 mois chez les patients qui avaient un SGL altéré à l'inclusion ($p=0,002$). Ainsi le SGL s'améliorait de façon significative chez les patients ayant un SGL altéré à l'inclusion.

La technique du 2D strain est aujourd'hui une technique validée par de nombreuses études^{23,24}, fiable et rapide. En pratique courante le strain longitudinal est facilement réalisable, et permet une analyse fine segmentaire et globale de la fonction systolique du ventricule gauche, et permet de diagnostiquer des cardiopathies infracliniques avant même l'altération de la FEVG (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique). Dans la littérature le strain longitudinal est la mesure qui a montré la meilleure reproductibilité, sa variabilité intra et inter observateur est faible (entre 3,6 à 5,3% et 7 à 11%)²³, alors que la variabilité inter-observateur de la FEVG par la méthode Simpson Biplan est de plus de 10%²², de même il existe une variabilité inter et intra observateur du strain radial (35% et 26%) et circonférentiel (15% et 13%) plus importante²⁵.

Ainsi nous avons décidé d'axer notre étude sur l'évaluation du strain global longitudinal qui apparait comme un facteur prédictif performant d'évènement cardiovasculaire.

Dans notre étude le strain global longitudinal est altéré chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ; peu d'études ont évalué le strain dans la spondylarthrite ankylosante, pour Ustun¹⁸ le SGL était diminué sans corrélation avec l'activité de la maladie. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre l'altération du SGL et les indices d'activités de la maladie, il semblait cependant y avoir une tendance à la corrélation entre la CRP et l'altération du SGL (RR=0,37 et $p=0,06$).

En revanche nous avons retrouvé une association significative entre la valeur du SGL et deux données caractéristiques de la maladie : la présence d'une sacro-iliite radiographique ($p=0,05$) et la présence de l'HLA B 27 ($p=0,05$). De plus l'altération du SGL était corrélée avec la présence d'une sacro-iliite radiographique ($p=0,004$). Nous n'avons retrouvé aucune étude qui avait analysé l'association de l'atteinte rachidienne radiographique et la fonction systolique cardiaque. L'atteinte rachidienne dans la spondylarthrite ankylosante est corrélée à l'activité inflammatoire de la maladie, ainsi l'altération du SGL pourrait être en lien avec l'activité inflammatoire de la maladie.

La normalisation du SGL observée chez 75% des patients de notre étude après un an de biothérapie montre que le contrôle de l'inflammation dans cette pathologie a un effet bénéfique en améliorant un marqueur pré clinique de dysfonction ventriculaire gauche. Le bénéfice éventuel au long cours de ces traitements sur les conséquences cardiovasculaires chez ces patients reste incertains d'autant qu'ils ne sont pas dénués d'effets secondaires²⁶, Ozen démontre même une altération du SGL sous anti-TNF au long cours comparé aux AINS²⁷. Aucune étude auparavant n'a étudié de façon prospective la fonction cardiaque à l'instauration d'une biothérapie.

Chen¹⁹ démontre une diminution du SGL, ainsi que du strain circonférentiel et radial, ainsi qu'une altération de la fonction diastolique comparé à une population témoin. Midtbø²⁰ démontre lui aussi une altération du SGL par rapport à une population témoin sans lien avec l'activité de la maladie. Comme dans la littérature nous avons mis en évidence que l'altération du SGL est significativement plus fréquente dans la population malade que dans une population témoin, à la différence de la littérature nos deux populations étaient indemnes de tout facteur de risque cardiovasculaire.

Ainsi notre étude suggère, que l'évaluation et le suivi cardiologique chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante est indispensable, afin de prévenir les évènements cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité chez ces patients. L'altération du SGL serait le reflet d'une activité inflammatoire importante et pourrait être un argument de plus quant à l'instauration précoce d'une biothérapie. Enfin l'altération du SGL est réversible après contrôle de l'activité inflammatoire sous biothérapie.

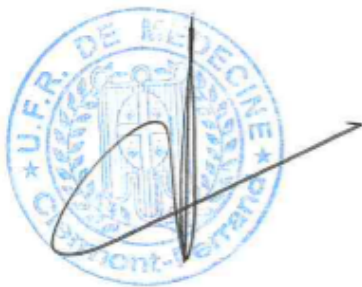
Notre étude est limitée par son faible effectif de la population, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de corrélation entre l'altération du SGL et les indices d'activités de la maladie, une étude avec une population plus importante pourrait peut-être montrer une corrélation. Enfin un suivi à plus long terme de la fonction systolique serait intéressant afin d'évaluer la persistance de l'amélioration du SGL sous biothérapie, en effet ces traitements pourraient à l'instar des chimiothérapies altérer la fonction systolique cardiaque à long terme²⁷.

CONCLUSION

Notre étude a permis de mettre en évidence qu'il existe une altération du strain global longitudinal dans la population atteinte de spondylarthrite ankylosante non traitée par biothérapie. Cette altération est significativement plus importante chez les patients en comparaison à une population de témoin sain, et est significativement associée à la présence d'une sacro-iliite radiographique. Les indices d'activités de la maladie ne sont pas associés au strain. A un an de l'instauration d'une biothérapie, il existe une normalisation du SGL chez 75% des patients. L'amélioration sur un an du SGL est significative pour les patients ayant un SGL altéré à l'inclusion.

L'évaluation cardiologique est indispensable chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, dont la première cause de mortalité est cardiovasculaire. Le contrôle de l'inflammation a un effet bénéfique en améliorant un marqueur pré clinique de dysfonction ventriculaire gauche qu'est le strain global longitudinal. Enfin l'atteinte du SGL pourrait être un argument supplémentaire quant à l'instauration d'une biothérapie dans la spondylarthrite ankylosante.

Clermont-Ferrand, le 13 10 2019
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



8 Février 2019
Clermont-Ferrand, le
Le Président du Jury

A large, dark, handwritten signature is written in black ink. The signature is stylized and appears to be "C. W. L. S. J." or similar. It is written in a cursive style and is positioned below the text "Le Président du Jury".

BIBLIOGRAPHIE

1. Dadoun S et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013;80:29-33.
2. Mathieu S et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:557-63.
3. Szabo SM et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-304.
4. Huang YP et al. Increased risk of ischemic heart disease in young patients with newly diagnosed ankylosing spondylitis--a population-based longitudinal follow-up study. *PLoS One*. 2013 May 15;8(5):e64155.
5. Parck CJ et al. Association with acute myocardial infarction with ankylosing spondylitis : A nationwide longitudinal cohort study. *J Clin Neurosci*. 2018 Oct;56:34-37
6. Münzel T et al. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2741-8.
7. Barnabe C et al. Systematic review and meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63: 522-9.
8. Greenberg JD et al; CORRONA Investigators. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:576-82.
9. Heslinga SC et al. The effects of golimumab treatment on systolic and diastolic left ventricular function in ankylosing spondylitis.
10. Lee JL et al. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis : a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Aug 7;20(1):171.
11. Weidemann F et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 283(2):H792-9.
12. Sengupta PP et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(10):1988-2001.
13. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (14):1401-13.
14. Esch BT, Warburton DE. Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. 2009 ;106(2):362-9.
15. Mor-Avi V et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12(3):167-205.
16. Sengupta PP et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(5):539-51
17. Buckberg G et al. Ventricular torsion and untwisting: further insights into mechanics and timing interdependence: a viewpoint. *Echocardiography*. 2011; 28(7):782-804
18. Nilgun U et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis without clinically overt cardiovascular disease by speckle tracking echocardiography. *Rheumatol Int*. 2015 ; 35:607-611.
19. Chen Y et al. Left ventricular myocardial dysfunction and premature atherosclerosis in patients with axial spondylarthritis. *Rheumatology*. 2015 Feb 1; 54:292-301.
20. Midtbo H et al. Left ventricular systolic myocardial function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Sep 22.
21. Lang RM et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update om the american society of echocardiography ans the european association of cardiovascular imaging, *J AM Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.

22. Bergenzaun et al. Assessing left ventricular systolic function in shock: evaluation of echocardiographic parameters in intensive care, *Crit Care* 2011; 15(4): R200.
23. Geyer H et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications, *J Am Soc Echocardiogr* 2010 Apr; 23(4):351-69.
24. Amundsen B et al. Non invasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:788-93.
25. Leischik R et al. Intraobserver and interobserver reproductibility for radial, circumferential and lonfitudinal strain echocardiography, *Open Cardiovasc Med J.* 2014;8:102-109.
26. Wronski J et al. The safety profile of tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis: Are TNF inhibitors safer than we thought? *J Clin Pharmacol* 2018 Nov 26.
27. Ozen S et al. Subclinical cardiac disease in ankylosing spondylitis, *Echocardiography.* 2018 Oct;35(10): 1579-1586.

ANNEXE 1 : BASDAI

Pour chacune des questions, entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre réponse.

1 – Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

2 – Où situeriez-vous votre degré global de douleur liée à la spondylarthrite ankylosante au niveau du cou, du dos et des hanches ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

3 – Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

4 – Où situeriez-vous votre degré global de gêne physique pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

5 – Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

6 – Quelle est la durée de la raideur matinale à partir de votre réveil ?

0 heure 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 2 heures ou plus

1 heure

ANNEXE 2 : BASFI

Entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre niveau de capacité à effectuer les activités décrites en vous référant aux dernières 48 heures ?

1 – Mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou d'un accessoires (ex: petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes)

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

2 – Vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un accessoire

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

3 – Atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un accessoire (ex: pince à long manche)

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

4 – Vous lever d'une chaise, sans accoudoir, sans utiliser vos mains ou toute autre aide

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

5 – Vous relever de la position "couché(e) sur le dos" sans aide

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

6 – Rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne physique

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

7 – Monter 12 à 15 marches sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien, **en ne posant qu'un pied sur chaque marche**

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

8 – Regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

9 – Faire des activités nécessitant un effort physique (ex: mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports)

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

10 – Faire des activités de toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail

Facile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

ANNEXE 3 : BASMI

Le BASMI (Bath ankylosing spondylitis metrology index) a été établi pour évaluer la mobilité de la colonne et des hanches. Il est basé sur

- 1) la distance oreille-mur > _____ cm
- 2) la rotation de la tête > _____°
- 3) la flexion du tronc en avant > _____
- 4) les flexions du tronc sur le côté > _____
- 5) la distance entre les malléoles internes (aux chevilles) lors de l'écart maximal des jambes > _____ cm

Une table de conversion permet de donner une cote de 0 à 10 pour chaque mesure. La moyenne des 5 cotes donne le BASMI. Il varie de 0 à 10 et plus la cote est élevée, plus les mouvements sont limités.

Soit ___ + ___ + ___ + ___ + ___ = ___ : 5 = ___

ANNEXE 4 : ASDAS

1. Où situez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

2. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

Aucune, 15 minutes, 30 minutes, 45 minutes, 1heure, 1h15, 1h30, 1h45, 2h ou plus.

3. Comment évaluez-vous globalement dansvotre maladie ?

Absent 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

4. Où situez-vous votre degré de gonflement ou de douleur articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

5. CRP en mg/L

ASDAS-CRP : $0,12 \times \text{Back Pain} + 0,06 \times \text{Durée de raideur matinale} + 0,11 \times \text{patient Global} + 0,07 \times \text{périphérique douleur / gonflement} + 0,58 \times \text{Ln (CRP 1)}$

Interprétation :

- Score < 1,3 : Inactif.
- Score $\geq 1,3$ et < 2,1 : Modéré.
- Score $\geq 2,1$ et < 3,5 : Actif.
- Score $\geq 3,5$: Très actif.

ANNEXE 5 : HAQ

Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement soins corporels				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				

<p>Hygiène</p> <p>Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - vous laver et vous sécher entièrement ? 				
<ul style="list-style-type: none"> - prendre un bain ? 				
<ul style="list-style-type: none"> - vous asseoir et vous relever des toilettes ? 				
<p>Attraper</p> <p>Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ? 				
<ul style="list-style-type: none"> - vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ? 				
<p>Préhension</p> <p>Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ouvrir une porte de voiture ? 				
<ul style="list-style-type: none"> - dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ? 				
<ul style="list-style-type: none"> - ouvrir et fermer un robinet ? 				
<p>Autres activités</p> <p>Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - faire vos courses ? 				
<ul style="list-style-type: none"> - monter et descendre de voiture ? 				
<ul style="list-style-type: none"> - faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage. 				
<p>Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :</p>				

Canne		Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair chausse-pied à long manche..)	
Déambulateur		Ustensiles spécialement adaptés	
Béquilles		Chaise spécialement adaptée	
Fauteuil roulant			
Autres préciser.....		Autres préciser.....	
Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :			
S'habiller et se préparer		Manger	
Se lever		marcher	
Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :			
Siège de WC surélevé		Poignée ou barre de baignoire	
Siège de baignoire		Instrument à long manche pour attraper les objets	
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)		Instrument à long manche	
Autres préciser.....			
Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :			
Hygiène		Saisir et ouvrir des objets	
Atteindre et attraper		Courses et tâches ménagères	

Méthode de calcul : A chaque question est allouée la note suivante : 0 = sans aucune difficulté 1 = avec quelque difficulté 2 = avec beaucoup de difficulté 3 = incapable de le faire. La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

ULMANN Lucie

Etude de la fonction cardiaque par échographie transthoracique chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante à l'introduction d'une biothérapie : comparaison à une population témoin et suivi longitudinal sur un an.

Thèse de Médecine Clermont Ferrand 2019

RESUME

INTRODUCTION La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique qui touche 0.3% de la population, sa prévalence serait largement sous-estimée. La première cause de mortalité est cardiovasculaire, les atteintes cardiaques sont multiples, récemment sont décrits des insuffisances cardiaques et un risque accru de cardiopathie ischémique. L'inflammation systémique est identifiée comme un facteur de risque cardiovasculaire. Le traitement par biothérapie pourrait diminuer le risque cardiovasculaire en diminuant l'inflammation systémique. L'évaluation du strain global longitudinal (SGL) permet une analyse de la fonction myocardique à un stade précoce infra-clinique des cardiopathies gauches alors même que les analyses conventionnelles échographiques sont normales. Notre étude avait pour objectif l'évaluation de la fonction cardiaque par échographie trans-thoracique à l'instauration d'une biothérapie et sur un suivi d'un an, chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante sans facteur de risque cardiovasculaire et cardiopathie, en comparaison à une population témoin, ainsi que d'évaluer sa corrélation avec les indices d'activités de la maladie.

MATERIEL ET METHODE Il s'agissait d'une étude prospective longitudinale de 2015 à 2017 avec un suivi d'un an, tous patients inclus dans l'étude RCVRIC étaient inclus dans notre étude et bénéficiaient d'un suivi rhumatologique à 6 mois et 1 an. Les données rhumatologiques étaient recueillies dans une base de données. Etaient recueillies à l'échographie cardiaque transthoracique l'évaluation de la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche et droite, l'évaluation du strain était réalisée par un logiciel de post traitement (Echopac, GE Medical Systems, Horton, Norway). La norme du SGL moyen était fixée à -19.5%.

RESULTATS 40 patients ont été inclus, l'analyse finale a porté sur 25 patients. Tous les patients ont bénéficié de l'instauration d'une biothérapie à l'inclusion, un groupe témoin d'une population saine a été apparié en 1:1. Chez les patients à l'inclusion, la FEVG était dans 100% des cas normale, 32% des patients avaient une altération du SGL, contre 16% de la population témoin (p=0.01). A 6 mois 16% de la population de patients avait un SGL altéré. A un an, un seul patient avait un strain altéré, le SGL a été normalisé chez 75% des patients. Il n'y avait pas de différence concernant la valeur moyenne du SGL à l'inclusion et à 12 mois (-21,7%±0,68 vs -21,9%±0,53 p=0.7), cependant il existait une différence significative chez 8 les patients ayant un SGL altéré à l'inclusion en comparaison à 12 mois (-17,7%±1 vs -21,7%±1,9 p=0.002). Le SGL était significativement meilleur chez les femmes que les hommes (-22,66%±0,88 vs -19,70%±0,71 p<0.05). L'altération du SGL était significativement associée à la présence d'une sacro-iliite radiographique (p=0.004). Il n'y avait pas de corrélation avec les indices d'activités de la maladie.

CONCLUSION Notre étude a permis de mettre en évidence que 32% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avaient un SGL moyen altéré à l'inclusion, la différence était significative comparée à une population de témoin sain. L'instauration de biothérapie a permis de normaliser le SGL moyen dans 75% des cas à un an. A un an il existait une amélioration significative du SGL chez les patients ayant un SGL altéré à l'inclusion. L'altération du SGL est significativement plus fréquente chez les patients ayant une sacro-iliite radiographique, elle n'est pas corrélée avec les indices d'activité de la maladie. Notre étude suggère que l'instauration d'une biothérapie a un effet bénéfique dans cette population en améliorant un marqueur pré clinique de dysfonction ventriculaire gauche qu'est le strain global longitudinal.

MOT-CLES: strain global longitudinal, spondylarthrite ankylosante, biothérapie, antiTNF alpha.

JURY: Président : Monsieur le Professeur CITRON Bernard

Membres du jury : Monsieur ESCHALIER Romain, Professeur, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand.

Madame TOURNADRE Anne, Professeur Faculté de Médecine Clermont-Ferrand.

Monsieur CLERFOND Guillaume, Docteur, Cardiologie, CHU Clermont-Ferrand

DATE DE LA SOUTENANCE : mercredi 6 mars 2019.