



HAL
open science

Dysfonction systolique, diastolique, et valvulopathies évaluées par échocardiographie transthoracique dans la spondyloarthrite axiale : revue systématique de la littérature et méta analyse

Fanny Adeline

► To cite this version:

Fanny Adeline. Dysfonction systolique, diastolique, et valvulopathies évaluées par échocardiographie transthoracique dans la spondyloarthrite axiale : revue systématique de la littérature et méta analyse. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03210875

HAL Id: dumas-03210875

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03210875>

Submitted on 28 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**DYSFONCTION SYSTOLIQUE, DIASTOLIQUE, ET VALVULOPATHIES ÉVALUÉES PAR
ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE :
REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA ANALYSE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Fanny ADELINÉ

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 15 avril 2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur GAUDIN Philippe

Membres :

M. le Docteur ROMAND Xavier, directeur de thèse

M. le Professeur BAILLET Athan

M. le Professeur BARONE-ROCHETTE Gilles

M. le Professeur SALMON Jean-Hugues

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Pr Philippe Gaudin,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de ce jury, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance, votre pédagogie. Merci de m'avoir accueillie dans votre service, puis soutenue dans tous mes projets, et de m'avoir donnée le goût de la rhumatologie interventionnelle.

A mon directeur de thèse, Dr Xavier Romand,

Merci de m'avoir accompagnée durant tout ce projet, c'était un grand plaisir de partager ce travail à tes côtés. Je ne te remercierai jamais assez pour ta patience et ta disponibilité. Tu m'as appris énormément, et tu as fait un excellent directeur de thèse !

A mes juges,

Pr Athan Baillet, *je te remercie d'avoir cru en moi et en ce travail, de ton soutien, de ton implication et de tes conseils précieux. Merci de m'avoir fait découvrir (et aimer !) la recherche fondamentale. Merci également de ta bienveillance tout au long de mon parcours.*

Pr Gilles Barone-Rochette, *merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et merci pour vos conseils.*

Pr Jean-Hugues Salmon, *je vous remercie, l'ensemble de votre équipe et vous, de m'avoir fait découvrir la rhumatologie, il y a maintenant 5 ans. Merci du soutien et de la valeur que vous portez à vos étudiants. Votre sens de la pédagogie est exemplaire, et vous avez donné l'envie à plus d'un de suivre votre voie ! Et enfin, merci d'avoir accepté de m'accompagner jusqu'à aujourd'hui, en faisant partie de mon jury.*

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueillie et accompagnée durant mon parcours.

Je remercie tout particulièrement :

Le service d'oncologie de la Mutualiste, *merci à toute l'équipe et à toi Sandrine, de m'avoir fait débiter l'internat en douceur. Vous m'avez appris le vrai sens de l'humanité et de l'empathie, qui me guideront je l'espère tout au long de ma carrière et vie. Mention spéciale à mes 3 compères de 1^{er} semestre, Micka, Béné, Thibaut, « les BB docteurs de l'IDH ».*

Le service d'infectiologie d'Annecy, *où j'ai pu découvrir le COVID en avant première ! Malgré la difficulté de mon stage, cela a été très formateur.*

Le service de rhumatologie de Reims, *après avoir fait mes premiers pas dans votre service, merci de m'avoir permis de retravailler 6 mois parmi vous, c'était une très belle expérience.*

Le Centre Hospitalier d'Uriage, *merci pour ce stage formateur, la bonne ambiance et les footings au sommet !*

Le service de rhumatologie du CHU de Grenoble, merci à toute l'équipe, vous m'avez donné l'envie de poursuivre mon parcours dans le milieu hospitalier. **Marine et Claire, les premières assistantes de mon internat**, merci de votre soutien et bonne humeur durant mon premier semestre en rhumatologie, parfois difficile. Vous avez été d'une grande aide dans les débuts de mon internat !

Les Dr Romain Gastaldi et Dr Laurent Grange, merci de votre bonne humeur et de votre aide en hôpital de jour !

Le Dr Mélanie Gilson, merci d'avoir participé à ma formation, de ta gentillesse et ton expertise, qui m'ont données envie d'aller vers de nouveaux horizons pour découvrir le milieu de la pédiatrie et la vie parisienne.

Le Dr Caroline Furnon, « Caro », tu as fait une super cointernne et super amie, je regrette de ne pas avoir plus travaillé avec toi car tu dois aussi être une super cheffe !

Anna, je suis heureuse de t'avoir rencontrée et d'avoir pu garder bon contact.

Mes cointernnes, Giulia, Béné, Thibaut, Micka, Orlane, Silvio, Cécile, Caro, Charlotte, Duncan, Sarah, Noémie, Clément, Manon, Augustin, Arianna, Laura, Jérémy, Juliette, Océane, l'internat m'a permis de faire des rencontres géniales, juste merci.

Sans oublier mes partenaires de confinement à l'internat d'Annecy, Sarah, Sarah, Thomas, Apolline, Duncan, Lucas, François, Claire, Camille, merci pour les parties de bad et volley enflammées, et surtout les apéros-butte !

**Et le plus important,
A ma famille et mes amis,**

Mes parents, vous êtes les personnes les plus importantes de ma vie, je vous admire et vous remercie d'avoir pu me donner la chance de réussir, car si j'en suis arrivée là, c'est grâce à vous. Merci papa pour tes p'tits plats, Maman, pour tes massages (et gâteaux !), et tous les deux pour votre soutien depuis toutes ces années (on ne les compte plus !), avec une mention spéciale pour les dictées du collège, et ta relecture maman, sans qui ce manuscrit ne serait pas le même.

« En avant, calme, et droit »

Mémère, Pépère, et Mamie, ma plus grande fierté est de vous avoir rendus fière de moi.

Lulu, ma sœur, mon modèle depuis toujours, **et Fab**, qui reste notre babychou même à 18 ans + 1 jour, merci de votre soutien et de m'avoir supportée durant toutes ces heures de révisions en pyjama-plaid à la maison ! On sait tous que je suis la préférée, mais rien n'aurait été pareil sans vous, je suis fière de vous.

Mes tontons, tatas, cousins, cousines, petits-cousins, merci d'avoir été présents tout au long de mon cursus, et d'être une famille si unie.

Steven, Stivi, comme l'internat c'est un peu trop facile, on a décidé de mettre un petit level en plus. Merci d'avoir été là depuis le début, de me rappeler que rien n'est jamais grave et que tout va bien se passer. Merci d'être toi et de me rendre si heureuse. Merci à ta famille, mes « beaux-parents », tous tes frères et sœurs, de m'avoir fait une petite place et de nous soutenir tous les jours.

Etienne, Docteur Massin, merci pour tout, ne change jamais, t'es devenu un vrai pro du ski, et un vrai ami.

Camille, Camille (une autre), Gornette, mes petits cariboux, quelles rencontres ! Vous avez été présentes dans les pires moments, mais surtout les meilleurs. Mention spéciale à toi ma petite Gornette, Docteur un jour avant moi ! Tu es l'amie et le médecin que tout le monde rêve d'avoir, je suis fière de toi. Camille, merci de m'avoir tant épaulée, l'internat n'aurait pas été le même sans notre coloc, gros pincement au cœur de voir la fin s'approcher, mais on ira bientôt vivre notre meilleure vie à Tahiti. Et merci pour « the last » relecture, sans laquelle il y aurait eu beaucoup trop d'espaces. Camille, et ma famille adoptive les Rajerison, à cette amitié qui ne s'arrêtera jamais, à mes nuits d'insomnie en D4 à tes côtés, et au macdo de 5h du mat' après le Curtn' !

Aurélien, merci pour tes conseils précieux et ta gentillesse.

Piero, « Pierre, Pierro, Pierrot », un grand merci pour avoir corrigé mon anglais qui, nous le savons tous, est loin d'être parfait !

Camille (encore), Johanna, Laurie, merci pour ces soirées sous-colles enflammées et la pizza saumon.

Sam, des allers-retours derrière toi en scooter pour aller monter à cheval, à ceux en voiture pour aller à Reims durant nos études, merci d'avoir toujours été là. T'as même finie par devenir une Adeline ! Merci Florence, Cyrille, et Vincent, de nous avoir soutenues avec Sami toutes ces années.

Izia, et la famille Picot, merci pour tous ces moments partagés ensemble, vous comptez beaucoup pour moi.

Mes amis les plus anciens, les meilleures Camille Emme et Marie, malgré les années et nos parcours différents, je suis fière que vous soyez aujourd'hui à mes côtés. Pierre, merci de me rappeler que « les médecins font des thèses et se posent des questions sans jamais y répondre », Alex, pour m'avoir fait tant rire sur des skis entre 2 rédactions de thèse, et Cédric, en souvenir de toutes ces rigolades au collège.

Nora, merci pour toutes ces courses et ces semaines de vacances, « tu es la seule qui me suit dans ces folies sportives ! ».

Camou, pour m'avoir supportée durant les dernières semaines avant ma thèse ! La coloc du pôle médical tronchois va me manquer.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	10
PARTIE I : INTRODUCTION	11
I- LES SPONDYLOARTHrites.....	11
1) <i>Généralités</i>	11
2) <i>Épidémiologie</i>	12
3) <i>Physiopathologie</i>	13
a) Déterminants génétiques dans la SA.....	13
b) Les facteurs environnementaux	15
c) Enthésites et arthrites	16
4) <i>Classification</i>	19
5) <i>Principes thérapeutiques</i>	20
II- ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES ET SPONDYLOATHRITE	21
1) <i>SpA et surmortalité cardiovasculaire</i>	21
2) <i>Atteintes cardiaques dans la SpA</i>	24
a) L'insuffisance cardiaque	24
b) L'atteinte aortique et valvulaire	25
d) Les traitements dans la SpA : contributeurs ou protecteurs ?.....	26
III- ÉCHOCARDIOGRAPHIE	27
1) <i>Paramètres échocardiographiques conventionnels</i>	27
2) <i>Échographie 2D strain</i>	30
IV- COMORBIDITÉS ET DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE	32
PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL	38
PARTIE III : DISCUSSION	69
CONCLUSION	74
RÉFÉRENCES	75
ANNEXE	82

ABRÉVIATIONS

2D : Deux Dimensions ou Bidimensionnelle

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

COX-2 : Cyclo-Oxygénase de type 2

CSE : Complexe Synovio-Enthésitique

DDVFD : Diamètre Diastolique du Ventricule gauche en Fin de Diastole

DMARDs : Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs

ETT : Échocardiographie TransThoracique

EULAR : European League Against Rheumatism

FE : Fraction d'Éjection

HLA : Human Leukocyte Antigen

IC : Intervalle de Confiance

IDM : Infarctus Du Myocarde

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LES : Lupus Érythémateux Systémique

OR : Odds Ratio

RCUH : Recto Colite Ulcéro Hémorragique

RIC : Rhumatismes Inflammatoires Chroniques

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

SA : Spondylarthrite ankylosante

SpA : Spondyloarthrite

STE : Speckle Tracking Echocardiography

TNF : Tumor Necrosis Factor

VG : Ventricule Gauche

PARTIE I : INTRODUCTION

I- LES SPONDYLOARTHRES

1) Généralités

Les spondyloarthrites (SpA) sont une entité qui regroupe historiquement un ensemble de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) comprenant comme chef de file la spondylarthrite ankylosante (SA), et également le rhumatisme psoriasique, les manifestations articulaires associées aux entérocopathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)), les arthrites réactionnelles et les SpA indifférenciées. Certains y classent également le SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite). **(Figure 1)**

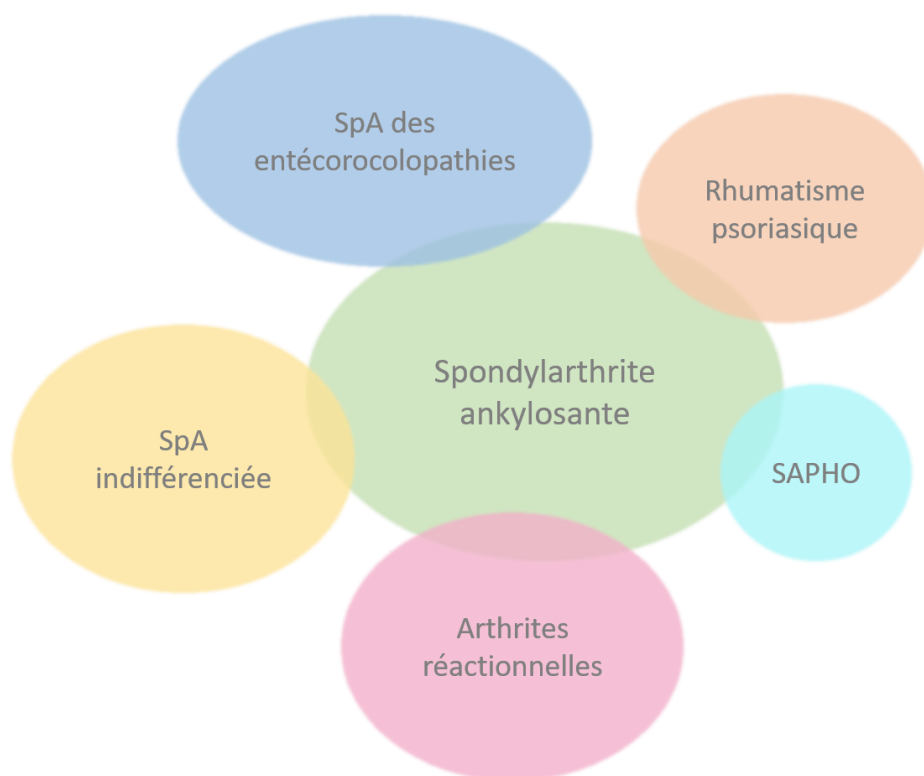


Figure 1. Le groupe des spondyloarthrites (SpA)

Elles ont en commun des manifestations cliniques et radiologiques qui associent à des degrés divers une atteinte pelvi-rachidienne (rachis et sacro-iliaques), une atteinte articulaire périphérique (oligoarthrites asymétriques) et/ou enthésopathique, et des atteintes extra-articulaires. (1) L'uvéite antérieure aiguë est la manifestation systémique la plus fréquente, souvent pauci-symptomatique, elle nécessite une attention particulière par sa fréquence et sa potentielle sévérité. (2) D'autres atteintes systémiques y sont fréquemment associées : l'atteinte cutanée telle que le psoriasis, l'atteinte digestive dont la présence nécessite une collaboration étroite avec le gastro-entérologue à la recherche d'une entérocolopathie associée, et d'autres manifestations plus rares, comme le syndrome restrictif pulmonaire lié à l'ankylose, l'ostéoporose, ou encore l'amylose.

Elles partagent également un terrain génétique commun avec une forte association au gène HLA-B27.

2) Épidémiologie

La prévalence globale de l'ensemble des SpA axiales est de 0,3% en France, faisant de la SpA le deuxième RIC le plus fréquent, et touchant autant l'homme que la femme en particulier dans les formes non radiographiques. (3) La prévalence mondiale de la SpA axiale est très hétérogène, expliquée par les caractéristiques démographiques et méthodologiques, allant de 0,2% en Asie du Sud Est à 1,6% dans le Nord de l'Arctique, selon une méta-analyse publiée en 2016. (4)

L'âge moyen de début des symptômes est de 26 ans et dans la majorité des cas, la SpA se déclare dans la troisième décennie, avec des formes à début précoce (avant 16 ans) ou tardif (après 45 ans) possibles mais rares. (5) Il existe souvent un délai diagnostique de plusieurs années chez ces patients.

3) Physiopathologie

Les mécanismes déclenchant l'apparition de la SpA n'ont pas encore été à ce jour totalement élucidés. On suspecte des facteurs génétiques et environnementaux d'en être responsables.

a) Déterminants génétiques dans la SA

La plupart des études sur la physiopathogénèse, en particulier celles de génétique, se sont concentrées dans le passé sur la SA, qui constitue un groupe plus homogène, condition indispensable pour avoir des résultats robustes dans ces domaines de recherche.

Il existe une forte association entre HLA-B27, qui est un allèle normal du complexe majeur d'histocompatibilité et la survenue d'une SA. Il s'agit même actuellement de la plus forte association connue entre un antigène du système Human Leukocyte Antigen (HLA) et une maladie. (6) Il est retrouvé chez 74 à 89% des patients avec une SpA axiale. (7) Cependant, seule une petite proportion de personnes dans la population générale HLA-B27 positif (5 à 6% de la population caucasienne) développent une SA, et HLA-B27 explique seulement 20 à 40% de la susceptibilité génétique à la SA, suggérant la contribution de gènes supplémentaires.

(Figure 2) (8)

Gène		Fonction	Associé avec		
			Spondylarthrite ankylosante	Psoriasis	Entérococolopathies
6p21.3	HLA-B	Présentation de l'antigène	Oui
5q15	ERAP1	Aminopeptidase	Oui	Probable	..
1p31.2	IL23R	Récepteur de cytokinique	Oui	Oui	Oui
2p15	Oui
21q22	Oui
12p13.2	TNFRSF1A	Récepteur de cytokinique	Probable	..	Oui
16q22	TRADD	Signalisation	Probable
9q32	TNFSF15	Cytokine inflammatoire	Probable	..	Oui
2q14	IL1A	Cytokine inflammatoire	Probable
2q12	IL1R2	Récepteur cytokinique	Probable
9q34	CARD9	Défense immunitaire innée	Probable
4q21.3	ANTXR2	Morphogenèse vasculaire	Probable

Figure 2. Aperçu du locus, du gène, et de la fonction des facteurs de risque génétiques définis et probables de la spondylarthrite ankylosante

D'après Dougatos et Baeton, 2011 (8)

La SA est en effet une maladie polygénique. Ceci est démontré par l'existence de formes familiales de la maladie, par un fort taux de concordance entre jumeaux monozygotes et par une héritabilité élevée chez les personnes apparentées à des sujets atteints. (9) Cependant, plus de 50% de la prédisposition génétique reste à démontrer.

D'autres déterminants génétiques ont récemment été associés aux SpA illustrant le caractère polygénique de l'affection. Certains polymorphismes de gènes codant pour l'interleukine (IL)-1 (cytokine impliquée dans l'inflammation et la destruction articulaire) pourraient s'intégrer dans les mécanismes de la maladie. Une peptidase, Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase 1 (ERAP-1), impliquée dans le clivage des récepteurs des cytokines (IL-1, IL-6, TNF-alpha) de la surface cellulaire et dans la présentation des peptides pour la présentation des molécules HLA de classe I, pourrait être impliquée suite à des variations nucléotidiques. (10) Enfin, plusieurs équipes ont soulevé l'association entre des variants nucléotidiques du récepteur de l'IL-23 et la SpA mais aussi ses manifestations extra-articulaires (maladie de Crohn et psoriasis). (11)

b) Les facteurs environnementaux

D'autres facteurs ont été décrits dans la physiopathogénie de la SpA. Une stimulation bactérienne, survenant à distance de l'appareil locomoteur, pourrait intervenir à bas bruit, ainsi qu'une dysbiose du microbiote intestinal. Il existe en effet de multiples façons par lesquelles le système immunitaire de l'hôte peut interagir avec les organismes commensaux qui colonisent les surfaces muqueuses, afin de maintenir une homéostasie. Cet équilibre est néanmoins fragile et peut entraîner diverses maladies une fois perturbé, y compris une arthrite. Plusieurs hypothèses ont été explorées pour expliquer les mécanismes par lesquels les micro-organismes peuvent affecter l'hôte d'une manière qui incite au développement de l'arthrite : translocation bactérienne, sécrétion de métabolites, dérégulation des cellules immunitaires muqueuses et épitopes à réaction croisée. **(Figure 3)** (12)

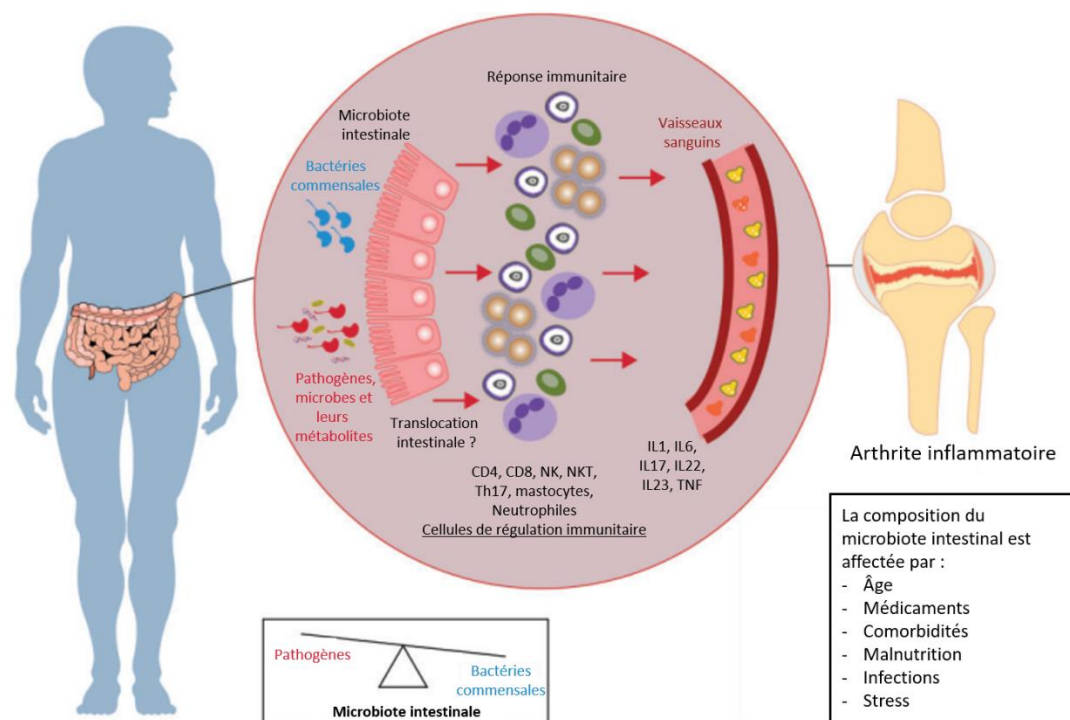


Figure 3. Mécanisme proposé pour l'axe intestin-articulation dans l'arthrite inflammatoire

D'après Jethwa et Abraham, 2016 (13)

Le tabac est quant à lui associé à des formes plus sévères, avec une progression radiographique et une moindre réponse aux biothérapies. (14)

Au total, il est donc probable que les SpA soient liées à l'association entre un terrain génétique prédisposant et un stimulus environnemental entraînant une réponse immunitaire exagérée impliquée dans l'arthrite et l'enthésite de la SpA. **(Figure 4)**

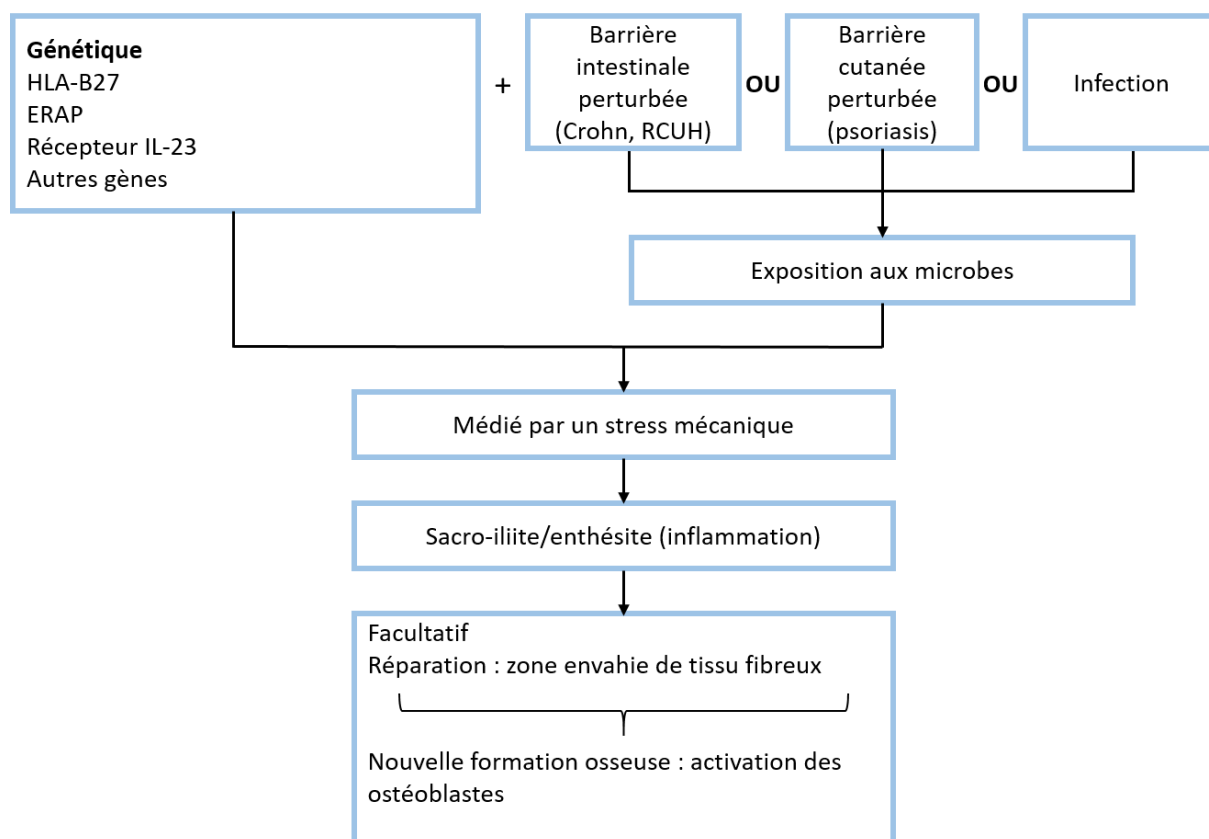


Figure 4. Pathogenèse de la SpA axiale

D'après Sieper et al. 2017 (5)

c) Enthésites et arthrites

La cible anatomique principale dans la SpA est l'enthèse, qui correspond à la zone de jonction entre d'une part les ligaments, tendons, capsules et d'autre part l'os. Il existe un grand nombre d'enthèses dans l'organisme, que ce soit au niveau des articulations synoviales, des amphiarthroses (symphyse pubienne, articulation manubriosternale, disque

intervertébral), des diarthroses (articulations sacro-iliaques, sterno et acromio-claviculaire), expliquant le polymorphisme clinique et radiologique des atteintes. (15)

Le processus inflammatoire débute par un infiltrat au niveau de la plaque osseuse sous chondrale, formant une érosion osseuse précoce. Ensuite survient le processus de cicatrisation conduisant à une fibrose et évoluant vers une ossification sous forme d'enthésophytes caractéristiques. Les mécanismes de ce processus inflammatoire ne sont aujourd'hui pas parfaitement connus. Il a été mis en évidence dans un modèle animal, la présence dans l'enthèse de cellules lymphoïdes résidentes exprimant le récepteur de l'IL-23 et produisant (sous l'effet de l'IL-23) de l'IL-17 et de l'IL-22, activant l'ossification locale. (16,17)

L'enthèse n'est pas la seule cible anatomique du processus inflammatoire des SpA. En effet, on observe également de véritables synovites, mais le caractère primaire de ces synovites est discuté en envisageant une extension du processus inflammatoire depuis l'enthèse de la capsule articulaire à la membrane synoviale elle-même, ce qui pourrait déclencher une véritable synovite. (18) On parle alors de « complexe synovio-enthésitique » (CSE). (19)

Une représentation schématique du CSE (**Figure 5**), utilisant l'enthèse du tendon d'Achille, permet d'expliquer le concept.

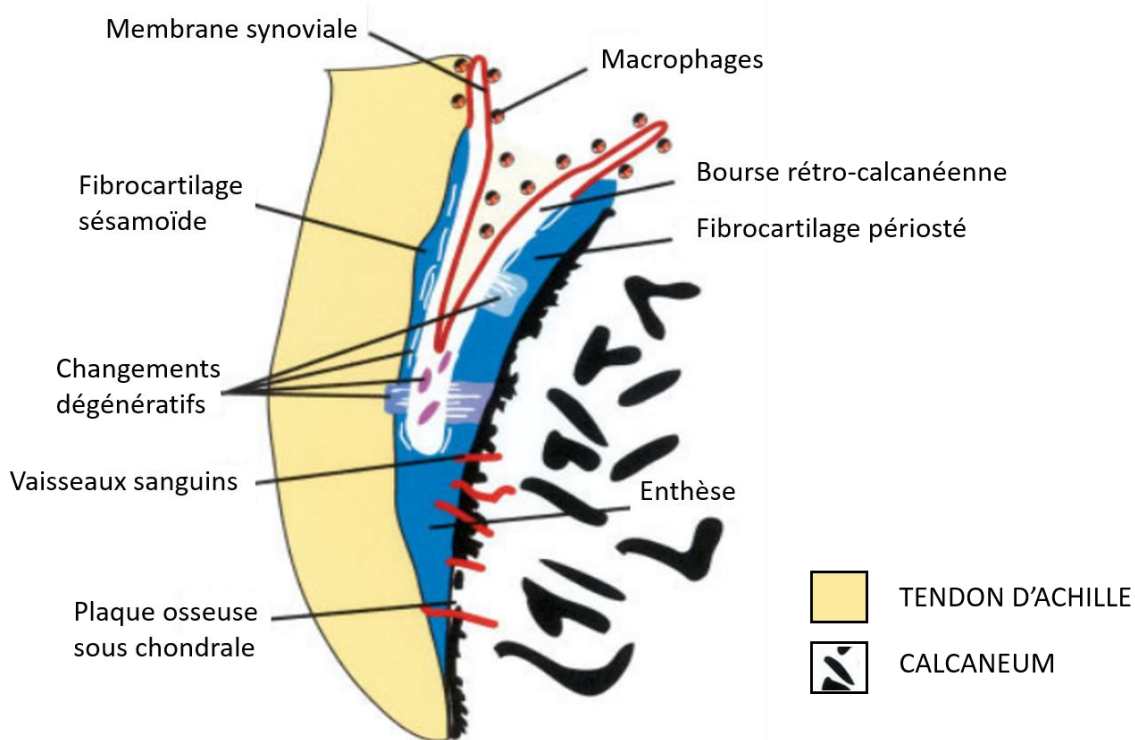


Figure 5. Le complexe synovio-enthésitique

D'après McGonagle et al. 2007 (19)

La membrane synoviale, qui est intimement liée à l'enthèse, tapisse une grande partie de la bourse rétrocalcaneéenne, sauf dans la région où le fibrocartilage sésamoïde dans la partie profonde du tendon appuie contre le fibrocartilage périosté couvrant la tubérosité supérieure. Les macrophages font partie intégrante de la synoviale et leur proximité anatomique avec le fibrocartilage adjacent aux insertions pourrait contribuer à une réponse inflammatoire en relation avec des changements dégénératifs dans les parois de la bourse ou au niveau de l'enthèse. Bien qu'une enthèse saine et jeune soit probablement avasculaire, l'invasion des vaisseaux sanguins de l'enthèse est fréquente chez les individus plus âgés. (20) Les vaisseaux sanguins peuvent provenir de l'os sous-jacent aux sites d'absence focale de la plaque osseuse sous-chondrale, comme illustré, où ils peuvent envahir des tissus à la surface du tendon, y compris la synoviale.

4) Classification

Il existe des critères de classification pour la SA qui sont les critères de New York modifiés. **(Annexe 1)** Lorsqu'on analyse ces critères, il devient évident qu'ils ne permettent pas de reconnaître les formes récentes de la maladie, les formes frustes, ni les formes au carrefour de plusieurs SpA. Des retards diagnostiques de plusieurs années parfois ont fait naître des classifications plus larges, incluant les SpA non radiographiques.

Une nouvelle terminologie a été proposée, issue des critères de classification de l'*Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* en 2009, permettant d'une part de mieux décrire le phénotype clinico-radiologique d'un patient atteint de SpA, mais aussi d'en faire le diagnostic plus précoce avec l'ajout de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). (21)

(Figure 6)

La distinction est faite entre les formes axiales et périphériques. (22) La SpA axiale est la forme dominée par l'inflammation du squelette axial (rachis, articulations sacro-iliaques), par opposition à l'atteinte des enthèses et/ou articulations du squelette périphérique, bien que ces deux formes soient fréquemment associées. Cette nouvelle classification permet d'introduire la notion de SpA axiale non radiographique, par opposition à la SA (SpA axiale radiographique par définition). Étant récente, il existe beaucoup plus de données sur les SpA axiales radiologiques (SA) que pour les SpA axiales non radiographiques.

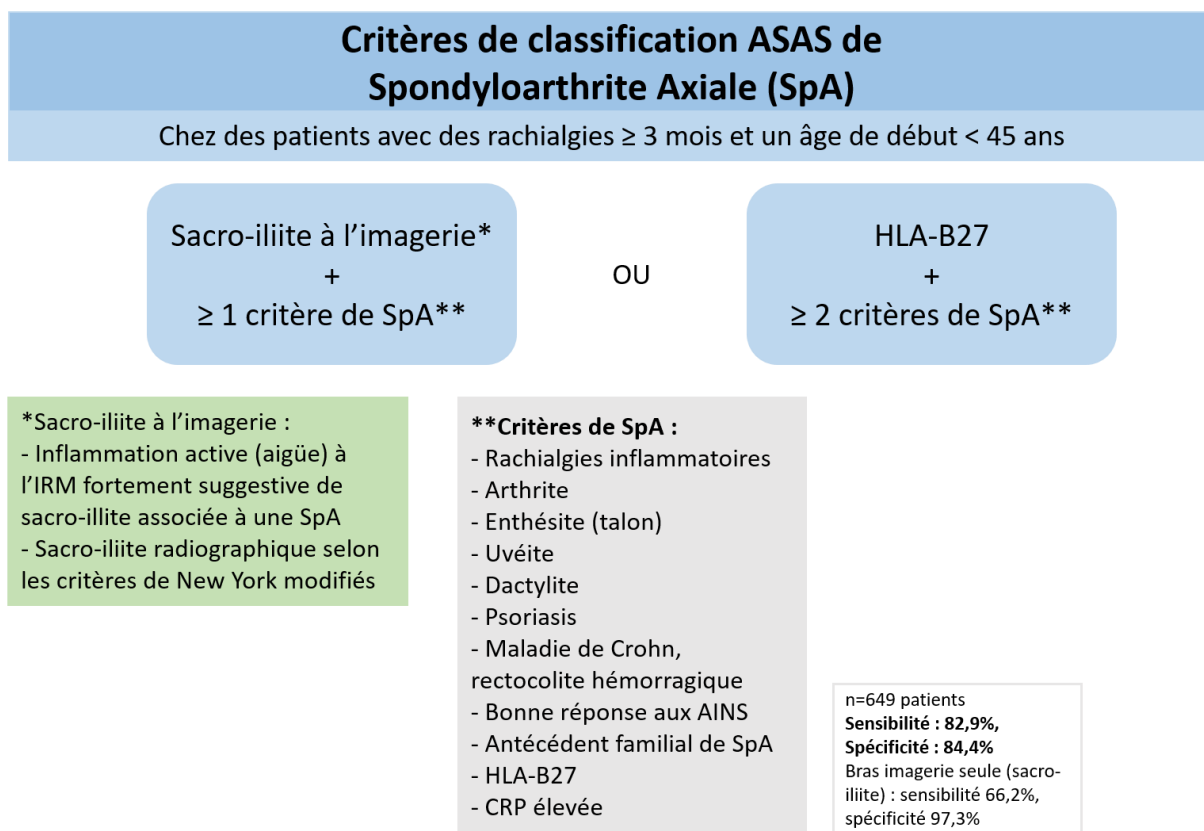


Figure 6. Les critères de classification ASAS

D'après Rudwaleit et al. 2009 (23)

5) Principes thérapeutiques

Les objectifs des traitements sont le contrôle des poussées inflammatoires de la maladie, la lutte contre les douleurs et l'enraidissement, et le maintien de la capacité fonctionnelle. Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en première ligne, avec éventuellement les gestes locaux d'infiltrations. Les traitements « de fond » (DMARDs, Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs) s'adressent aux patients ne répondant pas ou insuffisamment aux AINS. Le choix est guidé par les atteintes cliniques, avec l'utilisation de traitements conventionnels (Méthotrexate, Sulfazalazine) dans les formes à atteintes périphériques prédominantes, et de biomédicaments (anti-Tumor Necrosis Factor (TNF α), anti-IL-17, anti-IL-23) dans les formes

axiales. Ce traitement médicamenteux fait partie d'une prise en charge globale avec en particulier une place importante dévolue à la rééducation. (Figure 7)

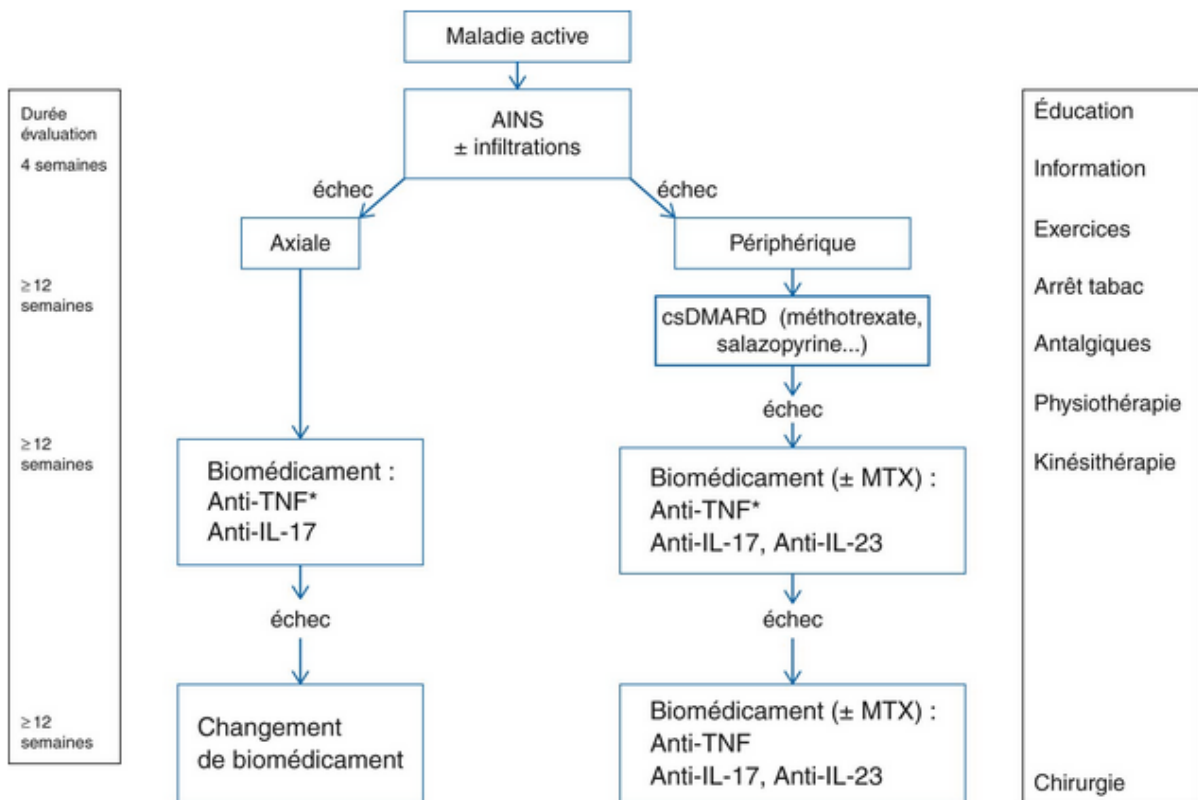


Figure 7. La stratégie thérapeutique dans la SpA (24)

II- ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES ET SPONDYLOATHRITE

1) SpA et surmortalité cardiovasculaire

Les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité responsable d'une surmortalité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). (25) Par rapport à la population générale, les mortalités dans la PR par infarctus du myocarde (IDM) et accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont augmentées respectivement de 59% et 52%. (26) La PR multiplie par deux le risque cardiovasculaire et a un effet similaire en ampleur à celui du diabète. (27) Le

risque cardiovasculaire est d'autant plus important que la PR a une longue durée d'évolution et qu'il existe des manifestations extra-articulaires. (25) Le lupus érythémateux systémique (LES) est un autre facteur de risque établi de maladie cardiovasculaire. (28)

Les données dans la SpA sont moins nombreuses, et, bien que non liées à l'auto-immunité, les SpA partagent avec la PR et le LES la présence d'une inflammation chronique et d'une stratégie thérapeutique assez proche. Une surmortalité a été documentée chez des patients atteints de SA avec un taux de mortalité globale de 1,6 à 1,9 fois supérieure à celui de la population générale. La surmortalité cardiovasculaire a été estimée entre 20 et 40% dans cette population. (29) Une méta-analyse évaluant le risque de survenue d'un IDM ou AVC chez les patients atteints de SA a montré une augmentation significative d'IDM (Odds Ratio (OR) à 1,60, Intervalle de Confiance (IC) à 95% 1,32–1,93) et d'AVC (OR 1,50, IC à 95% 1,39-1,62) par rapport aux groupes témoins. (30) Par conséquent, la gestion du risque cardiovasculaire et des facteurs de risque mérite une attention particulière chez les patients atteints de SpA.

Les facteurs de risque habituels (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie) sont plus fréquents chez les patients ayant une PR ou une SpA. Cependant, ils n'expliquent pas à eux seuls l'augmentation du risque observé car, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire habituels le risque relatif d'événements cardiaques n'est que très discrètement diminué. (31) L'élément déterminant qui semble expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire est l'inflammation qui, d'une part, joue un rôle important dans toutes les phases de l'athérome, et d'autre part potentialise l'effet des facteurs de risque habituels (l'exemple le plus connu étant l'influence sur le profil lipidique).

(Figure 8)

Enfin, les traitements peuvent affecter le risque cardiovasculaire en ciblant l'inflammation, mais peuvent également avoir des effets indésirables. Les glucocorticostéroïdes, par exemple, sont associés à la dyslipidémie et à l'hypertension. Les

AINS quant à eux peuvent entraîner une rétention hydrosodée et une augmentation du risque thrombotique. Il existe également un risque augmenté d'IDM lors des prises au long cours. Les coxibs ou inhibiteurs de cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) sont une forme d'AINS qui ciblent directement la COX-2, une enzyme responsable de l'inflammation et de la douleur. Ils ont été développés pour réduire la toxicité gastro-intestinale liée aux AINS classiques. Après une période de doute sur l'innocuité cardiovasculaire des inhibiteurs de COX-2, plusieurs études cliniques récentes ont renforcé l'hypothèse d'une augmentation des complications cardiovasculaires lors de l'administration continue des coxibs. En 2004, le rofécoxib a d'ailleurs été retiré du marché, à cause d'un risque accru d'IDM. Le fait que ces accidents soient uniquement dus au rofécoxib ou concerne les autres médicaments de la classe des coxibs n'est pas encore très clair. Des arguments tendent cependant à prouver que les autres coxibs ont sans doute moins d'effets secondaires cardiaques que le rofécoxib. (32) Ces données imposent une certaine prudence dans l'emploi au long cours de ces médicaments, surtout chez les patients âgés ou à haut risque cardiovasculaire.

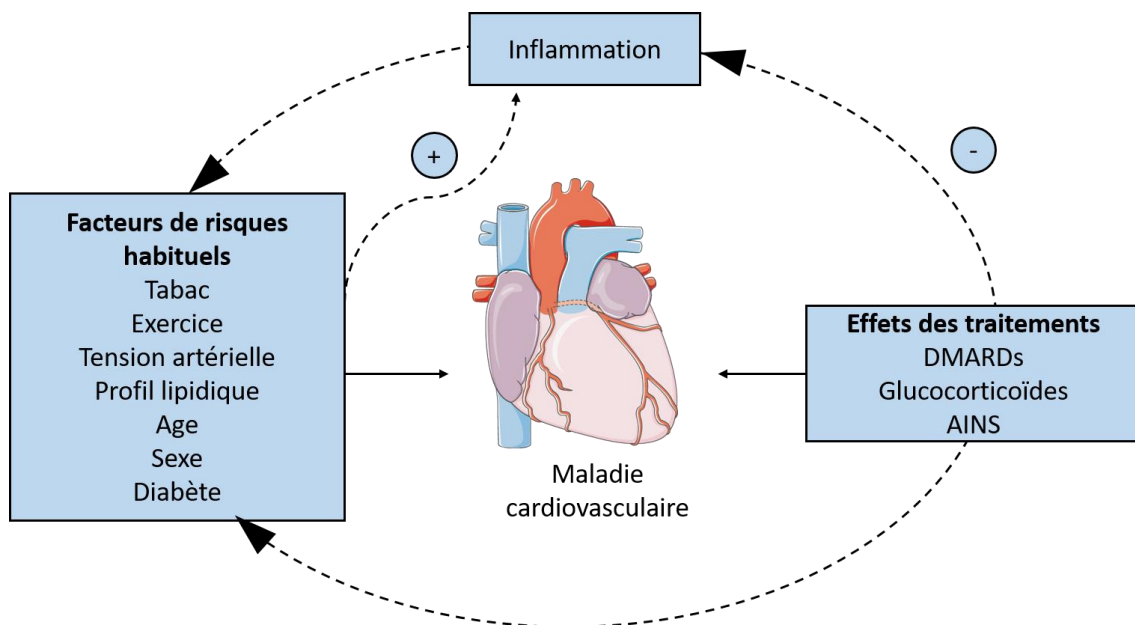


Figure 8. Contributeurs au risque cardiovasculaire

D'après Nurmohamed et al., 2015 (33)

2) Atteintes cardiaques dans la SpA

a) L'insuffisance cardiaque

La prévalence globale des pathologies cardiaques au cours de la SpA a été rapportée comme allant de 10 à 30%. (34) Diverses études indiquent un taux plus élevé des troubles de la conduction en lien avec un processus inflammatoire sclérosant qui peut s'étendre dans le septum ventriculaire. Moins fréquemment, il peut également impliquer l'endocarde et le myocarde. (35)

Les différentes atteintes cardiaques décrites sont souvent associées à un dysfonctionnement diastolique et/ou systolique des ventricules, pouvant aller jusqu'au stade de l'insuffisance cardiaque. L'inflammation semble jouer un rôle primordial dans le développement du dysfonctionnement du ventricule gauche (VG), en particulier l'IL-6 intervenant dans la fibrose myocardique, l'hypertrophie et le dysfonctionnement diastolique. (36,37) Dans leur méta-analyse réalisée en 2014, Heslinga *et al.* ont relevé une dysfonction diastolique du VG accrue chez les patients atteints de SpA.

L'insuffisance cardiaque diastolique, ou insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, associe à des degrés divers une rigidité relative du VG, un ralentissement de la relaxation et l'existence d'un système artériel rigide. Les étiologies sont dominées par l'hypertension artérielle, les valvulopathies, les cardiomyopathies, plus rarement les cardiopathies ischémiques, toutes retrouvées avec une fréquence plus importante dans la SpA. L'insuffisance aortique entraîne une surcharge volumique diastolique du VG, avec étirement de ses fibres, dont l'énergie de contraction augmente, et diminue le débit coronarien. La symptomatologie est pauvre (dyspnée et asthénie souvent retrouvées mais peu spécifiques), en dehors des décompensations cardiaques aiguës. Le diagnostic est difficile, basé sur la clinique et l'ETT. La société européenne de cardiologie a proposé un algorithme

diagnostique pour l'insuffisance cardiaque diastolique non aiguë. (**Annexe 2**) Le traitement médical est uniquement symptomatique par les diurétiques, et ne repose sur aucune recommandation validée par des grands essais mais plutôt sur une approche empirique basée sur les concepts physiopathologiques classiques. (38,39) On y associe les règles hygiéno-diététiques habituelles pour l'insuffisance cardiaque. Le traitement de référence est chirurgical par remplacement valvulaire.

b) L'atteinte aortique et valvulaire

Diverses études rapportent un taux plus élevé d'atteinte de la racine de l'aorte par une sclérose inflammatoire affectant les trois couches de la paroi aortique dans la SpA. Des insuffisances mitrales sont également décrites. (**Figure 9**)

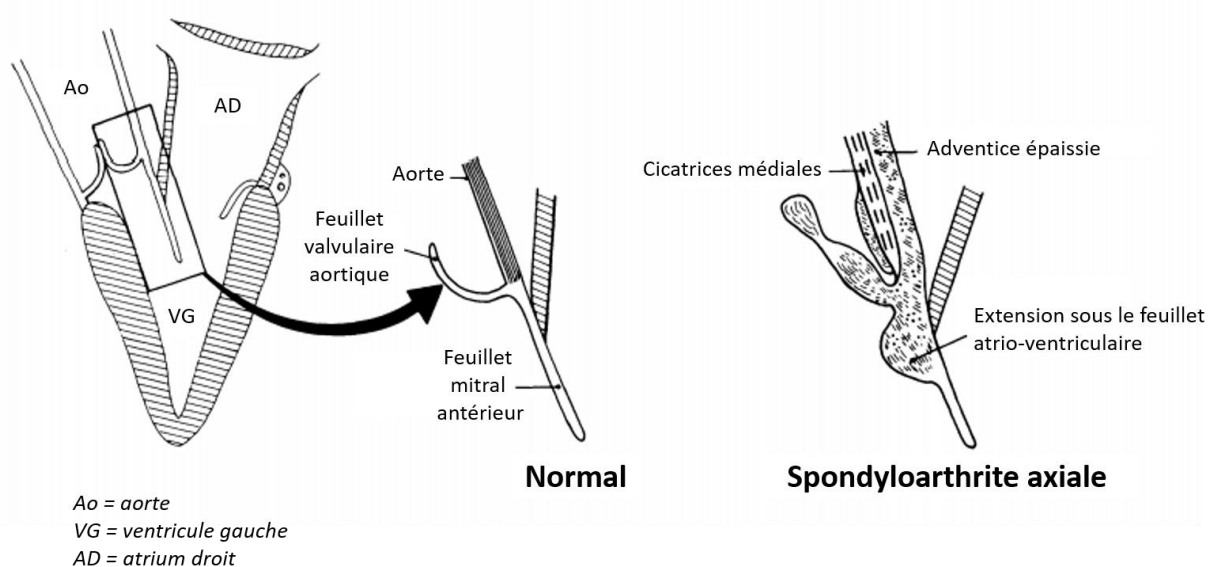


Figure 9. Physiopathologie de la régurgitation aortique

D'après Bulkley et Roberts 1973 (40)

L'attachement des feuillets valvulaires aortiques et mitrales au cœur, avec leur noyau fibreux assimilable à un tendon, montre une certaine ressemblance avec une enthèse. (41) Comme

les insertions des tendons, les points d'attache des feuillets valvulaires sont également soumis à des contraintes mécaniques permanentes et deviennent donc des régions d'usure et de déchirure avec des micro-dommages répétés. S'en suit un processus inflammatoire de cellules mononuclées en association avec une agrégation plaquettaire accrue et des facteurs de croissance dérivés des plaquettes conduisent à une endartérite proliférative de la racine et des valves aortiques. L'inflammation de la racine aortique entraîne une réponse fibroblastique et un épaissement du tissu fibreux vascularisé qui s'étend jusqu'à l'anneau et les feuillets valvulaires aortiques, le trigone aorto-mitral, le septum basal et le système de conduction.

(34) En découle un épaissement des feuillets valvulaires avec une régurgitation aortique pouvant se développer ultérieurement à la suite d'une dilatation de la racine aortique associée à un épaissement du bord du feuillet valvulaire et à un prolapsus vers le ventricule gauche.

(29)

d) Les traitements dans la SpA : contributeurs ou protecteurs ?

L'augmentation des taux de TNF α peut jouer un rôle important dans la pathogenèse du dysfonctionnement endothélial dans la SpA. Une altération de la fonction microvasculaire coronarienne a été récemment trouvée chez des patients atteints de SpA, et bien corrélée avec les taux sériques de protéine C réactive et de TNF α . (42)

Peu de données sont disponibles sur l'impact potentiel du traitement par antagonistes du TNF sur la morbi-mortalité des patients avec SpA mais il semble raisonnable d'espérer que le risque cardiovasculaire diminue lorsque le contrôle du processus inflammatoire s'améliore. Il semble en effet avoir un effet protecteur sur la survenue des effets cardiovasculaires dans la PR avec une tendance à la diminution de l'incidence d'IDM chez les patients sous anti-TNF versus les patients non traités. (43)

Par ailleurs, il est important de se rappeler que les AINS restent pour le moment la pierre angulaire du traitement des SpA, et qu'ils peuvent contribuer aux facteurs de risque cardiovasculaire. La prise intermittente « à la demande » des AINS a été étudiée, en comparaison avec la prise continue, lors d'un essai contrôlé rétrospectif randomisé sur deux ans, qui suggère qu'une utilisation en continue retarde la progression radiographique. (44) L'agence nationale de sécurité du médicament recommande qu'une évaluation approfondie soit réalisée chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ainsi que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. (45) Les coxibs sont contre indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique et/ou d'AVC. (45) La prescription d'AINS, classiques ou coxibs, et la fréquence d'administration, relèvent donc d'une balance bénéfice-risque évaluée par le clinicien, en fonction des comorbidités et de l'activité de la maladie.

III- ÉCHOCARDIOGRAPHIE

L'ETT bidimensionnelle-2D est très largement utilisée dans l'exploration de nombreuses affections cardiovasculaires. Non invasive, non irradiante, elle visualise les structures cardiaques et leur dynamique, et le Doppler caractérise les flux sanguins et les déplacements tissulaires. Elle permet une analyse de la fonction cardiaque globale.

1) Paramètres échocardiographiques conventionnels

Le cycle cardiaque comprend 2 phases, la systole (contraction et éjection) et la diastole (relaxation et remplissage). La diastole correspond à la période pendant laquelle le cœur se

remplit, après la période d'éjection. Elle est divisée en 4 parties : la relaxation isovolumique, le remplissage rapide, la diastasis ou remplissage lent, et la contraction atriale. **(Figure 10)**

L'efficacité de la fonction ventriculaire systolique est objectivée en ETT par la fraction d'éjection (FE) du VG dans l'aorte, qui est le pourcentage du volume systolique (volume du VG qui est éjecté à chaque contraction) divisé par le volume en fin de diastole. Le dysfonctionnement systolique du VG est défini comme une FEVG <50%. (46)

Les paramètres ETT couramment utilisés pour évaluer la fonction diastolique du VG comprennent le diamètre ventriculaire gauche en fin de diastole et en fin de systole, ainsi que le temps de relaxation isovolumique, correspondant aux 3 phases de remplissage ventriculaire, isovolumique, précoce et tardif, respectivement.

Lorsque le débit à travers la valve mitrale est évalué, deux ondes sont généralement observées, la vitesse diastolique précoce mitrale (E), qui représente le remplissage passif du ventricule, et la vitesse diastolique tardive (A), le remplissage actif avec la systole auriculaire. Le rapport E/A et le temps de décélération de l'onde E (TDE) permettent d'évaluer la fonction diastolique du VG. **(Figure 10)**

D'autres paramètres sont également utilisés pour évaluer la structure ventriculaire gauche (index de masse ventriculaire gauche, épaisseur du septum ventriculaire, épaisseur de la paroi postérieure du VG, dimension auriculaire gauche).

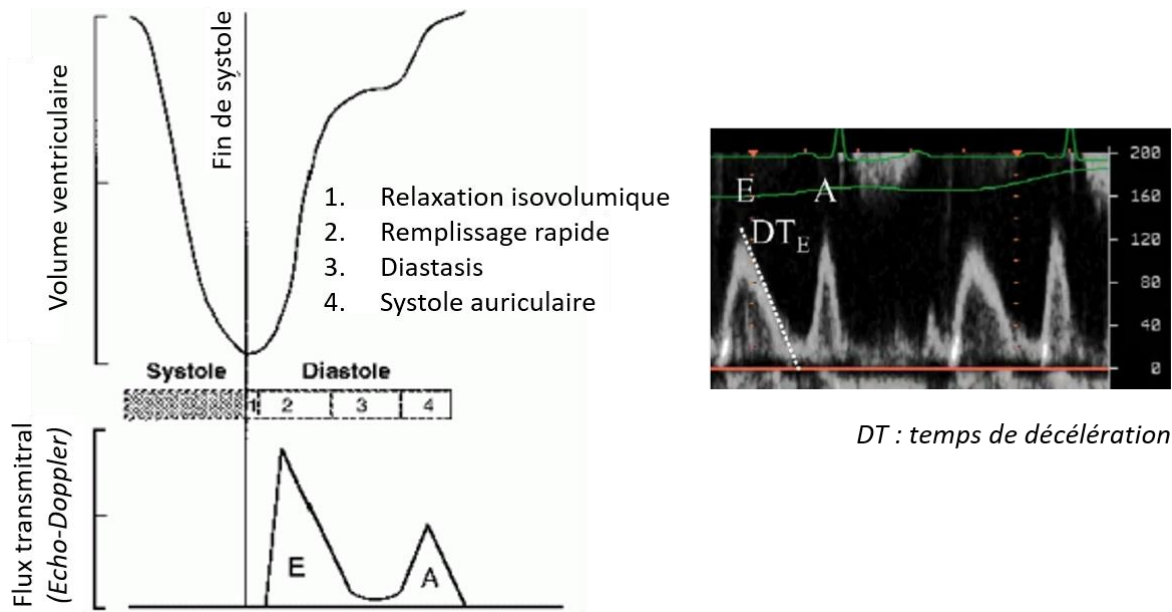


Figure 10. Fonction cardiaque systolique et diastolique

D'après Vignon (47)

Un ensemble de paramètres associés permet de définir l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée en échocardiographie, avec une altération structurale (augmentation du volume de l'oreillette gauche ou de l'index de masse ventriculaire gauche) et une altération fonctionnelle (altération du rapport E/e' qui est le rapport entre l'onde E mitrale et la moyenne des ondes e' septale et latérale de l'anneau valvulaire mitrale mesurées en Doppler tissulaire). Les sociétés européennes et américaines ont proposé des algorithmes diagnostiques pour l'estimation des pressions de remplissage du VG. (48)

L'ETT est également l'examen clé pour le dépistage et le diagnostic des valvulopathies. Elle précise la morphologie et le fonctionnement valvulaire, et permet de quantifier la sévérité de la lésion valvulaire (gradient, surface valvulaire, importance de la fuite).

La standardisation des paramètres ETT fait l'objet de recommandations européennes et américaines, ainsi que la façon de mesurer ces paramètres, afin d'homogénéiser les pratiques et résultats. (48,49) Au cours des dernières décennies, les méthodes et techniques d'échocardiographie se sont améliorées.

L'échographie Doppler conventionnelle présente néanmoins des inconvénients majeurs, matériels (dépendance de l'angle de la sonde, résolution spatiale limitée, analyse en seulement deux ou trois dimensions) et humains (reproductibilité, caractère opérateur dépendant). (50)

2) Échographie 2D *strain*

L'ETT 2D détecte les atteintes cardiovasculaires seulement lorsque les changements morphologiques deviennent apparents. Les paramètres ETT conventionnels peuvent donc être insuffisants pour démontrer un dysfonctionnement cardiaque infra-clinique dans les SpA. En émettant l'hypothèse que les changements fonctionnels de l'aorte et du VG précèdent ceux de la morphologie, des études ont montré que l'échocardiographie 2D suivie de 2D-Speckle Tracking (STE, « suivi de pixel ») était plus sensible que l'échocardiographie conventionnelle pour évaluer la dysfonction myocardique infraclinique systolique et diastolique. (51,52)

L'imagerie de *strain* a émergé ces dernières années comme un outil précis de quantification de la fonction et de la contractilité myocardique. Elle analyse le déplacement myocardique par le « *tracking* » des « *speckles* » (suivi du déplacement spatial des marqueurs acoustiques naturels au sein de l'image échographique 2D). Le *strain* myocardique correspond à la déformation du tissu myocardique : le déplacement géométrique de chaque *speckle* représente le mouvement tissulaire local. (53) Le *strain* segmentaire indique le raccourcissement d'un segment myocardique par rapport à son état initial dans les différents axes de l'espace : longitudinal, radial et circonférentiel. **(Figure 11)**

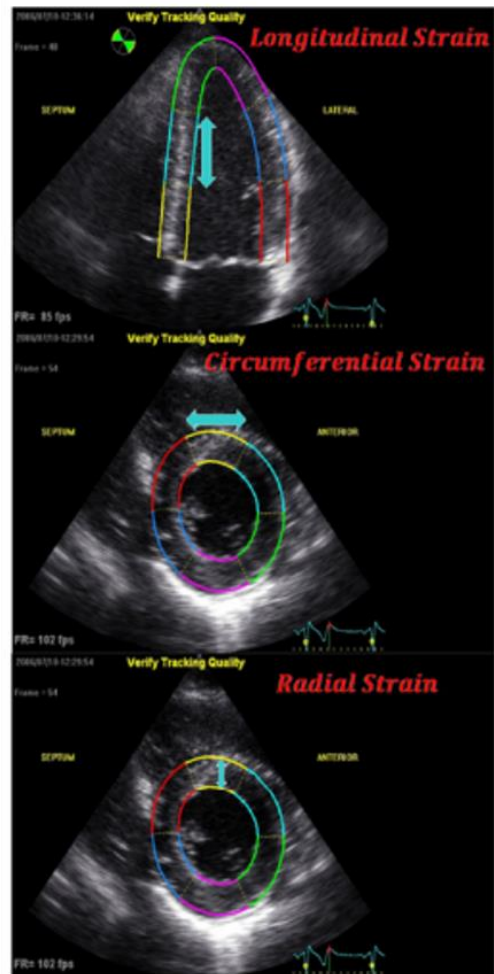
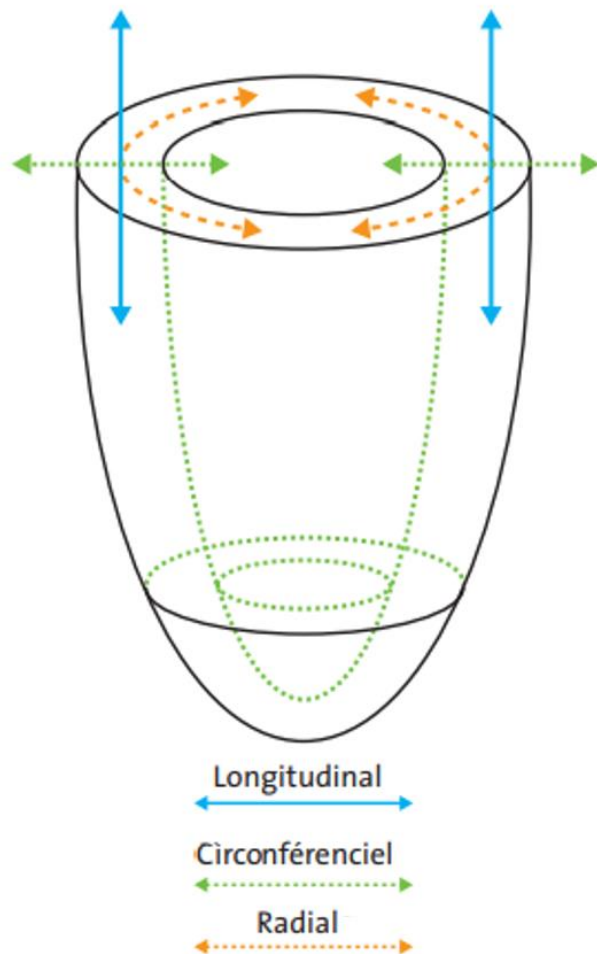


Figure 11. : Représentation schématique du ventricule gauche visualisant la contraction dans les trois axes orthogonaux : circonférenciel, longitudinal et radial.

D'après Leung et al. 2009 (54)

Le *strain rate* est la dérivée du *strain* par rapport au temps, soit la variation de la déformation en fonction du temps. Les logiciels à disposition permettent le traitement spatial et temporel de l'image obtenue en 2D avec une reconnaissance et une sélection de ces éléments sur l'image échographique.

Les données sont de plus en plus nombreuses, néanmoins il n'existe actuellement aucun critère pour définir l'insuffisance cardiaque diastolique et systolique avec la technologie STE, même si les paramètres sont décrits dans la littérature (55), les variables étudiées sont

multiples. Le STE apparaît prometteur, moins dépendant de l'opérateur et plus sensible que l'ETT conventionnelle dans le dépistage d'un dysfonctionnement myocardique sans symptôme clinique.

L'application quotidienne en pratique clinique par tous les échographistes semble aujourd'hui compliquée, notamment par la difficulté de la technique et du temps nécessaire à la réalisation des mesures (post-traitement de l'image). Cette technique présente également certaines limites telles que les valeurs de référence qui diffèrent selon le logiciel utilisé, selon le fournisseur, les difficultés de mesure (visualisation de l'ensemble de l'endocarde VG sur une même boucle d'images dans trois incidences prédéfinies, traçage correct de la région myocardique d'intérêt, fréquence cardiaque régulière). (56)

IV- COMORBIDITÉS ET DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE

La prise en charge des comorbidités prend une place grandissante dans le suivi des patients avec un RIC, en vue d'une prise en charge globale et optimale, et est largement discutée dans la littérature récente. L'objectif est de réduire la morbi-mortalité afin d'améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients

Le développement de maladie coronarienne est fortement lié au mode de vie et facteurs de risque associés, et il existe des preuves scientifiques accablantes que la modification du mode de vie et la réduction des facteurs de risque peuvent retarder le développement de maladie coronarienne, à la fois avant et après la survenue d'un événement clinique. Les premières recommandations européennes sur la prévention de ce risque dans la pratique clinique ont été publiées en 1994, conjointes entre la Société européenne de cardiologie, Société européenne d'athérosclérose et Société européenne d'hypertension. (57)

Il s'agissait de la première étape importante dans le domaine de la collaboration pour faire

cause commune sur la prévention des maladies coronariennes. Cette approche a permis de reconnaître que la maladie coronarienne a une étiologie multifactorielle, que les facteurs de risque peuvent avoir un effet multiplicatif, et qu'en tant que médecins, nous devons traiter le patient dans son ensemble, et pas seulement la prise en charge de facteurs isolés. Après la publication de ces recommandations, une stratégie d'adoption, diffusion et mise en œuvre de ces recommandations a vu le jour, européennes puis conjointement avec l'*American Heart Association*, approuvée par l'*American College of Cardiology*. Ainsi, il y a unanimité sur les priorités cliniques pour la prévention coronarienne et la nécessité de cibler le risque le plus élevé sur la base d'une évaluation complète des risques multifactoriels.

Il est aujourd'hui bien admis que les RIC et certains de leurs traitements sont associés à un sur-risque non seulement cardiovasculaire, mais aussi à une augmentation de prévalence des comorbidités telles que infections, dépression, et ostéoporose. Il est également démontré chez ces patients une prise en charge sous-optimale de ces comorbidités par rapport à la population générale (58). Une des raisons peut être que le rhumatologue, par manque de connaissance dans ces pathologies associées, se limitait à la prise en charge des manifestations articulaires des RIC.

A ce jour, le rôle optimal du praticien dans l'évaluation et le suivi des comorbidités, ainsi que la manière et le moment où les données doivent être collectées, n'est pas clairement défini. L'*European League Against Rheumatism* (EULAR) a donc émis des recommandations afin d'homogénéiser et systématiser les données quotidiennes à collecter et à prendre en charge dans la pratique courante. **(Annexe 3)** Elle recommande une évaluation annuelle des risques cardiovasculaires dans la SpA, et a également proposé un recueil systématique standardisé de variables à collecter lors du diagnostic et du suivi pour une prise en charge optimale de la SpA axiale dans la pratique quotidienne. (59)

Par ailleurs, Baillet *et al.* ont relevé des questions pertinentes, à savoir quelles informations doivent être collectées de façon systématique, c'est-à-dire même en l'absence de symptôme, par qui et à quelle fréquence, et par qui doivent-elles être prises en charge une fois détectées, sachant que la réponse peut différer selon le paramètre ou le système de santé du pays concerné. (Figure 12) (60)

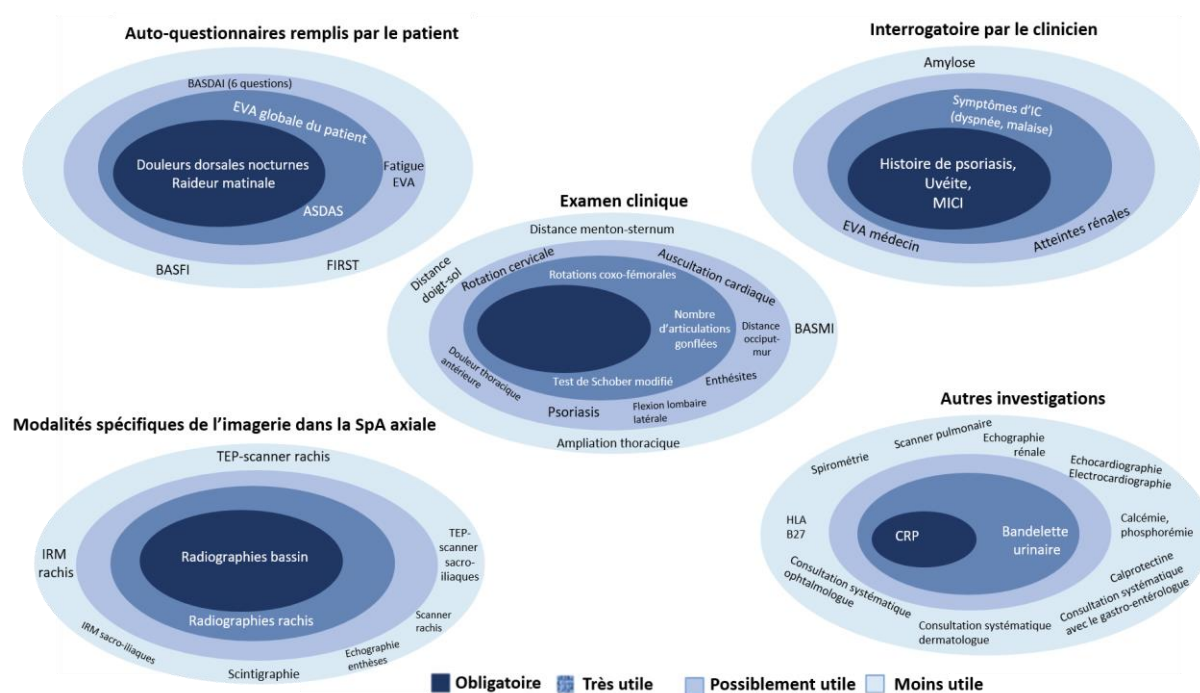


Figure 12. Proposition d'un ensemble de variables à collecter de façon systématique dans la SpA axiale débutante

D'après Baillet et al. 2020 (61)

ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index, BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, CRP=C Reactive Protein, FIRST=Fibromyalgia Rapid Screening Tool, HLA=Human Leukocyte Antigen, IRM=Imagerie par Résonance Magnétique, TEP=Tomographie par Emission de Positon, EVA=Echelle Visuelle Analogique, IC=Insuffisance Cardiaque, MICI=Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Le groupe de travail a conclu que le rôle du rhumatologue est de détecter et collecter les informations relatives à la comorbidité en question, puis il se doit de rediriger le patient vers une équipe spécialisée pour la prise en charge thérapeutique. Concernant le dépistage des maladies cardiovasculaires, ils recommandent de recueillir systématiquement les antécédents

et facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi que les traitements actuels en place. Ils proposent pour cela un questionnaire standardisé. **(Annexe 4)** Le recueil des autres comorbidités (tumeurs malignes, infections, maladies gastro-intestinales, ostéoporose et dépression) a été proposé de la même façon standardisée, sous forme de formulaires. Gossec *et al.* ont proposé des recommandations nationales en accord avec celles de l'EULAR : l'évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire au cours des RIC, tous les ans et lors des modifications du traitement de fond, à l'aide du Heart-SCORE. (62) L'équation SCORE permet de prédire le risque de mortalité cardiovasculaire à dix ans en fonction du sexe, de l'âge, du tabagisme, et de la dyslipidémie. **(Figure 13)** La prise en charge médicamenteuse doit être calquée sur les recommandations nationales, avec les statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II en traitement de choix. Le rôle des AINS dans le risque cardiovasculaire est incertain mais leur prescription doit être très prudente en cas de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risques.

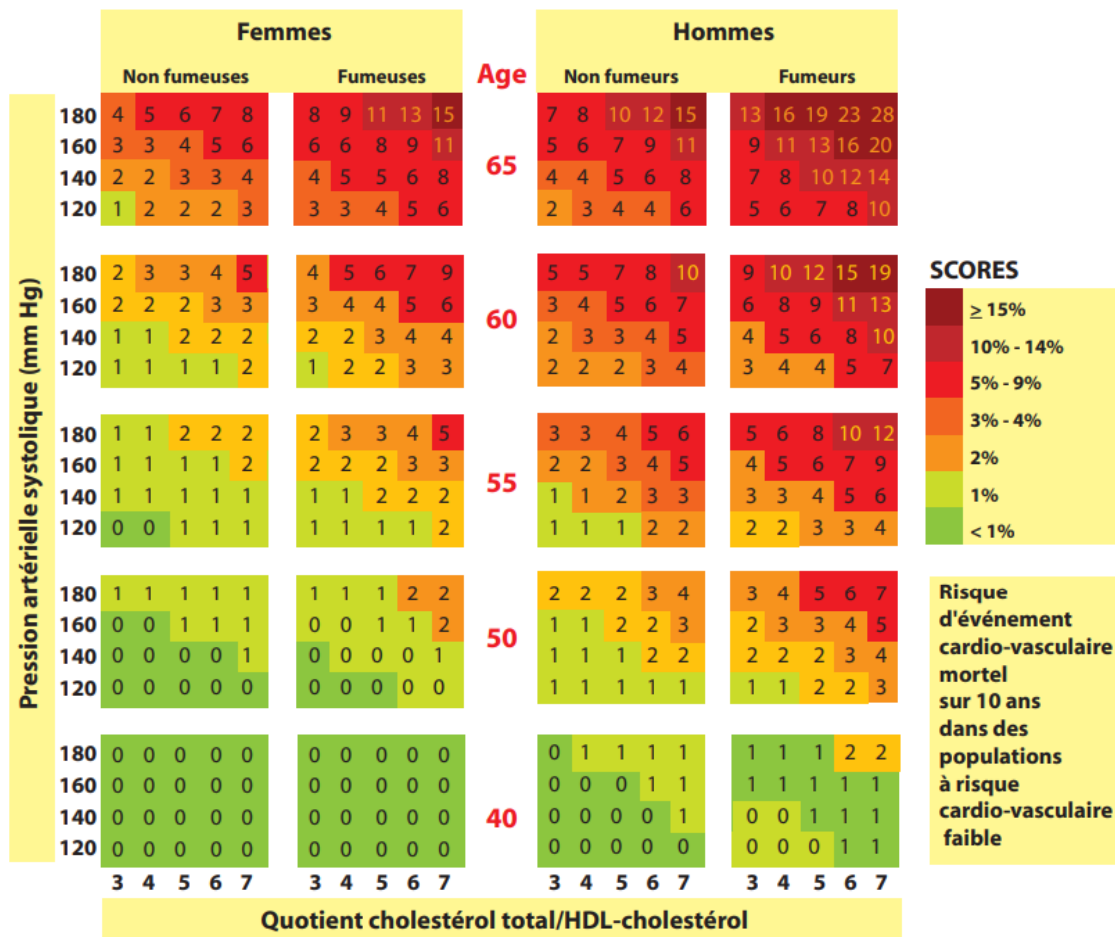


Figure 13. Equation SCORE

L'intérêt du dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire est maintenant assez clair, en revanche, bien que le lien entre les SpA et les maladies cardiovasculaires est démontré, l'intérêt du dépistage systématique de l'insuffisance cardiaque et valvulopathies par ETT chez les patients atteints de SpA sans symptôme clinique ni antécédent cardiaque n'est pas mentionné dans les recommandations françaises et européennes. L'*American College of Rheumatology* quant à lui ne recommande pas le dépistage des troubles de conduction par électrocardiogramme ni le dépistage de cardiopathie valvulaire par échocardiographie en systématique. (63,64) Comme le traitement ne serait pas indiqué en l'absence de symptômes, le dépistage des patients asymptomatiques n'a que peu de valeur. La détection de troubles mineurs de la conduction ou d'atteintes valvulaires minimales peut

provoquer une anxiété inutile chez les patients et générer des examens médicaux répétés. A l'inverse, la nature très sensible de l'échocardiographie peut conduire à la détection d'anomalies mineures et provoquer de l'anxiété chez le patient. Pour ces raisons, il a été estimé que les conséquences indésirables du dépistage, y compris ses coûts, l'emportaient sur les avantages potentiels.

Notre travail a comme objectif l'évaluation de la prévalence de la dysfonction systolodiastolique et de la cardiopathie valvulaire détectée par ETT conventionnelle chez les patients atteints de SpA axiale sans antécédent cardiovasculaire, par rapport à des sujets sains, au travers d'une méta-analyse et revue systématique de la littérature, afin d'évaluer la nécessité d'effectuer un dépistage systématique ETT pour tous nos patients atteints de SpA axiale.

PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL

Valvular heart disease, systolic and diastolic cardiac function assessed by transthoracic echocardiography in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis

F. Adeline¹, X. Romand^{1,2}, M. Dalecky¹, A. Pflimlin³, A. Bellier⁴, G. Barone⁵, D. Wendling⁶, P. Gaudin^{1,2}, P. Claudepierre⁷, M. Dougados⁸, A. Baillet^{1,2}.

¹ Department of Rheumatology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

² Univ. Grenoble Alpes, GREPI TIMC-IMAG, UMR 5525, Grenoble, France

³ Department of Rheumatology, Lille University Hospital, Lille, France

⁴ Quality of Care Unit, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

⁵ Department of Cardiology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

⁶ Rheumatology, CHRU Besançon and Université Bourgogne Franche-Comté, Boulevard Fleming, F25030 Besançon, France

⁷ Department of Rheumatology, University Paris Est Créteil, Henri Mondor Hospital, Creteil, France.

⁸ Department of Rheumatology, Hôpital Cochin. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France.

Corresponding author: Xavier Romand, Department of Rheumatology, CHU Grenoble Alpes Hôpital Sud, 19 Avenue de Kimberley, 38130 Échirolles, France.

E-mail: xromand@chu-grenoble.fr

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2222-1456>

Keywords: spondyloarthritis, echocardiography, valvulopathy, cardiac insufficiency

Disclosure of interest: This study was conducted thanks to an unrestricted grant from Abbvie France (Rencontres d'Experts en Rhumatologie program).

All the other coauthors, except F. Adeline, A. Bellier and G. Barone have received honoraria from Abbvie as members of the scientific committee. AbbVie employees were present during the Rencontres d'Experts en Rhumatologie meetings but did not influence the scientific discussions. AbbVie did not review the content or have influence on this systematic review and meta-analysis.

Abstract

Objective: Axial Spondyloarthritis (ax-SpA) is associated with increased risk of cardiovascular disease-specific deaths. We aimed to assess the prevalence of left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction and valvulopathy by transthoracic echocardiography (TTE) in ax-SpA patients without previous cardiovascular diseases.

Methods: A systematic literature search was performed in PUBMED, EMBase, Cochrane Library databases published before April 2nd2020. We included all controlled studies assessing myocardial function and valvulopathy by TTE in ax-SpA without previous cardiovascular disease. The meta-analysis was performed with the inverse variance method using a random or fixed-effect model, estimating mean differences (MD), standardized mean difference, ratio of mean and odds ratio.

Results: Literature search selected of 189 abstracts. A total of 28 papers were analyzed in the meta-analysis (1,471 ax-SpA and 1,115 healthy controls). ax-SpA had statistically significant alteration in systolic function with a lower ejection fraction (MD=0.64%, 95%CI:0.34-1.14) and in diastolic function with decreased E/A ratio (MD=0.15, 95%CI:0.08-0.21), increased deceleration time (MD=13.07ms, 95%CI:7.75-18.40), isovolumetric relaxation time (MD=7.90ms, 95%CI:4.50-11.30), left-ventricular end diastolic (MD=0.57mm, 95%CI:0.19-0.95) and systolic (MD=0.77mm, 95%CI:0.36-1.17) diameters. Prevalence of mitral regurgitation and aortic regurgitation were similar in ax-SpA patients and healthy individuals.

Conclusion: LV diastolic and systolic TTE parameters, and not valvulopathy, are slightly altered in ax-SpA compared to healthy controls, without fulfilling the ultrasound criteria of diastolic dysfunction. The clinical relevance of this findings remains to be determined in future longitudinal studies.

INTRODUCTION

Axial spondyloarthritis (ax-SpA) is a chronic inflammatory rheumatic disease that primarily affects the axial skeleton. (1) Extra-articular manifestations (EAM) such as uveitis, inflammatory bowel disease, psoriasis and various other systemic disorders should be monitored and often influence the ax-SpA. (2)

Many cardiovascular disease (CVD) were described in ax-SpA such as cardiac conduction disorders, valvular heart diseases and cardiomyopathies with a significant prevalence variation from one study to another. (2) Valvular involvement ranges from simple minor thickening to severe regurgitation requiring surgical replacement of the affected valve. (3) Uncontrolled inflammation drives to increased cardiovascular risk by accelerating atherosclerosis and plays a major role in valve damage. (4,5) As a consequence, the prevalence of myocardial infarction was two to three times higher (6) and an approximately two-fold increment of mortality and CVD specific deaths have been observed among ax-SpA patients, compared to the general population. (2,7)

European League Against Rheumatism (EULAR) proposed a systematic core set of variables to be collected at the diagnosis and during the follow-up for an optimal management of ax-SpA in daily practice (8,9), including an annual cardiovascular risk assessment. (10) While the link between ax-SpA and CVD is well known, the value of screening myocardial and valvular disease by trans-thoracic echocardiography (TTE) in ax-SpA patient without history of CVD is not clearly established. The American College of Rheumatology (ACR) excluded the assessment of myocardial and valvular function with TTE in ax-SpA patient in a systematic review, despite their low-quality evidence, claiming that this exam may cause unnecessary investigations and raise anxiety for the patients. (11)

A previous systematic review and meta-analysis performed in 2014 focusing on diastolic left ventricular (LV) function, found that ax-SpA patients have increased features of diastolic LV dysfunction. (12) Since 2014, other studies have been undertaken, on a larger scale, with TTE parameters plus improved techniques and devices, but provided discordant results. Valvular disease, LV and atrial structure were not studied in this previous study.

We thus performed a systematic literature review and meta-analysis in order to to assess the prevalence of systolic and diastolic LV dysfunction and valvular heart disease detected by conventional TTE in ax-SpA without history of CVD compared to healthy subjects.

MATERIALS AND METHODS

Systematic literature review process

This systematic review and meta-analysis were conducted according to Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 guidelines (13) and the Cochrane collaboration guidelines. (14) An extensive search in Pubmed, Cochrane Library and Embase databases (last accessed January 17th 2020) was performed by two investigators independently (X.R., F.A). A complementary search was performed only in Pubmed from January 17th to April 2nd 2020 to include potential new articles published during the meta-analysis work process. ACR and EULAR annual meeting databases were screened for the years 2018 and 2019. Search terms including MeSH and keywords located in the title or abstract were (("axial"[TIAB] AND (spondyla*[TIAB] OR spondyloa*[TIAB])) OR "Spondylitis, ankylosing"[Mesh] OR "ankylosing spondylitis"[TIAB]) AND (Echocardiograph*[TIAB] OR Cardiograph*[TIAB] OR "Echocardiography"[Mesh]) AND (English[lang] OR French[lang])). We systematically reviewed articles written in English or in French and no date restrictions were applied. In addition, the reference lists of relevant articles detected were hand searched to identify additional eligible studies. Studies were selected on the basis of their titles and abstracts and then on their full text. Duplicates were removed.

Study Selection

We included all studies that (i) were controlled (ii) were conducted to compare the TTE parameters in ax-SpA patient and controls, (iii) included patients with ax-SpA according to the New York modified criteria, axial Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) criteria or European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) criteria.

Studies were excluded if (i) the language was not English or French, (ii) data on TTE measurements were lacking or could not be extracted and (iii) history of CVD at baseline.

Data extraction

Two investigators (X.R. and F.A.) individually extracted data from the included studies. In case of disagreement, the opinion of a third reviewer was sought (A.B.) to find a consensus. The inter-observer agreement was high ($k=0.960$ (95% CI 0.91-1.00)) and the disagreement between X.R. and F.A. was resolved after discussion to obtain a consensus. The consultation of a third reviewer was not necessary.

The study design, inclusion and exclusion criteria, patient and control group characteristics (age, gender, disease duration, disease activity according to Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), cardiovascular risk (CVR) factors with smoking status, body mass index, exposure to biotherapies or other treatments), TTE methods and ultrasound settings were collected.

TTE parameters

The efficiency of the ventricular function is objectified by the LV Ejection Fraction (LVEF) which is the percentage of the final diastolic volume ejected during systole. Systolic LV dysfunction is defined as an LVEF <50%. (15)

The TTE parameters commonly used to assess diastolic LV function include left ventricular end-systolic diameter (LVESD), end-diastolic diameter (LVEDD) and isovolumic relaxation time (IVRT), corresponding to the 3 phases of ventricular filling, isovolumic, early and late, respectively.

When flow across the mitral valve is assessed, two waves are characteristically seen, mitral early diastolic velocity (E), which represent passive filling of the ventricle, and late diastolic

velocity (A), active filling with atrial systole. E/A ratio and mitral E deceleration time (DT) can be extracted of this analysis and evaluate LV diastolic function.

The left myocardial structure parameters are represented by left ventricular mass index (LVMI) measured in g/m^2 , left ventricular septum thickness at end-diastole and posterior thickness and left atrial (LA) dimension.

Prevalence of systolic and diastolic dysfunction with grade of severity (grade I (mild), II (moderate) and III (severe)), TTE parameters assessing systolic (LVEF) and diastolic (LVESD, LVEDD, IVRT, E/A, DT) myocardial function and LV structure (LVMI, left ventricular septum thickness, posterior thickness), LA dimension and cardiac valvular disease (aortic, mitral, tricuspid and pulmonary valves) with grade of severity were extracted.

Quality assessment

Quality of all studies were evaluated independently by two authors (X.R. and F.A.) using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) consisting to coding manual for case-controls studies selection (0-4 points), comparability (0-2 points) and exposure (0-3 points) of cases and controls. A higher score indicated a better methodologic quality.

The methodological quality was based on classification into three groups of total NOS score : very high risk of bias (0 to 3 points), high risk of bias (4 to 6) and low risk of bias (7 to 9). (16)

Statistical analysis

Data extracted were analyzed using Review Manager 5.3 (Cochrane), Jamovi 1.1.9.0 and StatsDirect 3.3.4 softwares. To compare TTE parameters of ax-SpA with control patients, pooled mean difference (MD) and pooled standard mean difference (SMD) with 95% confidence interval (95% CI) were calculated using the inverse of variance statistical method. Data obtained were shown by a forest-plot for each outcome studied and to relate the

magnitude of change of TTE parameters in ax-SpA compared to control. A p-value <0.05 was considered statistically significant. To facilitate the analysis of the continuous outcomes and appreciate the clinical relevance, the Ratio of Means (RoM) was employed. (17) RoM measures the relative difference between the mean value in two groups and estimates, in this meta-analysis, the amount by which the average value of the outcome is multiplied for ax-SpA, respect to healthy subject. This information was added on the forest-plot. Statistical heterogeneity was assessed by the Chi² Cochran's Q test and the I² statistic. A fixed effect analysis model was performed when I² values were below 25 % indicating a low heterogeneity score allowing the use of a fixed effect analysis model was employed. In other circumstance, a random effect analysis model was used. Publication bias was assessed with funnels plot analysis, Begg's test and Egger's test. A sensitivity analysis was conducted to evaluate the robustness of the results of the meta-analysis by assessing the influence of an individual study on the overall MD and SMD by removing each study individually from the meta-analysis. Subgroup analysis were performed to explore heterogeneity. To that scope, studies were combined in two subgroups according to the trial design ($4 \leq \text{NOS} < 7$ and $\text{NOS} \geq 7$), published before or after 2010, blind TTE examination or not) and characteristics of the patients (mean age of included patients below or above 40 years). Subgroup analysis were not possible to evaluate additional patients' characteristics as smoker status, body mass index and disease characteristics (activity, duration) due to data unavailability for the considered articles. Heterogeneity between the subgroups was tested using a chi-square test. A p-value <0.1 was considered statistically significant for heterogeneity analysis.

RESULTS

Literature search results and study characteristics

A total of 189 abstracts were identified in databases and 4 additional records identified through hand search. A total of 68 articles were analyzed and 36 articles were excluded, for a final dataset including 30 articles used for the qualitative synthesis. After our selection, a total of 28 studies comprising 1,471 patients and 1,115 controls were included in this meta-analysis (**Figure 1**).

The mean age in the studies ranged from 26.7 to 55.7 years. Ax-SpA was defined dominant according to the modified New York criteria (26/28 studies, 1357 ax-SpA and 1019 controls) or the ASAS criteria (2/28 studies, 114 ax-SpA and 96 controls). The mean disease duration ranged from 3.2 to 32.9 years, HLA B27 positivity from 51 to 100% and BASDAI from 1.24 to 5.6 (**Table 1**). A total of 10 studies presented a low risk of bias, 18 a high risk and none a very high risk. Two studies non controlled (287 ax-SpA) assessing the prevalence of valvular heart disease were selected for the qualitative analysis of the literature. (18,19)

LV and LA structure

No significant difference in septum and posterior thickness of LV at end-diastole, nor LVMI was observed between ax-SpA patients and controls (**Figure 2A-B-C**).

LA dimension was reported in 10 controlled studies (491 ax-SpA, 366 controls) and was significantly increased in ax-SpA patients compared to healthy subject (MD=1.27 mm, 95% CI: 0.03-2.50, $p=0.04$; SMD=0.35, 95% CI: 0.01-0.68, $p=0.04$; RoM=0.04, 95% CI: 0.001-0.070, $p=0.04$). (**Figure 2-D**)

Systolic LV function

LVEF was reported in 22 controlled studies (1013 ax-SpA, 768 controls), with a decrease in ax-SpA (MD=0.64%, 95% CI: 0.34-1.14, $p<0.0001$; SMD=0.16, 95% CI: 0.04-0.29, $p=0.01$, RoM=0.01, 95% CI: 0.00-0.02, $p<0.001$). **(Figure 3A)**

Diastolic LV function

LVEDD and LVESD was reported in 15 controlled studies (911 ax-SpA, 674 controls) and 11 controlled studies (583 ax-SpA, 423 controls) studies with a significant increase (LVEDD: MD=0.57 mm, 95% CI : 0.19-0.95, $p=0.003$, SMD=0.13, 95% CI : 0.03-0.23, $p=0.01$, RoM=0.01, 95% CI: 0.004-0.020, $p=0.003$ and LVESD : MD=0.77 mm, 95% CI : 0.36-1.17, $p<0.0001$, SMD=0.21, 95% CI 0.08-0.34, $p=0.002$, RoM=0.03, 95% CI 0.01-0.04, $p<0.001$) in ax-SpA patients compared to healthy subject respectively. **(Figure 3B-C)**

E/A ratio was reported in 18 controlled studies (1013 ax-SpA, 768 controls). On average, a worse E/A ratio was found in ax-SpA patients (MD=0.15, CI 95%: 0.08-0.21, $p<0.0001$, SMD=0.49, 95% CI: 0.29-0.69, $p<0.0001$, RoM=0.11, 95% CI: 0.07-0.16, $p<0.001$).

(Figure 3D)

A total of 14 controlled studies (692 ax-SpA, 531 controls) found a longer DT in ax-SpA group (MD=13.07 ms, 95% CI: 7.75-18.40, $p<0.0001$, SMD=0.45, 95% CI: 0.27-0.64, $p<0.0001$, RoM=0.07, 95% CI: 0.04-0.10, $p<0.001$). **(Figure 3E)**

Finally, 11 controlled studies (497 ax-SpA, 414 controls) reported a significant increase of IVRT in ax-SpA group (MD=7.90 ms, 95% CI 4.50-11.30, $p<0.0001$, SMD=0.69, 95% CI 0.34-1.04, $p<0.001$, RoM=0.09, 95% CI 0.05-0.13, $p<0.001$). **(Figure 3F)**

Valvular heart disease

9 controlled studies (593 ax-SpA and 368 controls) and 6 controlled studies (460 ax-SpA and 284 controls) reported, respectively, the prevalence of aortic regurgitation (AR) and

mitrale regurgitation (MR) in ax-SpA patient without history of CVD. We therefore included in addition 2 uncontrolled studies in a qualitative analysis. (18,19)

The prevalence of AR ranges from 0 to 28%, and MR from 0 to 74%. The large majority of heart valve disease observed was mild (grade I). Severe grade valve disease was rare. (**Table 2**)

Only one non-controlled study reported the prevalence of pulmonary and tricuspid valve damage. (19) Among the 187 patients studied, none presented with severe involvement of the tricuspid or pulmonary valves, 171 patients (91%) had a mild tricuspid regurgitation, and 80 patients (43%) had a mild pulmonary regurgitation. (**Table 2**)

In the meta-analysis, there was no significant difference in aortic (OR=1.18, 95%CI: 0.68-2.04, p=0.55) or mitral regurgitation (OR=1.09, 95%CI: 0.73-1.63, p=0.68). (**Figure 4A-B**)

Heterogeneity exploration and publication bias

A statistically significant subgroup effect, was observed with the covariate publication date for DT and LA size and with the covariate study quality for E/A ratio and AR (**Supplementary Table 1**). Begg's test and Egger's test reach statistical significance for LVESD, LVMI and E/A ratio indicating a possible publication bias for these parameters (**Supplementary Figure 1**).

DISCUSSION

This systematic review and meta-analysis showed that ax-SpA patients without history of CVD displayed a slight alteration of LV systolic and diastolic parameters on TTE compared to healthy subjects. The prevalence of aortic or mitral regurgitation diagnosed with TTE was not increased in ax-SpA. The severity of valvular diseases was mild.

Such cardiac EAM in ax-SpA might be explained by increased inflammatory cytokines which are known to induce myocardial remodeling, fibrosis and impaired LV diastolic function in animal models. (20,21) Interleukin (IL)-6 blood level is a factor independently associated with LV diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients (RA), another chronic inflammatory rheumatic disease known to have an increase prevalence of subclinical LV diastolic dysfunction. (22) Subclinical myocardial inflammation and fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging (MRI) are highlighted in ax-SpA and active RA and seem to be reduced under anti-TNF therapy. (23–25) Chronic systemic inflammation and myocardial inflammation, a EAM to consider, in ax-SpA patients could be factors involved in LV diastolic dysfunction. Indeed, experimental and clinical evidence supports the role of inflammation in atherosclerosis and its complications. Colchicine, a strong oral anti-inflammatory drug indicated for the treatment of gout and pericarditis, administered daily, showed a reduced risk of cardiovascular events compared to placebo (26,27), or rituximab, by its action of depleting B lymphocytes, could limit the size of the infarction and improve cardiac function according to preclinical models of acute myocardial infarction. (28)

Despite the historical description, the prevalence of valvular abnormalities on TTE was not significantly increased in SpA patients in our meta-analysis. Similarly to enthesitis, aortic root, aortic and mitral valve cups are subject to mechanical stress (19) and are infiltrated by γ/δ T cells producing IL-17 accumulated in an IL-23 dependent manner leading to local

inflammation and damage in ax-SpA. (29) The progress in axSpA management with a tight control of inflammation by biologic disease-modifying antirheumatic drugs may have reduced the occurrence of valve lesions. The subgroup analysis does not allow to answer this question because only two controlled studies were conducted before the era of biotherapies (2000's). Another hypothesis is that we selected patients with probably less at risk of valvular disease because they had not history of CVD and CV symptoms.

Despite this meta-analysis shows altered parameters in ax-SpA without history of CVD the clinically relevance of such data remains unclear. Unfortunately, clinical significance is not well defined. It refers to the smallest change above intra- or inter-observer reproducibility for a given outcome (30) as well as the smallest change in an outcome score that is considered "important" or "worthwhile" by either physicians or the patient and/or would result in a change in patient management. (31,32)

Despite standardization of cardiac chamber quantification (33) and heart valve function (34,35), TTE reproducibility ranged from 6% for LVEF and 11% for LV end-diastolic volume. (36) Himelman et al. carried out an ultrasound reproducibility study using 3 healthy subjects with 90 readings and reported a variability of 7% for LVEF and 11% for LV end-diastolic volume. (37) The average score on LA size, LVEDD, LVESD for ax-SpA were 3.5%, 1.2% and 2.7% higher and 1.0% lower for LVEF than healthy controls in our meta-analysis. The magnitude of variation for these parameters do not seem to us clinically relevant because could be explain by TTE measurement imprecision contrary to results observed for E/A ratio, DT and IVRT parameters indicating LV diastolic dysfunction in ax-SpA.

A preclinical LV diastolic dysfunction state leads to an increased risk of progressing to heart failure and death in patient with diabetes, hypertension and coronary heart disease. It has been shown that grade I LV diastolic dysfunction, even asymptomatic, was associated with a 5-fold higher 3-year to 5-year mortality in comparison with subjects with normal diastolic

function. (38) It is therefore recommended to follow up in any patient with diastolic dysfunction of any degree, to avoid the development of atrial fibrillation or heart failure. (39) The preclinical LV diastolic dysfunction could explain the increase risk of mortality observed in ax-SpA compared to the general population. (39)

Our studies have some limitations. The heterogeneity between study was high but due to lack of baseline characteristic of ax-SpA in many articles we cannot identify potential confusion factor such as disease activity, ax-SpA disease duration and CVR factors. We take into account the heterogeneity by applying a random-effect model to minimize its impact on the meta-analysis results. Majority of studies analyzed included a limited number of ax-SpA patients and two thirds were at high risk of bias according to NOS scale even if sub-group analysis do not change largely the meta-analysis outcomes. However, we aimed at determining whether ax-SpA patients should be systematically screened for valvular disease and systolic or diastolic dysfunction with TTE. Another important point concerns the increasingly important sensitivity of new devices and new techniques, which make it possible to detect minimal anomalies without clinical consequences. Diastolic function is defined according to a set of parameters. The American Society of Echocardiography and European Association of Echocardiography (ASE/EAE) guidelines define TTE diastolic dysfunction according to combined TTE parameters findings. (38) A single diastolic parameter on TTE is therefore not sufficient to define a reliably LV diastolic dysfunction. The lack of data in included article could not permit to us to use a stringent definition of LV diastolic dysfunction which combine TTE parameters.

This meta-analysis suggests that ax-SpA patients could have a LV diastolic dysfunction but the lack of data in included article could not permit to us to use a stringent definition of LV diastolic dysfunction which combine TTE parameters.

In conclusion, the prevalence of valvular heart disease detected by TTE is not increased in ax-SpA patients compared to healthy subjects. On the other hand, an alteration of the LV diastolic parameters indicating a potential preclinical diastolic dysfunction in ax-SpA without history of CVD is observed. The clinical relevance of these observations must be confirmed in futures studies before recommending a systematic TTE screening in all ax-SpA without history of CVD.

REFERENCES

1. Wolf J. Clinical Features of Ankylosing Spondylitis. *Clin Mol Adv Anky Spondylitis*. :14.
2. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. déc 2011;22(6):554-60.
3. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases. *Heart*. 28 févr 2008;94(8):1089-101.
4. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing Spondylitis and Aortic Regurgitation: Description of the Characteristic Cardiovascular Lesion From Study of Eight Necropsy Patients. *Circulation*. nov 1973;48(5):1014-27.
5. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. déc 2015;11(12):693-704.
6. Peters MJL, Visman I, Nielen MMJ, Van Dillen N, Verheij RA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction?: Table 1. *Ann Rheum Dis*. mars 2010;69(3):579-81.
7. Han C, Jr DWR, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular Disease and Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. :6.
8. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M de, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. juin 2016;75(6):965-73.
9. Baillet A, Romand X, Pflimlin A, Dalecky M, Claudepierre P, Flipo R-M, et al. Data to be collected for an optimal management of axial spondyloarthritis in daily practice: Proposal from evidence-based and consensual approaches. *Joint Bone Spine*. oct 2020;87(5):405-11.
10. Gossec L, Baillet A, Dadoun S, Daien C, Berenbaum F, Dernis E, et al. Collection and management of selected comorbidities and their risk factors in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice in France. *Joint Bone Spine*. oct 2016;83(5):501-9.
11. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. oct 2019;71(10):1285-99.
12. Heslinga SC, Van Dongen CJ, Konings TC, Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Diastolic left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis—A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. août 2014;44(1):14-9.

13. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2 janv 2015;349(jan02 1):g7647-g7647.
14. Maxwell L, Santesso N, Tugwell PS, Wells GA, Judd M, Buchbinder R. Method Guidelines for Cochrane Musculoskeletal Group Systematic Reviews. *J Rheumatol*. :8.
15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. janv 2015;28(1):1-39.e14.
16. Lo CK-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. déc 2014;14(1):45.
17. Murad MH, Wang Z, Chu H, Lin L. When continuous outcomes are measured using different scales: guide for meta-analysis and interpretation. *BMJ*. 22 janv 2019;k4817.
18. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol*. févr 2006;25(1):24-9.
19. Klingberg E, Sveälv BG, Täng MS, Bech-Hanssen O, Forsblad-d'Elia H, Bergfeldt L. Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? *Am J Med*. nov 2015;128(11):1244-1250.e1.
20. Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP, Du Y, Janicki JS, Brower GL. Interleukin 6 Mediates Myocardial Fibrosis, Concentric Hypertrophy, and Diastolic Dysfunction in Rats. *Hypertension*. août 2010;56(2):225-31.
21. Mokotedi L, Michel FS, Mogane C, Gomes M, Woodiwiss AJ, Norton GR, et al. Associations of inflammatory markers with impaired left ventricular diastolic and systolic function in collagen-induced arthritis. Coelho-Filho OR, éditeur. *PLOS ONE*. 24 mars 2020;15(3):e0230657.
22. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1 sept 2010;69(9):1665-70.
23. Heslinga S, Konings T, van der Horst-Bruinsma I, Kamp O, van Halm V, de Bruin-Bon H, et al. The effects of golimumab treatment on systolic and diastolic left ventricular function in ankylosing spondylitis. *Biol Targets Ther*. nov 2018;Volume 12:143-9.
24. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, Liu A, Piechnik SK, Ferreira VM, et al. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol*. nov 2018;270:253-9.
25. Biesbroek PS, Heslinga SC, Konings TC, van der Horst-Bruinsma IE, Hofman MBM, van de Ven PM, et al. Insights into cardiac involvement in ankylosing spondylitis from cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. mai 2017;103(10):745-52.

26. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 26 déc 2019;381(26):2497-505.
27. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 5 nov 2020;383(19):1838-47.
28. Zhao TX, Aetesam-Ur-Rahman M, Sage A, Lu Y, Victor S, Kurian R, et al. Rituximab in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (RITA-MI). *Eur Heart J.* 1 nov 2020;41(Supplement_2):ehaa946.1727.
29. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdörfer L, et al. Interleukin-23-Dependent γ/δ T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Entesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice: ENTESIS-RESIDENT γ/δ T CELLS. *Arthritis Rheumatol.* oct 2016;68(10):2476-86.
30. Terwee CB, Terluin B, Knol DL, de Vet HCW. Combining clinical relevance and statistical significance for evaluating quality of life changes in the individual patient. *J Clin Epidemiol.* déc 2011;64(12):1465-7.
31. Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, Wyrwich KW, Norman GR. Methods to Explain the Clinical Significance of Health Status Measures. *Mayo Clin Proc.* avr 2002;77(4):371-83.
32. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of Health Status. :9.
33. Galderisi M, Henein MY, D'hooge J, Sicari R, Badano LP, Zamorano JL, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur J Echocardiogr.* 1 mai 2011;12(5):339-53.
34. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 1 avr 2010;11(3):223-44.
35. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). :26.
36. Armstrong AC, Ricketts EP, Cox C, Adler P, Arynchyn A, Liu K, et al. Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study, Year 25 Examination Experience. *Echocardiography.* août 2015;32(8):1233-40.
37. Himelman RB, Cassidy MM, Landzberg JS, Schiller NB. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* févr 1988;115(2):425-31.
38. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 4 août 2008;10(2):165-93.

39. Wan S-H, Vogel MW, Chen HH. Pre-Clinical Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* févr 2014;63(5):407-16.
40. Kucuk M. Assessment of left atrial function using speckle tracking echocardiography in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Int J Cardiovasc Imaging.* :6.
41. Ozkaramanli Gur D, Ozaltun DN, Guzel S, Sarifakioglu B, Akyuz A, Alpsoy S, et al. Novel imaging modalities in detection of cardiovascular involvement in ankylosing spondylitis. *Scand Cardiovasc J.* 2 nov 2018;52(6):320-7.
42. Ozen S, Ozen A, Unal EU, Tufekcioglu O, Ataman S, Yalcin AP. Subclinical cardiac disease in ankylosing spondylitis. *Echocardiography.* oct 2018;35(10):1579-86.
43. Midtbø H, Gerdtts E, Berg IJ, Rollefstad S, Jonsson R, Semb AG. Ankylosing Spondylitis Is Associated with Increased Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy. *J Rheumatol.* sept 2018;45(9):1249-55.
44. Inci U, Yildiz A, Batmaz I, Tekbas E. Assessment of serum asymmetric dimethylarginine levels and left ventricular diastolic function in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2015;7.
45. Ustun N, Kurt M, Nacar AB, Karateke HP, Guler H, Turhanoglu AD. Left ventricular systolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis without clinically overt cardiovascular disease by speckle tracking echocardiography. *Rheumatol Int.* :5.
46. Chen Y, Chung H-Y, Zhao C-T, Wong A, Zhen Z, Tsang HH-L, et al. Left ventricular myocardial dysfunction and premature atherosclerosis in patients with axial spondyloarthritis. :10.
47. Ercan S., Goktepe F., Kisacik B., Pehlivan Y., Onat A., Yavuz F., et al. Subclinical cardiovascular target organ damage manifestations of ankylosing spondylitis in young adult patients. *Eur Heart J.* 2013;34((Ercan S.; Yavuz F.; Alici H.; Davutoglu V.) Gaziantep University, Department of Cardiology, Gaziantep, Turkey):314.
48. Kırış A, Karkucak M, Karaman K, Kırış G, Çapkın E, Gökmen F, et al. Patients with Ankylosing Spondylitis Have Evidence of Left Ventricular Asynchrony: Systolic Asynchrony in Ankylosing Spondylitis. *Echocardiography.* juill 2012;29(6):661-7.
49. Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H, Karakulak UN, Tulumen E, Ozdemir O, et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin Res Cardiol.* 2010;6.
50. Y. Gunes, M. Tuncer, U. Guntekin, M. Sahin, L. Yazmalar. Effects of ankylosing spondylitis on the heart. *Acta Cardiol.* 2009;(3):385-92.
51. Acar G, Sokmen G, Tuncer C. Assessment of Atrial Electromechanical Coupling Characteristics in Patients with Ankylosing Spondylitis. 2009;26(5):9.
52. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou V, Boki K, Votteas V, Sfikakis P, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. :6.

53. Okan T, Goldeli O. Ventricular Diastolic Function of Ankylosing Spondylitis Patients Using Conventional Pulsed Wave Doppler, Myocardial Performance Index and Tissue Doppler Imaging. 2008;25(1):10.
54. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.003. 2008;7.
55. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic Evidence of Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. :6.
56. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnihan B, Maurer BJ, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. Am J Cardiol. juin 1993;71(15):1337-40.
57. Sun JP, Khan MA, Farhat AZ, Bahler RC. Alterations in cardiac diastolic function in patients with ankylosing spondylitis. Int J Cardiol. oct 1992;37(1):65-72.
58. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1 mai 1992;51(5):652-4.
59. Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. :6.
60. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones J, Moore RB, Pease CT, et al. A Clinical, Echocardiographic, and Histopathological Study. :4.
61. Emren SV, Gerçik O, Özdemir E, Solmaz D, Eren N, Şimşek EÇ, et al. Evaluation of subclinical myocardial dysfunction using speckle tracking echocardiography in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. 2019;7.
62. Kuloglu O., Bayram N.A., Erten S., Durmaz T., Keles T., Sari C., et al. Assessment of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Rep. 2012;4(1):17-20.
63. Park S.-H., Sohn I.-S., Joe B.-H., Hwang H.-J., Park C.-B., Jin E.-S., et al. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: A transesophageal echocardiography study. J Cardiovasc Ultrasound. 2012;20(1):30-6.
64. Büyükterzi Z, Alpaydin MS, Akkurt HE, Yilmaz H. Epicardial adipose tissue thickness is associated with disease severity in patients with newly- diagnosed ankylosing spondylitis. Kocaeli Med J. 2019;8(1):97-103.
65. Çağlar S.O., Boyraz İ., Erdem F., Yazici S., Çağlar H., Koç B., et al. Evaluation of atrial conduction times, epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis. Arch Rheumatol. 2016;31(4):353-8.
66. Zungur M., Gul I., Kobak S. Evaluation of right ventricular function by speckle-tracking echocardiography in patients with ankylosing spondylitis: A case-control study. Acta Cardiol Sin. 2018;34(2):159-65.
67. Turkmen S, Askin L, Uzel KE, Nacar H, Kavalci V, Akturk E, et al. Association of High-Sensitivity Troponin T With Left Ventricular Dysfunction in Ankylosing Spondylitis: JCR J Clin Rheumatol. avr 2020;26(3):87-93.

Figure 1. Flow chart

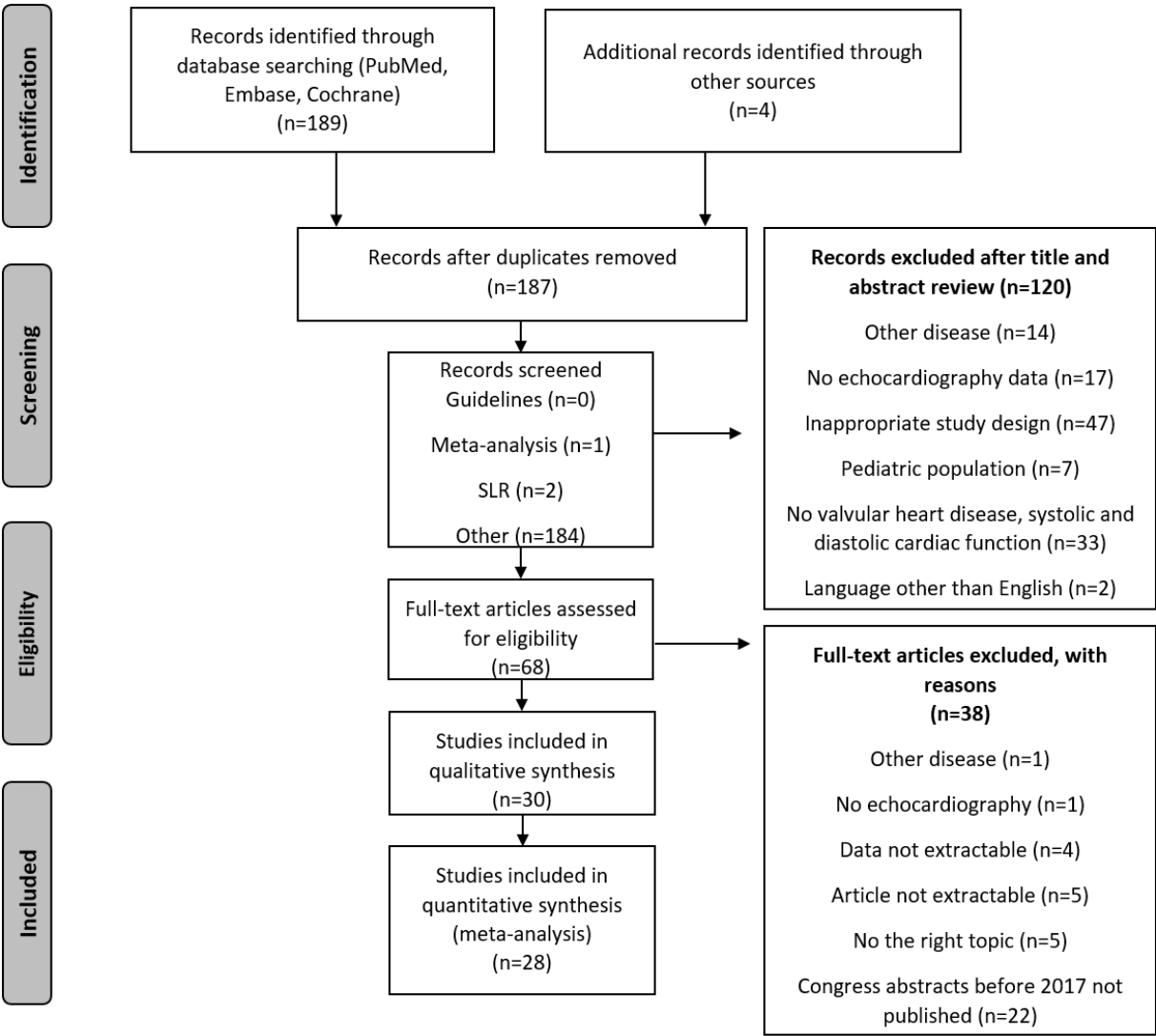
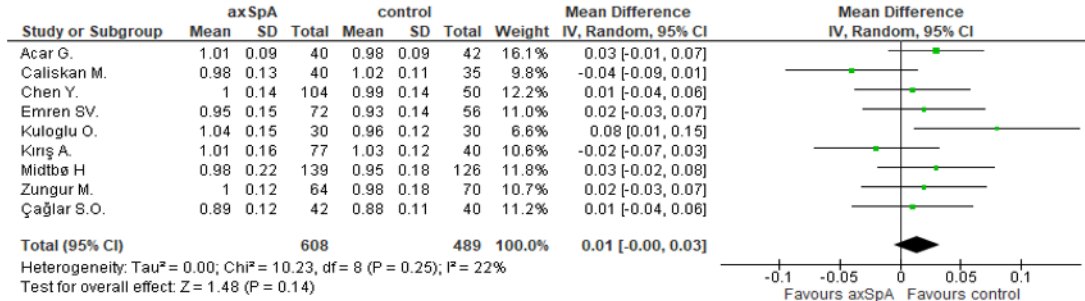


Figure 2. Left ventricular and atrial structure.

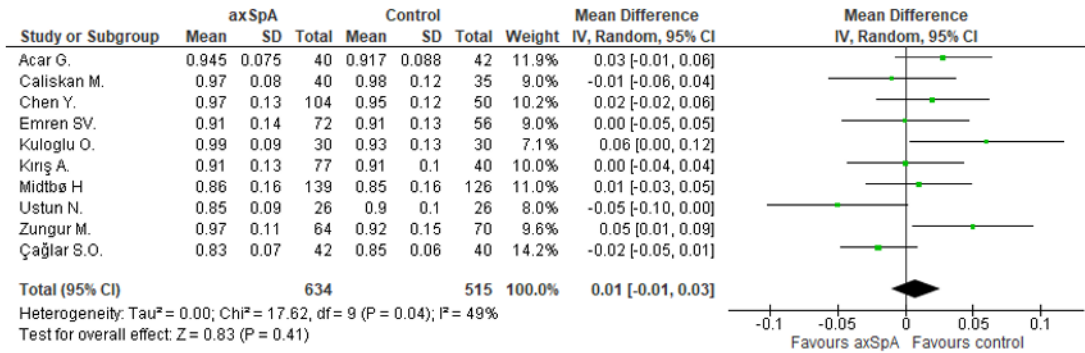
LV: Left ventricular, LVMI: Left ventricular mass index, LA: Left atrial, RoM: Ratio of mean, axSpA: axial spondyloarthritis

A. LV septum (cm)



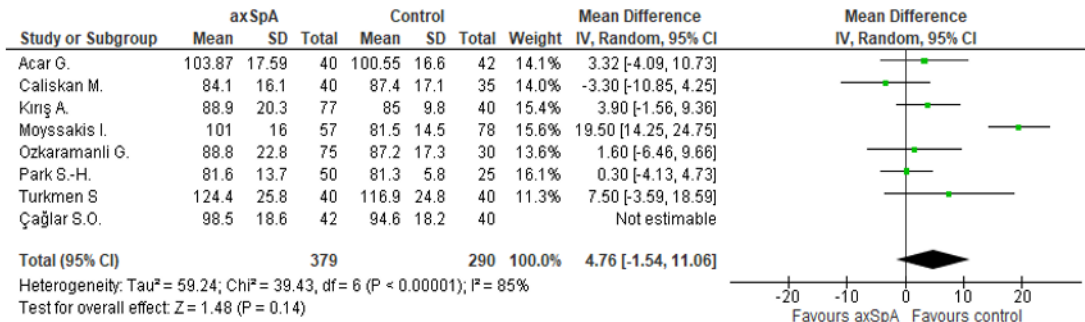
RoM = 1.5 (-0.5-3.4)

B. LV posterior (cm)



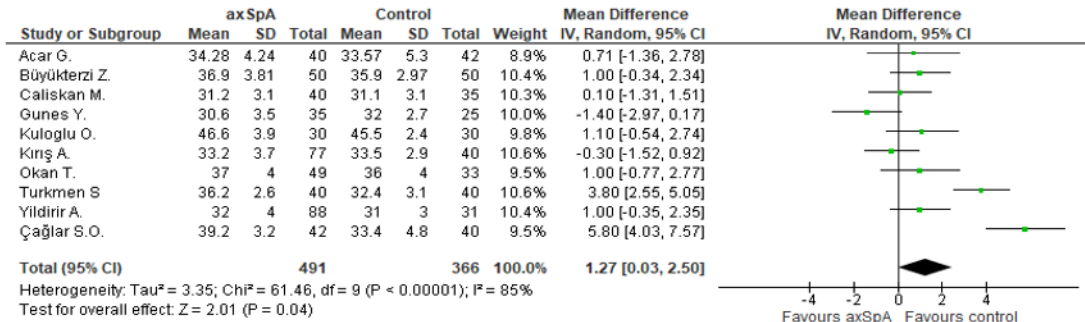
RoM = 1.0% (-1.2-2.9)

C. LVMI (g/m²)



RoM = 4.9% (-1.1-11.0)

D. LA dimension (mm)

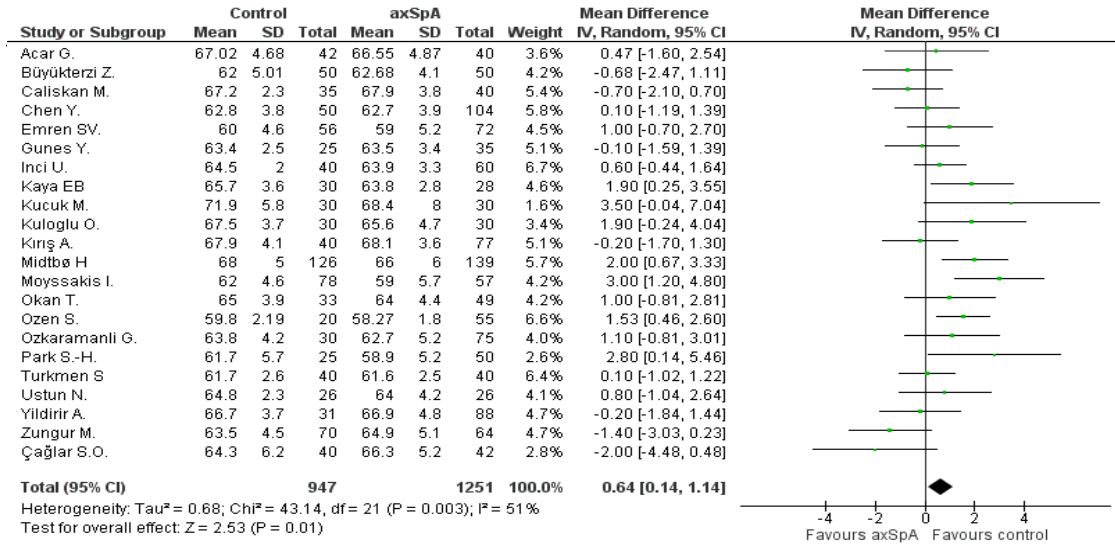


RoM = 3.5% (0.1-7.0)

Figure 3. Left ventricular systolic and diastolic function.

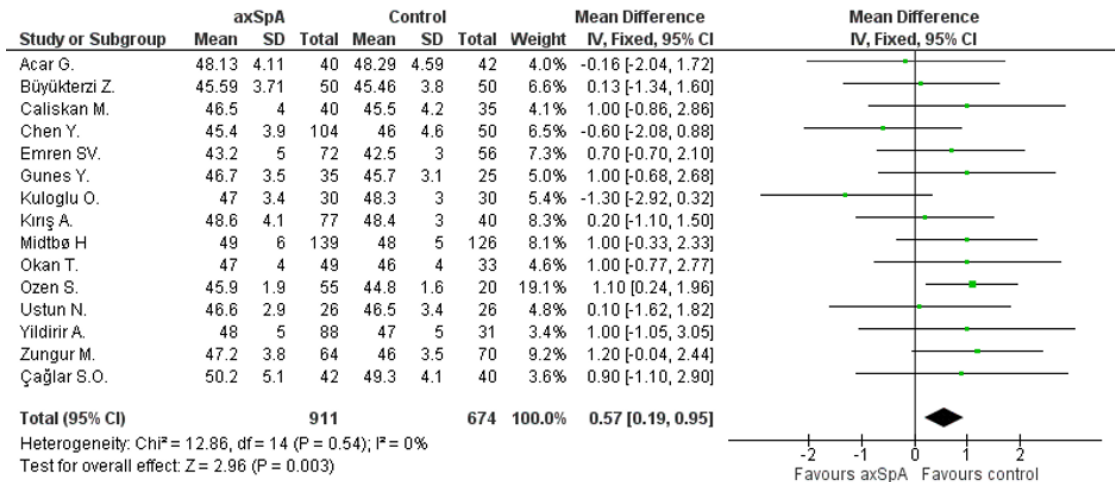
LVEF: Left ventricular ejection fraction, RoM: Ratio of means, axSpA: axial spondyloarthritis, LVEDD: Left ventricle end-diastolic diameter, LVESD: Left ventricle end-systolic diameter, DT: Deceleration time, IVRT: Isovolumetric relaxation time

A. LVEF (%)



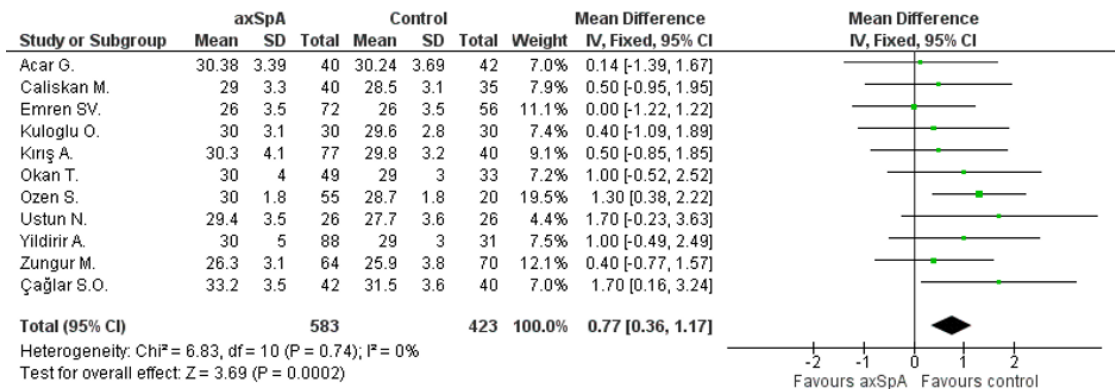
RoM = 1.0% (0.2-1.8)

B. LVEDD (mm)



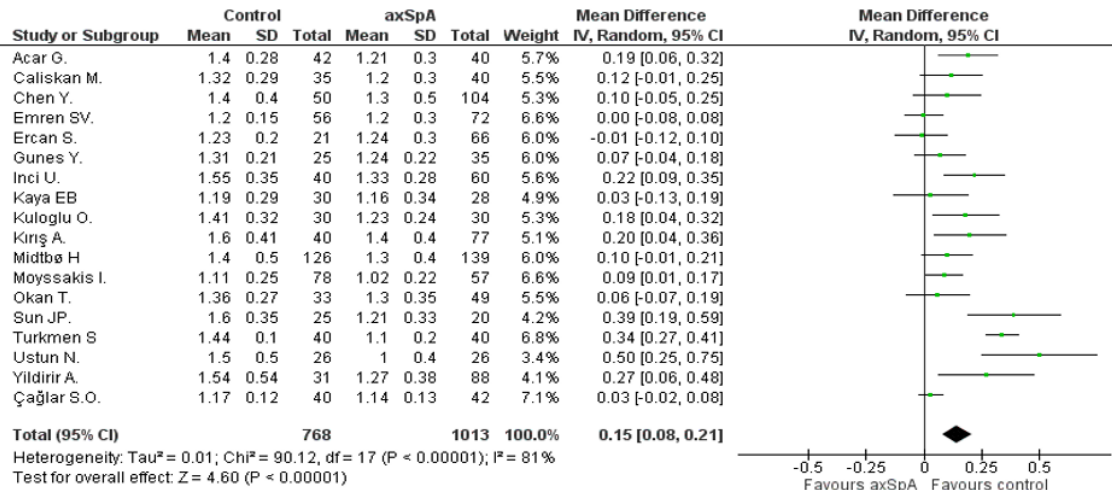
RoM 1.2% (0.4-2.0)

C. LVESD (mm)

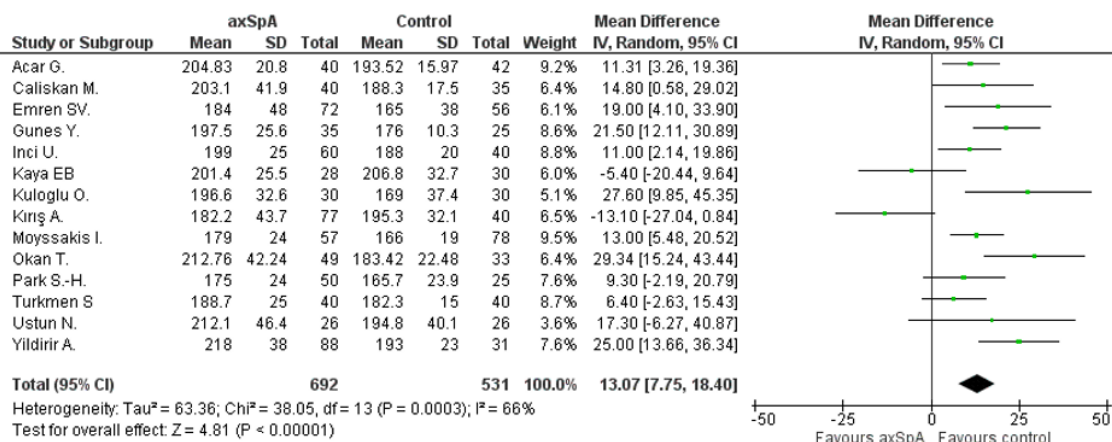


RoM = 2.7% (1.3-4.1)

D. E/A ratio



E. DT (ms)



F. IVRT (ms)

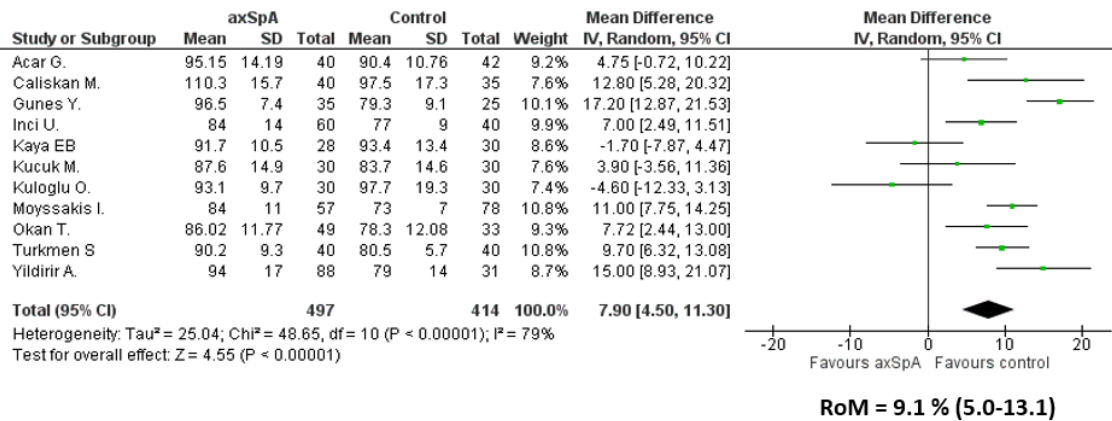
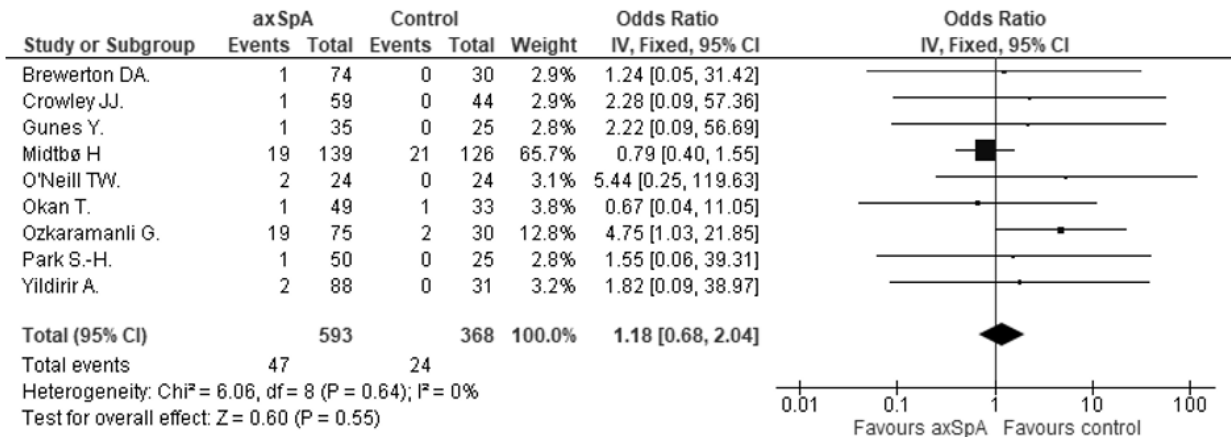


Figure 4. Aortic and mitral regurgitation

axSpA: axial spondyloarthritis

A. Aortic Regurgitation



B. Mitral Regurgitation

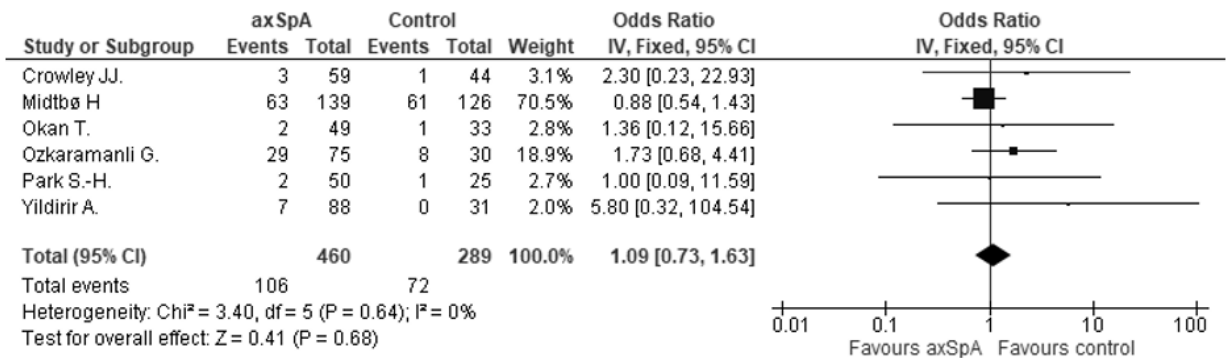


Table 1: Characteristics of the studies included in qualitative and quantitative analysis

NA: not available, SD: standard deviation, Ctrl: control, ax-SpA: axial spondyloarthritis, mNY+: modified New York criteria, ASAS: Axial Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria, CVD: cardiovascular disease, CV: cardiovascular, DD: diastolic dysfunction, TTE: transthoracic echocardiography, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, NOS: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, DT: deceleration time, LVEF : left ventricular ejection fraction, LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: left ventricular end-systolic diameter, LVMI: left ventricular mass index, IVRT: isovolumetric relaxation time, LAD: left atrial diameter, LAVI: left atrial volume index, ASE: American Society of Echocardiography

* *Symptoms duration*, ** *Median*

Author, year (ref.)	Study design	Patients	Age (years (SD))	Disease duration (years (SD))	BASDAI	Blind TTE	Exclusion criteria: CVD/CV risk factor	Quality score (NOS)
Kucuk M et al. 2018 (40)	Prospective case-control	Ax-SpA mNY+ (n=30) Ctrl (n=30)	Ax-SpA: 41.0 (9.2) Ctrl: 37.5 (10.7)	8.53 (NA)	3.32 (2.5)	Yes	Yes/Yes	3/0/2
Ozkaramanli Gur D et al. 2018 (41)	Prospective case-control	Ax-SpA mNY+ (n=75) Ctrl (n=30)	Ax-SpA: 41.7 (10.1) Ctrl: 38.5 (9.9)	5 [1-37]**	3.3 (2.2)	Yes	Yes/Yes	2/2/2
Ozen S et al. 2018 (42)	Cross-sectional Prospective case-control	Ax-SpA mNY+ (n=55) Ctrl (n=20)	Ax-SpA: 43.3 (7.9) Ctrl: 44.6 (8.1)	16.7* (7.16)	2.73 (2.02)	NA	Yes/Yes	3/1/2
Midtbø H et al. 2018 (43)	Cross-sectional cohort study	Ax-SpA mNY+ (n=139) Ctrl (n=126)	Ax-SpA: 49.1 (11.7) Ctrl: 52.1 (11.4)	23.3 (11)	3.5 (1.8)	NA	Yes/No	4/2/2
Klingberg et al. 2015 (19)	Cross-sectional	Ax-SpA mNY+ (n=187) No Ctrl	Ax-SpA: 50.4 (13.0)	Ax-SpA: 14.6 (11.0)	3.5 (2.1)	No	No/No	NA
Inci U et al. 2015 (44)	Case-control	Ax-SpA mNY+ (n=60) Ctrl (n=40)	Ax-SpA: 32.2 (7.8) Ctrl: 30.0 (7.3)	8.3 (6.2)	2.88 (2.03)	NA	Yes/Yes	2/2/2

Ustun N et al. 2014 (45)	Cross-sectional Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=26) Ctrl (n=26)	Ax-SpA: 43.7 (11.8) Ctrl: 42.5 (9.5)	11.83 (10.98)	4.1 (2.0)	Yes	Yes/Yes	3/2/2
Chen Y et al. 2014 (46)	Case-control study	Ax-SpA ASAS+ (n=104) Ctrl (n=50)	Ax-SpA: 45.5 (13.3) Ctrl: 43.8 (10.8)	15 (10.1)*	3.8 (1.6)	NA	Yes/No	4/2/2
Ercan S et al. 2013 (47)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=66) Ctrl (n=21)	Ax-SpA: 30.9 (6.0) Ctrl: 27.1 (4.0)	4.99 (4.18)	NA	NA	Yes/Yes	3/2/2
Kırıř A et al. 2012 (48)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=77) Ctrl (n=40)	Ax-SpA: 36.4 (10.0) Ctrl: 39.1 (8.2)	7.6 (4.4)	2.8 (0.9)	NA	Yes/Yes	2/0/2
Kaya EB et al. 2010 (49)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=28) Ctrl (n=30)	Ax-SpA: 28.7 (5.7) Ctrl: 29.3 (5.8)	NA	1.87 (0.8)	NA	Yes/Yes	2/2/2
Gunes Y et al. 2009 (50)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=35) Ctrl (n=25)	Ax-SpA: 33.5 (9.4) Ctrl: 36.9 (10.4)	7.55 (5.83)	NA	Yes	Yes/Yes	2/2/2
Acar G et al. 2009 (51)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=40) Ctrl (n=42)	Ax-SpA: 37.82 (10.22) Ctrl: 35.74 (9.98)	5.79 (5.32)	2.02 (1.44)	Yes	Yes/Yes	3/1/2
Moyssakis I et al. 2009 (52)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=57) Ctrl (n=78)	Ax-SpA: 41.78 (10.02) Ctrl: 39.92 (9.11)	14.77 (10.07)	1.24 (1.13)	NA	Yes/Yes	2/0/2
Okan T et al. 2007 (53)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=49) Ctrl (n=33)	Ax-SpA: 38.0 (11.00) Ctrl: 36.0 (9.0)	12.4 (9.2)	3.5 (2.0)	Yes	Yes/Yes	3/2/2

Caliskan M et al. 2008 (54)	Case control study	Ax-SpA : mNY+ (n=40) Ctrl (n=35)	Ax-SpA : 38.9 (10.2) Ctrl: 37.5 (6.4)	6.05 (4.96)	NA	Yes	Yes/Yes	2/2/2
Brunner F et al. 2005 (18)	Cross-sectional study	Ax-SpA (n=100) No Ctrl	Ax-SpA: 54.9 (10.1)	32.9 (10.2)	NA	No	No/No	NA
Yildirim A et al. 2002 (55)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=88) Ctrl (n=31)	Ax-SpA : 33.0 (11.0) Ctrl: 33.0 (9.0)	5.58* (5.83)	NA	Yes	Yes/Yes	3/2/2
Crowley J. 1993 (56)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=59) Ctrl (n=44)	Ax-SpA : 42 (10) Ctrl: 42 (8)	17 (9)	NA	NA	Yes/Yes	3/2/2
Sun JP et al. 1992 (57)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=20) Ctrl (n=25)	Ax-SpA : 45 (11) Ctrl: 44 (11)	NA	NA	Yes	Yes/No	2/2/2
O'Neill et al. 1992 (58)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=24) Ctrl (n=24)	Ax-SpA : 40.7 (NA) Ctrl : 43.4 (NA)	17 (NA)	NA	Yes	Yes/Yes	3/2/2
Gould A et al. 1992 (59)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=21) Ctrl (n=24)	NA	NA	NA	NA	Yes/No	2/0/2
Brewerton et al. 1987 (60)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=30) Ctrl (n=30)	NA	NA	NA	NA	Yes/No	2/1/2
Emren SV et al. 2019 (61)	a cross-sectional case control study	Ax-SpA ASAS+ (n=72) Ctrl (n=56)	Ax-SpA: 39.2 (9.6) Ctrl: 41 (7.2)	13 (8.1)	2.8 (2.2)	Yes	Yes/Yes	3/2/2
Kuloglu O et al. 2012 (62)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=30) Ctrl (n=30)	Ax-SpA : 37.2 (10.23) Ctrl: 33.2 (8.12)	NA	NA	Yes	Yes/Yes	2/0/2
Park SH et al. 2012 (63)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=50) Ctrl (n=25)	Ax-SpA : 26.7 (4.8) Ctrl: 27 (2.5)	4.2 (2.8)	2.5 (1.8)	Yes	Yes/No	3/1/2

Büyükterzi Z. et al. 2019 (64)	Cas-control study	Ax-SpA mNY+ (n=50) Ctrl (n=50)	Ax-SpA : 39.0 [35.0-45.0]** Ctrl: 40.0 [34.0-46.0]**	NA	NA	NA	Yes/Yes	3/2/2
Çağlar S.O. et al. 2016 (65)	Case-control study	Ax-SpA ASAS+ (n=42) Ctrl (n=40)	Ax-SpA : 39.3 (8.5) Ctrl: 37.2 (8.7)	NA	NA	Yes	Yes/Yes	3/0/2
Zungur M. et al. 2018 (66)	Case-control study	Ax-SpA mNY+ (n=64) Ctrl (n=70)	Ax-SpA : 55.7 (9.2) Ctrl : 54.9 (8.5)	7.1 (2.6)		NA	Yes/Yes	3/1/2
Turkmen S. et al. 2018 (67)	A cross-sectional case control study	Ax-SpA mNY+ (n=40) Ctrl (n=40)	Ax-SpA : 32,1 (5,5) Ctrl : 31,2 (3,9)	NA	NA	Yes	Yes/Yes	3/0/2

Supplementary Table 1. Subgroup analysis to investigate source of heterogeneity

TTE : Trans-Thoracic Echocardiography, NE: Not Estimable, CI: Confidence Interval, SMD: Standard Mean Difference, LV: Left Ventricular, LVEDD: Left ventricle end-diastolic diameter, LVESD: Left ventricle end-systolic diameter, LVMI: Left ventricular mass index, LA: Left atrial, LVEF: Left ventricular ejection fraction, DT: Deceleration time, IVRT: Isovolumetric relaxation time

TTE parameters	Statistical analysis	Age		TTE		Quality Study		Publication date	
		<40 years	≥40 years	TTE Blind	No TTE Blind	High risk of bias	Low risk of bias	Before 2010	After 2010
LVEDD	SMD (95% CI)	0.11 (-0.03, 0.24)	0.17 (0.01, 0.32)	0.12 (-0.03, 0.27)	0.14 (0.00, 0.27)	0.15 [0.01, 0.30]	0.11 [-0.03, 0.25]	0.18 (-0.02, 0.38)	0.12 (0.00, 0.23)
	I ² (%)	0	43	0	21	0	19	0	23
	χ ² test, p	0.85		0.98		0.69		0.58	
LVESD	SMD (95% CI)	0.17 (0.02, 0.31)	0.33 (0.08, 0.58)	0.20 (0.04, 0.35)	0.23 (0.01, 0.46)	0.22 [0.06, 0.38]	0.19 [-0.02, 0.40]	0.17 (-0.05, 0.39)	0.23 (0.07, 0.39)
	I ² (%)	0	48	0	50	2	0	0	22
	χ ² test, p	0.55		0.96		0.82		0.92	
LV septum	SMD (95% CI)	0.10 (-0.14, 0.33)	0.12 (-0.05, 0.29)	0.15 (-0.12, 0.42)	0.08 (-0.07, 0.24)	0.10 [-0.14, 0.33]	0.13 [-0.05, 0.30]	0.01 (-0.64, 0.65)	0.12 (-0.01, 0.25)
	I ² (%)	46	0	47	0	15	0	76	0
	χ ² test, p	0.98		0.91		0.84		0.93	
LV posterior	SMD (95% CI)	0.06 (-0.16, 0.28)	0.08 (-0.20, 0.35)	0.00 (-0.29, 0.28)	0.14 (-0.02, 0.29)	0.14 [-0.11, 0.39]	0.00 [-0.21, 0.21]	0.12 (-0.30, 0.06)	0.06 (-0.13, 0.18)
	I ² (%)	38	60	58	0	52	32	46	49
	χ ² test, p	0.99		0.66		0.41		0.96	
LVMI	SMD (95% CI)	0.14 (-0.04, 0.31)	0.68 (-0.50, 1.86)	0.11 (-0.08, 0.29)	0.75 (-0.29, 1.79)	NE	NE	0.43 (-0.47, 1.33)	0.17 (0.05, 0.50)
	I ² (%)	0	94	0	93	NE	NE	93	0
	χ ² test, p	0.54		0.36		NE		0.77	
LA size	SMD (95% CI)	0.35 (0.01, 0.68)	NE	0.41 (0.00, 0.83)	0.10 (-0.27, 0.47)	0.39 [-0.12, 0.89]	0.27 [0.03, 0.51]	0.08 (-0.15, 0.31)	0.64 (0.06, 1.23)
	I ² (%)	82	NE	84	45	88	0	23	88
	χ ² test, p	1.00		0.48		0.68		0.08	
LVEF	SMD (95% CI)	0.09 (-0.05, 0.22)	0.28 (0.05, 0.52)	0.13 (-0.01, 0.27)	0.21 (-0.02, 0.43)	0.19 [0.00, 0.37]	0.15 [0.01, 0.30]	0.10 (-0.12, 0.32)	0.18 (0.03, 0.33)
	I ² (%)	25	66	17	70	60	11	45	53
	χ ² test, p	0.35		0.83		0.77		0.85	

E/A	SMD (95% CI)	0.48 (0.22, 0.75)	0.51 (0.19, 0.83)	0.65 (0.32, 0.98)	0.30 (0.14, 0.46)	0.63 [0.34, 0.92]	0.29 [0.06, 0.52]	0.49 (0.29, 0.68)	0.50 (0.35, 0.63)
	I ² (%)	77	70	81	24	76	59	20	83
	χ ² test, p	0.99		0.11		0.07		1.00	
DT	SMD (95% CI)	0.45 (0.23, 0.66)	0.55 (0.25, 0.84)	0.57 (0.43, 0.71)	0.16 (-0.32, 0.63)	0.40 [0.15, 0.65]	0.58 [0.37, 0.80]	0.68 (0.50, 0.85)	0.27 (0.02, 0.53)
	I ² (%)	65	0	0	81	68	0	0	61
	χ ² test, p	0.85		0.21		0.28		0.03	
IVRT	SMD (95% CI)	0.67 (0.27, 1.07)	0.76 (-0.19, 1.71)	0.73 (0.31, 1.16)	0.57 (-0.18, 1.32)	0.67 [0.24, 1.10]	0.79 [0.48, 1.10]	0.97 (0.57, 1.37)	0.33 (-0.19, 0.86)
	I ² (%)	84	89	84	89	87	0	78	83
	χ ² test, p	0.99		0.93		0.66		0.17	
Aortic Regurgitation	OR (95% CI)	1.34 (0.33, 5.35)	1.16 (0.64, 1.74)	2.77 (1.00, 7.69)	0.84 (0.44, 1.60)	3.09 [0.95, 10.07]	0.91 [0.49, 1.69]	1.80 (0.51, 6.36)	1.07 (0.59, 1.97)
	I ² (%)	0	47	0	0	0	0	0	53
	χ ² test, p	0.98		0.15		0.07		0.77	
Mitral Regurgitation	OR (95% CI)	1.78 (0.40, 7.86)	1.05 (0.69, 1.60)	1.75 (0.79, 3.85)	0.92 (0.57, 1.48)	1.69 [0.75, 3.82]	0.94 [0.59, 1.51]	2.41 (0.57, 10.27)	1.02 (0.67, 1.55)
	I ² (%)	0	2	0	0	0	0	0	0
	χ ² test, p	0.80		0.39		0.22		0.53	

PARTIE III : DISCUSSION

Cette revue systématique et méta-analyse montrent que les patients atteints de SpA axiale sans antécédent de maladie cardiovasculaire présentent une modification significative des paramètres systolique et diastolique du VG sur l'ETT par rapport aux sujets sains. La prévalence de la régurgitation aortique ou mitrale diagnostiquée par ETT n'est pas augmentée au cours de la SpA. La sévérité des maladies valvulaires retrouvées est majoritairement de grade I ou bas grade.

Néanmoins, les variations de modifications des paramètres ETT sont parfois faibles, ce qui suggère que les différences observées pourraient ne pas être cliniquement pertinentes.

(60) Malgré la standardisation de la quantification de la cavité cardiaque (46) et de la fonction valvulaire cardiaque (65,66), la reproductibilité de l'ETT est de l'ordre de 6% pour la FEVG et de 11% pour le diamètre diastolique du VG en fin de diastole (DDVFD). (67) Himelman *et al.* ont réalisé une étude de reproductibilité échographique à partir 3 sujets sains avec 90 lectures, et ont rapporté une variabilité moyenne inter-échographiste de 5% pour la FEVG et 10% pour le DDVFD, et une variabilité inter-observateur de 7% pour FEVG et 19% pour DDVFD.

(68) De même, la diminution statistiquement significative de E/A chez les patients SpA n'est probablement pas cliniquement pertinente. En effet, si l'on suit les recommandations, lorsque le rapport E/A est compris entre 0,8 et 2, d'autres paramètres sont nécessaires pour déterminer un dysfonctionnement et ce seul paramètre ne suffit pas pour conclure. (48)

Une modification de variable pourrait être retenue comme cliniquement pertinente uniquement si celle-ci est au moins supérieure au plus petit changement détectable pour être sûr que la variation observée ne s'explique pas par un biais de mesure potentiel. Le score moyen sur la taille de l'oreillette droite, les diamètres du VG en fin de systole et diastole, était augmenté respectivement de 3,5%, 1,2% et 2,7% pour les patients atteints de SpA, et diminué

de 1% pour FEVG, comparé aux témoins sains dans notre méta analyse. L'ampleur de la variation de ces paramètres ne nous semble pas cliniquement pertinente car elle pourrait s'expliquer par l'imprécision de la mesure échographique, contrairement aux résultats observés pour le rapport E/A, les paramètres temps de décélération et index de relaxation isovolumétrique, indiquant un dysfonctionnement diastolique du VG chez les patients atteints de SpA.

Cependant, la fonction diastolique est définie selon un ensemble de paramètres associés. Les Sociétés américaine et européenne d'échocardiographie définissent la dysfonction diastolique selon les résultats combinés des paramètres échocardiographiques. (48) Un seul paramètre diastolique sur l'ETT pris isolément n'est donc pas suffisant pour définir un dysfonctionnement diastolique du VG fiable. Dans toutes les études incluses dans cette revue systématique, la plupart n'ont rapporté que des paramètres diastoliques isolés conduisant à une incertitude sur l'existence de la dysfonction diastolique échocardiographique chez les patients atteints de SpA, même s'il existe une variation significative des paramètres pris séparément. En revanche, nous ne connaissons pas l'évolution de ces paramètres à plus long terme, et ils pourraient être le reflet de l'existence d'un dysfonctionnement diastolique préclinique.

Un état de dysfonctionnement diastolique préclinique du VG conduit à un risque accru d'évolution vers une insuffisance cardiaque et la mort chez les patients atteints de diabète, d'hypertension artérielle et de maladie coronarienne. Il a été montré qu'un dysfonctionnement diastolique du VG de bas grade, même asymptomatique, était associé à une mortalité cinq fois plus élevée à 3 à 5 ans par rapport aux sujets ayant une fonction diastolique normale. (48) Il est donc recommandé de suivre tout patient présentant un dysfonctionnement diastolique même minime, afin d'éviter le développement d'une fibrillation auriculaire ou d'une insuffisance cardiaque. (69,70) Le dysfonctionnement

diastolique préclinique du VG pourrait expliquer l'augmentation du risque de mortalité observée chez les malades atteints de SpA par rapport à la population générale. (69)

Les cytokines inflammatoires sont connues pour induire un remodelage myocardique, une fibrose et une altération de la fonction diastolique VG dans les modèles animaux. (36,37) Le taux sanguin d'IL-6 est un facteur indépendamment associé au dysfonctionnement diastolique VG chez les patients atteints de PR. (71) L'inflammation myocardique subclinique et la fibrose à l'IRM cardiaque sont mises en évidence dans la SpA et la PR active et semblent diminuer sous traitement anti-TNF. (72) En effet, un contrôle efficace de l'inflammation par des traitements (en particulier les anti-TNF et le méthotrexate) est associé à la réduction du risque cardiovasculaire dans la PR (73), et les patients atteints de SpA traités par golimumab ont présenté une amélioration de la fonction diastolique du VG après 1 an de traitement. (74) L'inflammation systémique chronique et l'inflammation myocardique pourraient être des facteurs impliqués dans le dysfonctionnement diastolique VG chez les patients atteints de SpA. Des preuves expérimentales et cliniques appuient par ailleurs le rôle de l'inflammation dans l'athérosclérose et ses complications. La colchicine, un anti-inflammatoire oral puissant indiqué pour le traitement de la goutte et de la péricardite, a montré un risque réduit d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo quand elle est administrée quotidiennement. (75,76) Le rituximab quant à lui, par son action de déplétion des lymphocytes B, pourrait limiter la taille de l'infarctus et améliorer la fonction cardiaque selon les modèles précliniques d'IDM aigu. (77)

Malgré la description historique, la prévalence des anomalies valvulaires en ETT n'était pas significativement augmentée chez les patients SpA dans notre méta-analyse. Comme pour l'enthèse, les feuillets de la valve aortique et mitrale sont soumis à des contraintes mécaniques et sont infiltrés par des cellules T γ/δ produisant de l'IL-17 accumulée de manière dépendante de l'IL-23, entraînant une inflammation locale. (82) Les progrès de la gestion des

SpA avec un contrôle strict de l'inflammation par des DMARDs peuvent avoir réduit la survenue de lésions valvulaires. L'analyse en sous-groupes ne permet pas de répondre à cette question car seules deux études contrôlées ont été menées avant l'ère des biothérapies (années 2000). Une autre hypothèse est que nous avons sélectionné des patients avec probablement moins de risque de maladie valvulaire en raison de l'absence d'antécédents de maladies et/ou symptômes cardiovasculaires.

Il conviendrait de réaliser une étude longitudinale avec des ETT répétées pour étudier le risque de développer une régurgitation aortique à long terme. Cela pourrait s'expliquer par l'inflammation cumulée ou par un facteur de confusion tel que l'hypertension artérielle chez un patient plus âgé atteint de SA. (83)

Pour mieux comprendre et caractériser la physiopathologie du dysfonctionnement diastolique, des recherches récentes en imagerie se sont concentrées sur l'utilisation *strain* et *strain rate* du myocarde dans son ensemble (épaississement, raccourcissement et torsion). L'échocardiographie 2D-*strain* (STE) s'est développée récemment, et il n'existe actuellement aucun critère pour définir l'insuffisance cardiaque diastolique et systolique, et les variables sont multiples dans la littérature, n'ayant pas permis de réaliser une méta-analyse sur ces données. En revanche, les paramètres *strain* sont généralement modifiés chez les patients atteints de SpA axiale, mais les résultats sont discordants d'une étude à l'autre. Ustun *et al.* ont montré que les patients atteints de SpA axiale avaient des paramètres significativement altérés de la fonction ventriculaire gauche en utilisant le 2D-STE, mais non retrouvés avec une échocardiographie conventionnelle. (78) Dans l'étude qu'ont menée Emren *et al.*, aucune différence n'a été retrouvée entre les sujets sains et les patients SpA, aussi bien avec 2D-STE qu'avec l'ETT conventionnelle. (79)

Le STE apparaît moins dépendant de l'opérateur et plus sensible que l'ETT conventionnelle dans le dépistage d'un dysfonctionnement myocardique infra-clinique. Il pourrait être

intéressant de suivre ces patients en surveillant les modifications de la fonction VG, afin d'établir si le STE pourrait représenter une méthode utile pour le diagnostic de l'atteinte cardiaque infra-clinique. (80). Une meilleure reproductibilité intra et inter-observateur a été constatée pour les paramètres de *strain* comparés aux paramètres conventionnels. (49,81)

L'application en pratique clinique par tous les échographistes semble aujourd'hui compliquée, notamment par la difficulté de la technique, et le fait que les paramètres *strain* ne font pas partie actuellement de l'évaluation standardisée de la fonction diastolique.

Notre étude a certaines limites. L'hétérogénéité entre les études était élevée, mais en raison du manque de caractéristique de base de SpA dans de nombreux articles, nous ne pouvons pas identifier de facteur confondant potentiel tel que l'activité de la maladie, la durée de la maladie et les facteurs de risque cardiovasculaire. Nous prenons en compte cette hétérogénéité en appliquant un modèle à effets aléatoires pour minimiser son impact sur les résultats de notre méta-analyse. La majorité des études analysées incluaient un nombre limité de patients avec une SpA axiale et les deux tiers de ces études présentaient un risque élevé de biais selon l'échelle *Newcastle-Ottawa Scale*, même si l'analyse en sous-groupe ne modifie pas profondément les résultats de la méta-analyse. Cependant, nous avons cherché à déterminer si les patients SpA devraient être systématiquement dépistés pour la maladie valvulaire et le dysfonctionnement systolique ou diastolique à l'aide de l'ETT, et, devant la sensibilité de plus en plus importante des nouveaux dispositifs et des nouvelles techniques, des anomalies minimales sans conséquence clinique sont détectées. Cette méta-analyse suggère que les patients SpA pourraient avoir un dysfonctionnement diastolique VG mais le manque de données dans les articles inclus ne pourrait pas nous permettre d'utiliser une définition stricte du dysfonctionnement diastolique VG qui combine des paramètres ETT.

CONCLUSION

Les résultats de notre étude ne retrouvent pas d'augmentation de la prévalence de la cardiopathie valvulaire en ETT chez les patients atteints de SpA par rapport aux sujets sains. En revanche, une altération de la fonction cardiaque diastolique VG indiquant un potentiel dysfonctionnement diastolique préclinique dans la SpA sans antécédent de maladie cardiovasculaire est observée. La pertinence clinique de ces observations doit être confirmée dans des études futures avant de recommander un dépistage systématique par échocardiographie dans toutes les SpA axiales.

RÉFÉRENCES

1. Wolf J. Clinical Features of Ankylosing Spondylitis. *Clinical and Molecular Advances in Ankylosing Spondylitis*. :14.
2. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juill 2008;67(7):955-9.
3. Saraux A. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 2005;64(10):1431-5.
4. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis: Analysis of SpA Prevalence. *Arthritis Care & Research*. sept 2016;68(9):1320-31.
5. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. juill 2017;390(10089):73-84.
6. Robinson PC, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Molecular Immunology*. janv 2014;57(1):2-11.
7. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 30 juin 2016;374(26):2563-74.
8. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *The Lancet*. juin 2011;377(9783):2127-37.
9. Brown MA, Kennedy LG, Macgregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis & Rheumatism*. oct 1997;40(10):1823-8.
10. Moalic V. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. juin 2010;25(3):123-8.
11. Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, McGeachy MJ, Cua DJ, Maloy KJ, et al. Interleukin-23 Drives Intestinal Inflammation through Direct Activity on T Cells. *Immunity*. août 2010;33(2):279-88.
12. Chriswell ME, Kuhn KA. Microbiota-mediated mucosal inflammation in arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. déc 2019;33(6):101492.
13. Jethwa H, Abraham S. The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis. *Rheumatology*. 27 oct 2016;kew374.
14. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, Seoane-Mato D, Campo-Fontecha PD del, Guerra M, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. avr 2017;46(5):569-83.
15. Benjamin M, McGONAGLE D. Basic Concepts of Enthesis Biology and Immunology. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 1 août 2009;83(0):12-3.

16. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M, Sechet E, Law HKW, Gossec L, et al. Combinatorial Control of Th17 and Th1 Cell Functions by Genetic Variations in Genes Associated With the Interleukin-23 Signaling Pathway in Spondyloarthritis: IL-23/Th17 Pathway SNPs Controlling CD4+ T CELL FUNCTIONS IN SpA. *Arthritis & Rheumatism*. juin 2013;65(6):1510-21.
17. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. juill 2012;18(7):1069-76.
18. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *The Lancet*. oct 1998;352(9134):1137-40.
19. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-enthesal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. août 2007;56(8):2482-91.
20. Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, Redman S, Emery P, McGonagle D. Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders. *Arthritis Rheum*. janv 2007;56(1):224-33.
21. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2009;68(6):784-8.
22. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: What’s in a name? *Joint Bone Spine*. déc 2012;79(6):534-5.
23. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2009;68(6):777-83.
24. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. mai 2018;85(3):275-84.
25. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. févr 2010;69(2):325-31.
26. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 15 déc 2008;59(12):1690-7.

27. Peters MJL, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 15 nov 2009;61(11):1571-9.
28. Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, Stampfer MJ, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease: Results from the nurses' health study. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2009;61(10):1396-402.
29. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, Saraux A, Cornily JC, Arlès F, et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine.* janv 2008;75(1):18-21.
30. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* avr 2015;44(5):551-5.
31. Mathieu S, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: An independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine.* déc 2010;77(6):542-5.
32. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. 2005;12.
33. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* déc 2015;11(12):693-704.
34. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases. *Heart.* 28 févr 2008;94(8):1089-101.
35. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine.* déc 2011;22(6):554-60.
36. Mokotedi L, Michel FS, Mogane C, Gomes M, Woodiwiss AJ, Norton GR, et al. Associations of inflammatory markers with impaired left ventricular diastolic and systolic function in collagen-induced arthritis. *Coelho-Filho OR, éditeur. PLoS ONE.* 24 mars 2020;15(3):e0230657.
37. Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP, Du Y, Janicki JS, Brower GL. Interleukin 6 Mediates Myocardial Fibrosis, Concentric Hypertrophy, and Diastolic Dysfunction in Rats. *Hypertension.* août 2010;56(2):225-31.
38. de Groote P, Herpin D, Diévert F, Hanon O, Trochu JN, Artigou JY, et al. Treatment of heart failure with preserved systolic function. *Archives of Cardiovascular Diseases.* mai 2008;101(5):361-72.
39. 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.

40. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing Spondylitis and Aortic Regurgitation: Description of the Characteristic Cardiovascular Lesion From Study of Eight Necropsy Patients. *Circulation*. nov 1973;48(5):1014-27.
41. Klingberg E, Sveälv BG, Täng MS, Bech-Hanssen O, Forsblad-d'Elia H, Bergfeldt L. Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? *The American Journal of Medicine*. nov 2015;128(11):1244-1250.e1.
42. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Yilmaz S, Gursoy Y, Yildirim A, et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis*. janv 2008;196(1):306-12.
43. Jacobsson LTH, Turesson C, Nilsson J-A, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 mai 2007;66(5):670-5.
44. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, Béhier J-M, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. juin 2005;52(6):1756-65.
45. rappel des règles de bon usage des AINS. :2.
46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. janv 2015;28(1):1-39.e14.
47. Vignon P. Évaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche par échocardiographie-doppler. *Réanimation*. avr 2007;16(2):139-48.
48. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 4 août 2008;10(2):165-93.
49. Galderisi M, Henein MY, D'hooge J, Sicari R, Badano LP, Zamorano JL, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *European Journal of Echocardiography*. 1 mai 2011;12(5):339-53.
50. Bansal M, Cho G-Y, Chan J, Leano R, Haluska BA, Marwick TH. Feasibility and Accuracy of Different Techniques of Two-Dimensional Speckle Based Strain and Validation With Harmonic Phase Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. déc 2008;21(12):1318-25.
51. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. mars 2011;24(3):277-313.

52. Hashimoto I, Li X, Hejmadi Bhat A, Jones M, Zetts AD, Sahn DJ. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. nov 2003;42(9):1574-83.
53. D'hooge J. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *European Journal of Echocardiography*. sept 2000;1(3):154-70.
54. Leung DY, Ng ACT. Emerging Clinical Role of Strain Imaging in Echocardiography. *Heart, Lung and Circulation*. mars 2010;19(3):161-74.
55. Fine NM, Shah AA, Han I-Y, Yu Y, Hsiao J, Koshino Y, et al. Left and right ventricular strain and strain rate measurement in normal adults using velocity vector imaging: an assessment of reference values and intersystem agreement. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;10.
56. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 1 mai 2010;96(9):716-22.
57. Pyorala K, Debacker G, Graham I, Poolewilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the task force of the European Society of cardiology, European atherosclerosis Society and European society of Hypertension. *Atherosclerosis*. oct 1994;110(2):121-61.
58. Dougados M, Soubrier M, Perrodeau E, Gossec L, Fayet F, Gilson M, et al. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Ann Rheum Dis*. sept 2015;74(9):1725-33.
59. Gossec et al. - 2016 - Collection and management of selected comorbidities.pdf.
60. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M de, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. juin 2016;75(6):965-73.
61. Baillet A, Romand X, Pflimlin A, Dalecky M, Claudepierre P, Flipo R-M, et al. Data to be collected for an optimal management of axial spondyloarthritis in daily practice: Proposal from evidence-based and consensual approaches. *Joint Bone Spine*. oct 2020;87(5):405-11.
62. Gossec L, Baillet A, Dadoun S, Daien C, Berenbaum F, Dernis E, et al. Collection and management of selected comorbidities and their risk factors in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice in France. *Joint Bone Spine*. oct 2016;83(5):501-9.
63. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis

and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: ACR/SAA/Spartan Treatment Recommendations in as. *Arthritis & Rheumatology*. févr 2016;68(2):282-98.

64. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res*. oct 2019;71(10):1285-99.
65. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 1 avr 2010;11(3):223-44.
66. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). :26.
67. Armstrong AC, Ricketts EP, Cox C, Adler P, Arynchyn A, Liu K, et al. Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study, Year 25 Examination Experience. *Echocardiography*. août 2015;32(8):1233-40.
68. Himelman RB, Cassidy MM, Landzberg JS, Schiller NB. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography. *American Heart Journal*. févr 1988;115(2):425-31.
69. Wan S-H, Vogel MW, Chen HH. Pre-Clinical Diastolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2014;63(5):407-16.
70. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 1997;30(1):8-18.
71. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 sept 2010;69(9):1665-70.
72. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, Liu A, Piechnik SK, Ferreira VM, et al. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. *International Journal of Cardiology*. nov 2018;270:253-9.
73. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. janv 2013;80(1):29-33.
74. Heslinga S, Konings T, van der Horst-Bruinsma I, Kamp O, van Halm V, de Bruin-Bon H, et al. The effects of golimumab treatment on systolic and diastolic left ventricular function in ankylosing spondylitis. *BTT*. nov 2018;Volume 12:143-9.

75. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 26 déc 2019;381(26):2497-505.
76. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1838-47.
77. Zhao TX, Aetesam-Ur-Rahman M, Sage A, Lu Y, Victor S, Kurian R, et al. Rituximab in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (RITA-MI). *European Heart Journal*. 1 nov 2020;41(Supplement_2):ehaa946.1727.
78. Reinhardt A, Yevesa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdörfer L, et al. Interleukin-23-Dependent γ/δ T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Entesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice: ENTESIS-RESIDENT γ/δ T CELLS. *Arthritis & Rheumatology*. oct 2016;68(10):2476-86.
79. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol*. févr 2006;25(1):24-9.
80. Ustun N, Kurt M, Nacar AB, Karateke HP, Guler H, Turhanoglu AD. Left ventricular systolic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis without clinically overt cardiovascular disease by speckle tracking echocardiography. *Rheumatol Int*. :5.
81. Emren SV, Gerçik O, Özdemir E, Solmaz D, Eren N, Şimşek EÇ, et al. Evaluation of subclinical myocardial dysfunction using speckle tracking echocardiography in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. 2019;7.
82. Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, Atzeni F, Ricci C, Gaeta M, et al. Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. *International Journal of Cardiology*. sept 2012;160(1):8-14.
83. R L, B D, K H. Intraobserver and Interobserver Reproducibility for Radial, Circumferential and Longitudinal Strain Echocardiography. *TOCMJ*. 17 oct 2014;8(1):102-9.

ANNEXE

Annexe 1. Les critères de New-York modifiés

CRITÈRES DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE DE NEW YORK MODIFIÉS

A. Diagnostiques

1. Critères cliniques

- a) douleur et raideur lombaire de plus de 3 mois, s'améliorant avec l'exercice mais non calmée par le repos
- b) diminution de la mobilité du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et dans le plan sagittal
- c) diminution de l'ampliation thoracique relativement aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe

2. Critère radiologique

Sacro-iliite de grade > 2 si bilatérale ou de grade 3 ou 4 si unilatérale

B. Classification

- 1. Spondylarthrite ankylosante certaine si le critère radiologique est associé à au moins un critère clinique
- 2. Spondylarthrite ankylosante probable si:
 - a) 3 critères cliniques sont présents
 - b) le critère radiologique est présent sans signe ou symptômes vérifiant les critères cliniques (envisager les autres causes de sacro-iliite)

Annexe 2. Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée non aiguë

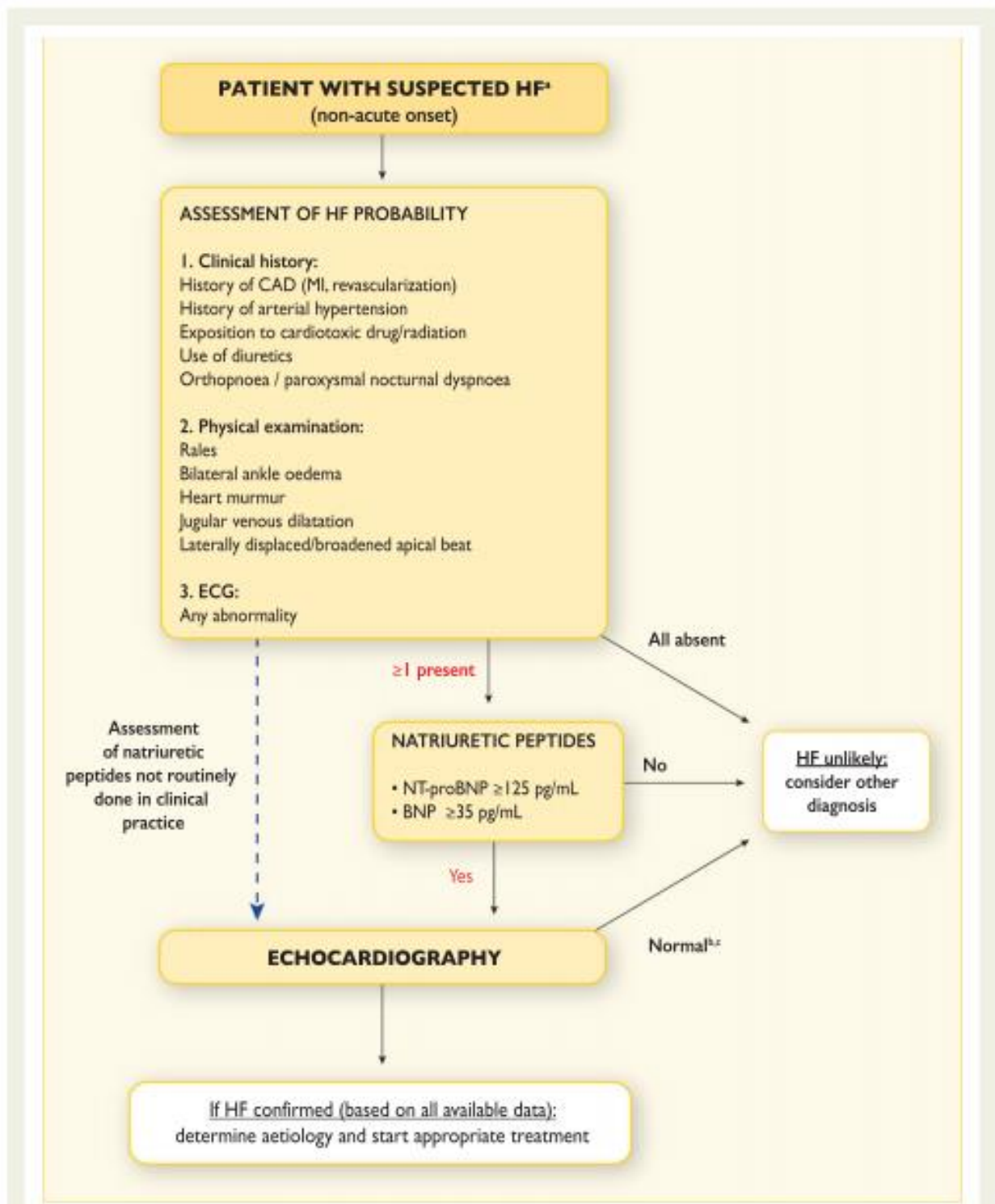


Figure 4.1 Diagnostic algorithm for a diagnosis of heart failure of non-acute onset
BNP = B-type natriuretic peptide; CAD = coronary artery disease; HF = heart failure; MI = myocardial infarction; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aPatient reporting symptoms typical of HF (see Table 4.1).

^bNormal ventricular and atrial volumes and function.

^cConsider other causes of elevated natriuretic peptides (Table 12.3).

Annexe 3. Recommandations EULAR : points à considérer pour le dépistage des comorbidités

Table 2 Overarching principles and points to consider for reporting or detecting prevalent comorbidities, screening for comorbidity or for risk factors and treatments/vaccination

Overarching principles		Mean (SD) level of agreement
A. Comorbidities such as cardiovascular diseases, malignancies, infections, osteoporosis, peptic ulcer and depression should be carefully assessed and managed in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases.		9.8 (0.5)
B. All clinicians including health professionals such as nurses, treating general practitioners and rheumatologists and patients through self-administered questionnaires and self-management programmes play a key role in the screening and detection of comorbidities.		9.5 (0.9)
C. Comorbidities should be subject to a systematic, standardised periodical review (eg, at least every 5 years) for those with a chronic inflammatory rheumatic disease.		9.4 (0.8)
Points to consider	Level of evidence	Mean (SD) level of agreement
Cardiovascular diseases		
1. History of myocardial infarction, pectoris angina, stent, stroke, transient ischaemic attack, heart failure and lower limb peripheral arterial disease should be documented.	5	9.7 (0.5)
2. Cardiovascular risk factors such as smoking status, body mass index, history of hypertension, hypercholesterolaemia, renal insufficiency and HEART-SCORE index should be documented.	1b	9.5 (0.9)
3. Current cardiovascular treatments such as antihypertensive therapy, antiplatelet therapy, diabetes insulin or non-insulin therapies, lipid-lowering agents and anticoagulants should be documented.	5	9.6 (0.7)
Malignancies		
4. History of malignancies should be documented.	5	9.6 (0.8)
5. Screening procedures for malignancy (including mammography, pap smear, visit to a dermatologist, faecal occult blood test, colonoscopy) and for malignancy risk factors (including family history of breast or colon cancer and personal history of inflammatory bowel disease) should be documented.	1b	8.9 (1.4)
Infections		
6. History of tuberculosis should be documented including prior results of chest X-ray, tuberculin skin test, interferon- γ release assay and BCG vaccination.	2a	9.8 (0.5)
7. History of serious infections, opportunistic infections and chronic viral infections should be documented.	5	9.6 (0.5)
8. Vaccination status for infections including influenza, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , herpes zoster, human papillomavirus, poliomyelitis, diphtheria, tetanus and hepatitis B should be documented.	1b	9.5 (0.7)
Peptic ulcer		
9. History of gastroscopy-proven peptic ulcer should be documented.	5	9.1 (0.9)
10. Risk factors for peptic ulcer such as age >65 years, proton pump inhibitor intake, personal history of complicated ulcer, <i>Helicobacter pylori</i> infection, current use of aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and anticoagulants should be documented	5	9.1 (0.9)
Osteoporosis		
11. History of osteoporotic fracture should be documented.	5	9.5 (0.7)
12. Risk factors for osteoporosis including body mass index <19, physical inactivity, glucocorticoid exposure, alcohol intake, family history of femoral neck fracture, secondary osteoporosis, bone mineral density should be collected and the FRAX global risk should be calculated where applicable.	2b	9.0 (1.2)
13. Current or prior osteoporosis treatments including calcium/vitamin D supplementation, bisphosphonates, strontium ranelate, raloxifene, teriparatide and denosumab should be documented.	5	9.5 (0.7)
Depression		
14. History of depression, current depression and prior screening for depression should be documented.	5	9.0 (1.2)
15. Current treatments for depression should be collected.	5	9.2 (0.9)

BCG, Bacille Calmette Guérin; FRAX, Fracture Risk Assessment Tool.

Baillet A et al. *Ann Rheum Dis.* juin 2016;75(6):965-73.

Annexe 4. Recommandations EULAR : questionnaire standardisé pour recueillir les antécédents, traitements et facteurs de risque cardiovasculaire

Recommendation

Table 4 European League Against Rheumatism standardised reporting form for reporting ischaemic cardiovascular diseases, for risk factors and treatments

Cardiovascular comorbidity			
<i>Report</i>			
Has the patient ever had a diagnosis of...	No	Yes	If yes, year of diagnosis
...ischaemic cardiovascular disease including myocardial infarction, pectoris angina or a stent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
...either stroke or transient ischaemic attack	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
...heart failure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
...lower limb peripheral arterial disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Risk factors			
Smoking status	<input type="checkbox"/> Never <input type="checkbox"/> Ever but cessation >1 year ago	<input type="checkbox"/> Ever but cessation <1 year ago <input type="checkbox"/> Ongoing	
Height (m)	Weight (kg), body mass index (kg/m²)		
Diabetes	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes and treated <input type="checkbox"/> Yes but not treated	Last year glycaemia was screened: <input type="checkbox"/> Never done <input type="checkbox"/> Don't know	
Hypertension	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes and treated <input type="checkbox"/> Yes but not treated	Last year blood pressure was taken: <input type="checkbox"/> Never done <input type="checkbox"/> Don't know	
Hypercholesterolaemia	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes and treated <input type="checkbox"/> Yes but not treated	Last year lipids were screened: <input type="checkbox"/> Never done <input type="checkbox"/> Don't know	
Renal insufficiency	<input type="checkbox"/> No (GFR >60) <input type="checkbox"/> Yes, moderate (GFR 30–60) <input type="checkbox"/> Yes, severe (GFR <30)	Last year GFR was estimated: <input type="checkbox"/> Never done <input type="checkbox"/> Don't know	
Calculation of the global cardiovascular risk on the HEART-SCORE?		Year: <input type="checkbox"/> Never done	Score (%)
Treatments	No	Yes	
Antihypertensive therapy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antiplatelet therapy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diabetes insulin or non-insulin therapies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lipid-lowering agents (statins or not)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anticoagulants (including heparin and non-heparin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

GFR, glomerular filtration rate (mL/min).

Baillet A et al. *Ann Rheum Dis.* juin 2016;75(6):965-73.

THÈSE SOUTENUE PAR : ADELINE Fanny

TITRE :

**DYSFONCTION SYSTOLIQUE, DIASTOLIQUE, ET VALVULOPATHIES EVALUEES
PAR ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE DANS LA SPONDYLOARTHRITE
AXIALE : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET META ANALYSE**

CONCLUSION :

Objectif : La spondyloarthrite axiale (ax-SpA) est associée à un risque accru de décès lié aux maladies cardiovasculaires. Nous visons à évaluer la prévalence de la dysfonction systolique et diastolique ventriculaire gauche (VG) et de la valvulopathie par échocardiographie transthoracique (ETT) chez les patients ax-SpA sans antécédent de maladie cardiovasculaire.
Méthodes : Une recherche systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données PUBMED, EMBase, Cochrane Library publiées avant le 2 avril 2020. Nous avons inclus toutes les études contrôlées évaluant la fonction myocardique et la valvulopathie par ETT dans ax-SpA sans maladie cardiovasculaire antérieure. La méta-analyse a été réalisée par la méthode inverse de la variance en utilisant un modèle aléatoire ou à effet fixe, estimant les différences moyennes (DM), la différence moyenne standardisée, le rapport de la moyenne et l'odds ratio.

Résultats : 189 résumés ont été analysés. 28 articles ont été inclus dans la méta-analyse (1 471 ax-SpA et 1 115 témoins sains). ax-SpA présentait une altération statistiquement significative de la fonction systolique avec une fraction d'éjection plus faible (DM = 0,64%, IC à 95%: 0,34 à 1,14) et de la fonction diastolique avec une diminution du rapport E/A (DM=0,15, IC à 95%: 0,08- 0,21), augmentation du temps de décélération (DM = 13,07 ms, IC 95%: 7,75-18,40), temps de relaxation isovolumétrique (DM=7,90 ms, IC à 95%: 4,50-11,30), diamètre ventriculaire gauche en fin de diastole (DM=0,57 mm, IC 95%: 0,19-0,95) et en fin de systole (DM=0,77 mm, IC 95%: 0,36-1,17). La prévalence de la régurgitation mitrale et de la régurgitation aortique était similaire chez les patients ax-SpA et les sujets sains.

Conclusion : Les paramètres ETT diastolique et systolique du VG, et non la valvulopathie, sont légèrement modifiés dans ax-SpA par rapport aux témoins sains, sans remplir les critères échographiques de dysfonctionnement diastolique. Seule la variation des paramètres diastoliques VG semble ne pas être expliquée par une erreur de mesure ETT indiquant un potentiel dysfonctionnement diastolique préclinique dans ax-SpA. La pertinence clinique de ces résultats reste à déterminer dans les futures études longitudinales.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

11/03/2021

LE DOYEN



Pour le Président
et par délégation
Pr. Patrice MORAND
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Philippe GAUDIN

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

DYSFONCTION SYSTOLIQUE, DIASTOLIQUE, ET VALVULOPATHIES ÉVALUÉES PAR ÉCHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA ANALYSE

Objectif : Évaluer la prévalence de la dysfonction systolique, diastolique ventriculaire gauche (VG) et valvulopathie par échocardiographie transthoracique (ETT) chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale (ax-SpA) sans antécédent de maladie cardiovasculaire.

Méthodes : Toutes les études contrôlées évaluant la fonction myocardique et la valvulopathie par ETT dans ax-SpA sans maladie cardiovasculaire antérieure ont été incluses. La méta-analyse a été réalisée par la méthode inverse de la variance en utilisant un modèle aléatoire ou à effet fixe, estimant les différences moyennes (DM), la différence moyenne standardisée, le rapport de la moyenne et l'odds ratio.

Résultats : 189 résumés ont été analysés, et 28 articles inclus (1 471 ax-SpA et 1 115 témoins sains). Ax-SpA présentait une altération statistiquement significative de la fonction systolique avec une fraction d'éjection plus faible (DM = 0,64%, IC95%: 0,34 à 1,14) et de la fonction diastolique avec une diminution du rapport E/A (DM=0,15, IC95%: 0,08- 0,21), augmentation du temps de décélération (DM = 13,07 ms, IC 95%: 7,75-18,40), temps de relaxation isovolumétrique (DM=7,90 ms, IC95%: 4,50-11,30), diamètre ventriculaire gauche en fin de diastole (DM=0,57 mm, IC95%: 0,19-0,95) et en fin de systole (DM=0,77 mm, IC95%: 0,36-1,17). La prévalence de la régurgitation mitrale et de la régurgitation aortique était similaire chez les patients ax-SpA et les sujets sains.

Conclusion : Les paramètres ETT diastolique et systolique du VG, et non la valvulopathie, sont légèrement modifiés dans ax-SpA par rapport aux témoins sains, sans remplir les critères échographiques de dysfonctionnement diastolique.

VALVULAR HEART DISEASE, SYSTOLIC AND DIASTOLIC CARDIAC FUNCTION ASSESSED BY TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS : A SYSTEMATIC REVIEW AND META ANALYSIS

Objective: Assess the prevalence of left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction and valvulopathy by transthoracic echocardiography (TTE) in Axial Spondyloarthritis (ax-SpA) patients without previous cardiovascular diseases.

Methods: All controlled studies assessing myocardial function and valvulopathy by TTE in ax-SpA without previous cardiovascular disease were included. The meta-analysis was performed with the inverse variance method using a random or fixed-effect model, estimating mean differences (MD), standardized mean difference, ratio of mean and odds ratio.

Results: Literature search retrieved of 189 abstracts, and 28 papers analyzed (1,471 ax-SpA and 1,115 healthy controls). Ax-SpA had statistically significant alteration in systolic function with a lower ejection fraction (MD=0.64%, 95%CI:0.34-1.14) and in diastolic function with decreased E/A ratio (MD=0.15, 95%CI:0.08-0.21), increased deceleration time (MD=13.07ms, 95%CI:7.75-18.40), isovolumetric relaxation time (MD=7.90ms, 95%CI:4.50-11.30), left-ventricular end diastolic (MD=0.57mm, 95%CI:0.19-0.95) and systolic (MD=0.77mm, 95%CI:0.36-1.17) diameters. Prevalence of mitral regurgitation and aortic regurgitation were similar in ax-SpA patients and healthy individuals.

Conclusion: LV Diastolic and systolic TTE parameters, and not valvulopathy, are slightly altered in ax-SpA compared to healthy controls, without fulfilling the ultrasound criteria of diastolic dysfunction.

MOTS CLÉS : Spondyloarthrite axiale, dysfonction cardiaque systolo-diastolique, valvulopathie, échocardiographie

FILIÈRE : Médecine