



HAL
open science

Évaluation et caractérisation de l'atteinte coronaire dans une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : une étude transversale

Sarah Guillaud-Rollin

► **To cite this version:**

Sarah Guillaud-Rollin. Évaluation et caractérisation de l'atteinte coronaire dans une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : une étude transversale. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03852124

HAL Id: dumas-03852124

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03852124v1>

Submitted on 14 Nov 2022

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 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 : 2022

**ÉVALUATION ET CARACTÉRISATION DE L'ATTEINTE CORONAIRE
DANS UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE : UNE ÉTUDE TRANSVERSALE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : RHUMATOLOGIE

Par Mme Sarah GUILLAUD-ROLLIN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 12/10/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Philippe GAUDIN

Membres :

M. le Pr Athan BAILLET (directeur de thèse)

M. le Pr Gilles BARONE-ROCHETTE

M. le Dr Romain GASTALDI

M. le Dr Loïc DJAILEB

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.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY 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	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
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	Épidémiologie, 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
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
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	DEMONGEO 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
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
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
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
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
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE Anne	Médecine et santé au travail
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	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
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

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES 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	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	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 VÉRICOURT 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

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
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	THEVENON Julien	Génétique
PU-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	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Épidémiologie, 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 - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS.....	10
PARTIE I : INTRODUCTION	12
I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	12
1) Généralités.....	12
2) Epidémiologie.....	14
3) Physiopathologie.....	14
a) Facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux	14
b) Synovites.....	16
c) Dégradation cartilagineuse et érosions osseuses	19
4) Evaluation clinique de la PR	21
5) Principes thérapeutiques	22
II. ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES ET PR.....	25
1) PR et surmortalité cardiovasculaire	25
2) Dépistage des comorbidités cardiovasculaires.....	27
III. ANALYSE MICRO ET MACROCIRCULATOIRE CORONNAIRE	30
1) Pertinence clinique de l'altération de la micro-vascularisation	30
a) <i>Physiologie coronaire</i>	30
b) <i>Altération de la micro-vascularisation</i>	32
c) <i>Inflammation et atteinte de la micro-vascularisation</i>	34
2) Pertinence clinique de l'altération de la macro-vascularisation.....	37
IV. EXPLORATION CARDIOVASCULAIRE.....	39
1) Scintigraphie myocardique	39
a) Généralités.....	39
b) Réserve coronaire et dysfonction microvasculaire en scintigraphie myocardique.....	43
2) Coronarographie	44
a) Généralités.....	44
b) Critères d'évaluation et traitement des atteinte de la macro-vascularisation en coronarographie.....	47
c) Critères d'évaluation de la micro-vascularisation en coronarographie.....	49
PARTIE II: ARTICLE ORIGINAL.....	53
PARTIE III: DISCUSSION	71
CONCLUSION	75
ANNEXES	76
RÉFÉRENCES.....	79

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Pr Philippe Gaudin

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir et aimé la rhumatologie dès le début de mon cursus en médecine en 2^{ème} année. Merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre pédagogie tous au long de mon internat.

A mon directeur de thèse, Pr Athan Baillet

Merci pour ta disponibilité, tes conseils précieux, ta réactivité me permettant d'avancer rapidement dans la rédaction de cette thèse. Merci pour ta bienveillance tout au long de mon parcours.

A mes juges,

Dr Romain Gastaldi, *Merci de m'avoir accompagnée activement durant tout ce projet, c'était un grand plaisir de partager ce travail à tes côtés. Merci pour ta patience et ta disponibilité.*

Pr Barone-Rochette Gilles, *merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et merci pour vos conseils et vos réponses rapides concernant les questions sur la cardiologie.*

Dr Loïc Djaïleb, *merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et merci pour tes conseils.*

A toutes les autres personnes qui m'ont aidé à la rédaction de cette thèse :

Dr Canu Marjorie, *merci pour toutes les heures passées à lire mes ECG, à faire les ETT manquantes et à répondre à mes questions et ce toujours avec bonne humeur.*

Florence, Chloé, et Clémentine *pour leur relecture avisée*

Dr De Leiris Nicolas, *merci pour ta réactivité*

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

Je remercie tout particulièrement :

Le service de rhumatologie au CH d'Annecy Genevois, *merci de m'avoir appris les bases de la rhumatologie, m'avoir confortée dans ma voie, d'avoir été comme une famille pendant ce début d'internat.*

Le service d'infectiologie de Chambéry, *merci de m'avoir fait découvrir l'infectiologie, ce stage était très enrichissant.*

Le Centre Hospitalier d'Uriage, *de m'avoir appris à traiter les pathologies mécaniques, à manier l'appareil d'échographie et de scopie et de m'avoir maintenue en forme lors de courses et de natation*

Le service de médecine interne de La Croix Rousse HCL, *merci de m'avoir permis de venir dans votre service et de m'avoir beaucoup appris sur les pathologies de médecine interne*

Le service de rhumatologie du CHU de Grenoble, merci à toute l'équipe, à votre bonne humeur

Le Dr Mélanie Gilson, merci d'avoir participé à ma formation, de ta gentillesse et ton expertise notamment sur les pathologies axées médecine interne

Le Dr Caroline Furnon, merci Caro tu as été une super chef, j'ai vraiment aimé travailler et faire quelques repas/apéro improvisés à tes côtés

Les Dr Chloé Bernardy et Dr Xavier Romand, merci à vous pour vos conseils de prise en charge avisés, votre disponibilité, votre sérénité lors de la prise en charge des patients

Dr Laurent Grange, merci d'avoir participé à ma formation

Sylvie et Gwen, qui m'ont soutenue et réconforté dans les moments difficiles et qui ont su partagé la bonne humeur et des sourires dès les premiers jours

Anna, merci pour ton dynamisme, ton écoute et ton empathie

Mes cointernes d'infectiologie, merci pour les bons moments passés ensemble même dans la galère, pour les soirées apéro et the mind

Mes cointernes de rhumatologie Charlotte, Océane, Tiphaine, Guillaume, Micka, Fanny, MC, Anne So et tous ceux avec qui je n'ai pas eu encore l'occasion de travailler mais quelle ambiance en rhumatologie ! merci pour tous ces bons moments : toutes les pauses café, les balades autour de l'hôpital, les visites de caves à vin, week-end piscine, courses et trail **Alex, Marianne, Yanis**, merci pour votre bonne humeur !

Mes cointernes de médecine interne, merci pour votre soutien notamment dans la dernière ligne droite

Enfin, A ma famille et mes amis,

A ma mamounette et mon papounet qui m'ont toujours soutenue durant tout mon cursus. Merci maman pour tous tes bons petits plats et tes heures passées au téléphone à m'encourager, tes câlins dans les moments où ça n'allait pas. Merci papa pour toute l'aide que tu m'as apportée tant moral que matériel, notamment en informatique, et en bricolage

A mon frère et ma sœur, mon geogeo merci pour tous les bons moments passés ensemble dans l'enfance et encore maintenant, aux soirées cinéma et pizza, **ma petite chérie** (plus si petite...) merci d'être toi, petite boule d'énergie et de folie : je vous aime

A toute ma grande famille, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, et tout particulièrement à mes grands-parents, Simone et Michel qui ont toujours su être là pour moi, tout au long de ma scolarité et des différentes épreuves de la vie, à l'aide de tarte au sucre, confiture, saucisson et vin de noix. **A papi Savino**, et les bons moments partagés quand j'étais petite **mamie Rosa** partie trop tôt mais qui gardera toujours une place importante dans mon cœur.

A mon parrain et ma marraine, Brice et Angèle, qui ont toujours été un soutien fort et pleins de petites attentions qui réchauffent le cœur

A mes amies depuis longtemps, les voirennaises, Elodie, Diane, Florence, Amelie et Alice. *Ma Elodie, tu as toujours été là et je serai toujours là pour toi, Dianette mon modèle de force de caractère, Flo, ma Flo tu as été ma motivation pendant la 1^{ère} année de médecine merci pour tous les moments dans le parc du CTM, Amelie tu as toujours une petite pensée ou attention pour moi et pour ça je te remercie, Alice toujours le petit mot pour rire que ce soit dans les cartes postales ou lors d'après-midi à passés ensemble.*

A mes amis d'enfance, Elise, Adrien, Mickael et Jérémy, Grégoire, Agathe ainsi que leurs parents *avec qui j'ai passé de très bons moments. A Oriane, on s'est perdu puis retrouvées sans pour autant perdre notre amitié, à nos soirées en boîte de nuit et nos folies.*

A mes amis de médecine, Hanna (ma cop's), Anouck (ma trekkeuse), Chloé (mon pijone), Dolly (ma cheriiiie), Duncan (mister grumpy génie), Laetitia (ma zumba woman), Perrine (mon binôme de connerie en soirée médecine talatala) et les pièces rapportées Rémi (ou l'homme aux lentilles à enlever à 4h du mat'), Mégane (venue apporter du pep's dans le groupe) et Johan (devenu notre super guide en ski de rando) : *mes amis de cœur et de galère, merci à vous tous pour tous les magnifiques moments passés ensemble, tant en vacances (#team Madagascar# #team Porto ou j'ai beaucoup trop chaud# #team Prague ou comment les ronflements t'empêchent de dormir#) qu'en conf' qu'en soirée médecine ou SOS apéro. Et vive terra vinea ! (Seuls les vrais comprendront). Vous êtes tout simplement géniaux.*

A mes colocs et amis, Manon *merci pour ces quelques années de colocation riches en soirée et évènements (#dinerpresqueparfait#) et Clara, ma clacla merci pour tous les bons moments passés ensemble à refaire le monde dans la cuisine de notre coloc, à courir toujours plus loin toujours plus vite, à nos repas toujours plus diététiques, à nos fous rires notamment quand tu reviens de chez le coiffeur ou quand je reviens du maquilleur. Aurélien on ne s'est pas connu dans les meilleurs moments, étant en D4, pourtant j'ai l'impression de te connaître depuis toujours c'est un véritable plaisir d'être ton amie, et à ton copain William avec qui nous avons passé de très bons moments. A Ana et Thomas, avec qui nous avons passés d'excellents moments, des moments galères (oubli de clefs, perte de clefs, déménagement covid) au moments sportifs et gourmets (#raclette en ski de randonnée#).*

Au groupe de l'apéro bute/COVID de folie à Annecy, Apopo *(mention spéciale à toi ma référente en cardio <3), Sarah, Camille, Duncan, Fanny*

A tous les potes de Thomas, Quentin, Rémi, Rémi, Anthony, Loïc, *qui ont su me faire une petite place dans leur groupe malgré le fait que je ne sois pas une rideuse aguerrie*

A la famille de Thomas, *merci pour leur soutien et pour l'entraînement en anglais*

Et enfin à mon Thomax, mon chéri, *merci de m'avoir soutenu tout au long de la rédaction de cette thèse et de mon cursus de médecine, d'avoir été mon Xanax pendant les moments difficiles, merci pour ton aide pour la traduction anglaise de l'article merci pour tout, je t'aime fort*

ABRÉVIATIONS

ACPA : Anticorps anti-peptides citrullinés “anti-citrullinated peptide anti-body”

ACR : Collège Américain de Rhumatologie

Anti-CCP : Anti-peptides citrulliné

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

bDMARD : biomédicaments ou « biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug»

CDAI : Score d'activité de la maladie « Clinical Disease Activity Scores »

CRP : Protéine C-Réactive

CsDMARD : Traitement de fond conventionnel synthétique ou « conventionnal synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug »

CZT : Tellurure de cadmium et zinc

DAS : Score d'activité clinique « Disease Activity Score »

ECG : Électrocardiogramme

ESC : Société Européenne de Cardiologie

ETT : Échographie transthoracique

EULAR : La Ligue Européenne contre les Rhumatismes

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire

FFR en anglais : Fractional flow reserve

FR : Facteurs Rhumatoïdes

GC : Glucocorticostéroïdes

HAQ : Indice fonctionnel « Health Assessment Questionnaire »

HEART SCORE : Sysemic COronary Risk Estimation

HLA : Antigènes des leucocytes humains « human leucocyte antigen »

HTA : Hypertension

IDM : Infarctus du myocarde

IL : Interleukine

IMR : Index de résistance microvasculaire

INOCA : Ischémie sans obstruction des artères coronaires

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NSTEMI : Syndrome coronarien sans élévation du segment ST

PAD : Péptidylarginine déiminase

PR : Polyarthrite rhumatoïde

RANKL : Receptor Activator of NFκB ligand

RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique

RPM : Réserve de perfusion myocardique

SA : Spondylarthrite

SCORE : Systemic COronary Risk Estimation

SDAI : Score d'activité de la maladie simplifié « Simplified Disease Activity Score »

STEMI : Syndrome coronarien aigue avec élévation du segment ST

T2T : Treat to Target

TEP : Tomoscintigraphie par émission de positons

TNF : Facteur de nécrose tumorale

tsDMARD : Traitement ciblé spécifique

VS : Vitesse de Sédimentation

PARTIE I : INTRODUCTION

I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

1) Généralités

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (1). Il s'agit d'une maladie systémique, avec des manifestations extra articulaires et auto-immunes, marquée par la présence ou non d'auto-anticorps (Facteurs Rhumatoïdes (FR) et anti-peptides citrullinés (anti-CCP)). Le tropisme de cette pathologie est essentiellement articulaire avec des atteintes mono, oligo ou polyarticulaires. Elle évolue par poussées et est susceptible d'induire une destruction articulaire. Elle fut décrite en 1800 par Docteur Landré-Beauvais dans sa thèse " Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la dénomination de goutte asthénique primitive ?" (2). Il insistait sur la prédominance féminine, l'atteinte pluri articulaire, les gonflements articulaires durables, les articulations « difformes et contournées » et les lésions viscérales possibles. Des artistes renommés comme Pierre Paul Rubens (1577-1639), Pierre-Auguste Renoir (1841-1919) et Raoul Dufy (1877- 1953) étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde. Peintre de l'école impressionniste, Pierre-Auguste Renoir a subi une première poussée d'arthrite en 1892. Renoir a continué à peindre même lorsque ses mains étaient déformées par la maladie. À sa mort en 1919 à l'âge de 78 ans, il avait peint près de 6 000 toiles (3).



*Photo de Pierre Auguste Renoir (4)
Exposé au Musée Renoir (Cagnes sur Mer)*

Le diagnostic de la PR est parfois difficile et repose sur la confrontation de manifestations cliniques et de tests biologiques. Des critères de classification ont été révisés récemment par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) et La Ligue Européenne contre les Rhumatismes (EULAR)(5). Pour lui être appliqués, un patient doit avoir au moins une synovite clinique constatée par un expert rhumatologue et qui ne réponde pas à un autre diagnostic plus probable que la PR (diagnostic différentiel).

Dans ce cas les critères à tester comportent 4 types d'items pondérés :

- mode d'atteinte articulaire évaluée sur les articulations gonflées ou douloureuses à la pression, ou encore sur l'imagerie (IRM : Imagerie par résonance magnétique, échographie) ;
- sérologie : présence de FR ou anti-CCP ;
- inflammation biologique : Vitesse de Sédimentation (VS) ou Protéine C-Réactive (CRP) anormale ;
- durée des symptômes (synovite) supérieure à 6 semaines.

Si le patient a un score d'au moins 6 sur 10, il répond au diagnostic de PR définie.

Si le patient a des érosions radiologiques typiques de PR, il répond également aux critères même si le score n'est pas validé (6,7).

Il existe plusieurs manifestations extra-articulaires spécifiques de la PR, traduisant le caractère systémique de la maladie rhumatoïde : nodules rhumatoïdes, atteinte cardiovasculaire (péricardite (8), vascularite rhumatoïde), pleuropulmonaire (pleurésie rhumatoïde, nodules rhumatoïdes pulmonaires ou fibrose pulmonaire interstitielle diffuse (9)), ophtalmologique (sclérite), hématologique (syndrome de Felty (10)), neuromusculaire et dermatologique.

La prise en charge thérapeutique de la PR a connu de profonds changements au cours de ces dernières années. Elle est actuellement l'une des mieux codifiées en

rhumatologie avec la diffusion de recommandations nationales et internationales concernant la prise en charge de PR débutante ou établie (11–17). Ces progrès ont permis de définir des objectifs thérapeutiques ambitieux qui sont avant tout l'obtention et le maintien de la rémission clinique. Il s'agit du meilleur moyen pour prévenir les complications principales de la maladie, (lésions structurales articulaires, handicap fonctionnel, et complications systémiques notamment cardiovasculaires).

2) Epidémiologie

La PR est présente dans le monde entier. En France, une étude situe sa prévalence à 0,4% (18). La prévalence générale de la PR varierait, selon les pays et ethnies, entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte tous sexes confondus (19). Cette pathologie peut survenir à tout âge mais on observe son début essentiellement entre 40 et 60 ans. Elle est, à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence de *sex ratio* s'atténue progressivement au-delà de 70 ans (20). L'incidence de la PR a fait l'objet de diverses études qui donnent, pour des raisons méthodologiques, des résultats extrêmement variables allant de 20 à 140/100 000 (21). En France, l'incidence est d'environ 8,8/100 000 (critères ACR 1987) (22).

3) Physiopathologie

a) *Facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux*

La PR n'est pas une maladie héréditaire mais il existe une prédisposition génétique. En effet, le risque de développer une PR est plus élevé si au moins un parent est atteint de PR (23). Il existe au moins 5 gènes associés à la susceptibilité à la PR, dont HLA-DR, PTPN22, STAT (24). D'autres polymorphismes génétiques concernent des protéines impliquées dans la transmission du signal intracellulaire. Parmi ceux qui ont été identifiés, figurent celui du récepteur à l'interleukine 23 ainsi que celui du peptidyl arginine déiminase 4 (25).

La prédisposition génétique la plus décrite concerne les gènes codant pour les molécules HLA de classe II. Celles-ci sont principalement exprimées à la membrane des cellules présentatrices d'antigène. Ces molécules HLA ont une structure dimérique composée de chaînes peptidiques a et b, avec un site de liaison pour les peptides antigéniques. Dans les populations caucasiennes, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA-DR codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA) située entre les positions 70 et 74 de la chaîne b et correspond au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, aussi appelée « épitope partagé », pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T et B. En effet, l'épitope partagé est plus fréquemment présent chez les patients atteints de PR ayant des taux élevés d'anti-CCP (26).

Les principaux facteurs environnementaux identifiés dans la physiopathologie de la PR sont le tabac (27) et les infections (*e.g. Prevotella, mycoplasme, protéus, parvovirus, Porphyromonas gingivalis*) (28–30). La découverte récente de ces facteurs sur la « citrullination » (conversion de l'arginine en citrulline) des protéines pourrait maintenant expliquer la relation entre ces facteurs environnementaux et le déclenchement de la PR. Ainsi, l'exposition à ces facteurs environnementaux pourrait favoriser, dans une phase pré-clinique, une citrullination excessive des peptides endogènes y compris à l'intérieur de l'articulation (**Figure 1**). Par conséquent, une réponse immunitaire se développe sur des épitope (déterminant antigénique) distincts de l'épitope responsable de la maladie, c'est ce que l'on appelle la « diffusion épitopique ». Elle augmenterait la probabilité d'un contact entre un peptide citrulliné et une molécule HLA-DR. La présentation puis la reconnaissance anormale de ce

peptide par les lymphocytes auto-réactifs aboutissent finalement à la production d'anticorps anti-peptides citrullinés.

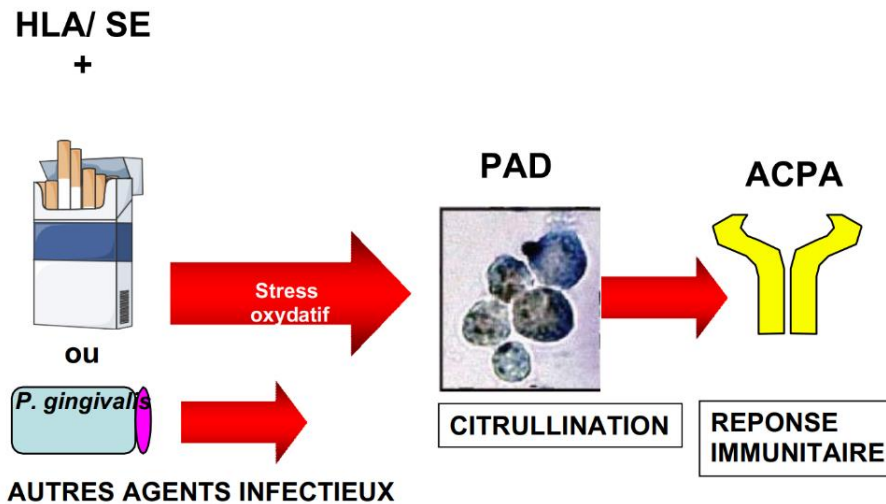


Figure 1: Développement des anticorps anti-peptides citrullinés et citrullination.
 Les facteurs environnementaux (tabac, agents infectieux) activent des peptidyl arginine déiminase (PAD) qui transforment les peptides natifs en peptides citrullinés. La prédisposition génétique (HLA, épitope partagé) pourrait faciliter la reconnaissance des peptides citrullinés et la production des ACPA. ACPA : « anticorps anti-peptides citrullinés » (anti-citrullinated peptide anti-body)
 D'après Morel et al. 2014 (31)

Par ailleurs, la PR est plus fréquente chez la femme (*sex ratio* de 1 homme pour 4 femmes). Parmi les causes expliquant cette prédominance féminine, la grossesse semble influencer la survenue de la PR. En effet, pendant la grossesse, le risque de développer une PR est faible tandis que dans l'année qui suit le post partum ce risque est nettement plus élevé (30). Ces observations suggèrent ainsi l'implication des facteurs hormonaux endogènes dans la physiopathologie de la PR.

b) Synovites

Lorsque ces facteurs sont réunis, ils déclenchent une réponse immunitaire innée et acquise, incontrôlée, qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée affectant tout particulièrement la membrane synoviale (*i.e.* synoviale rhumatoïde). A l'état physiologique, cette synoviale est une structure mince, pauci cellulaire, avec une couche bordante. Elle est ainsi proche de la cavité articulaire.

A l'inverse, la synoviale rhumatoïde est infiltrée par de nombreuses cellules (macrophages, lymphocytes T CD4+ et des lymphocytes B) qui s'organisent en agrégats lymphoïdes, avec parfois des centres germinaux (*i.e.* hyperplasie synoviale). Il existe également une prolifération de la couche bordante composée essentiellement de synoviocytes fibroblastiques mais aussi de macrophages formant le « pannus » (32). Cette synoviale rhumatoïde comporte aussi une vascularisation importante à la suite de la formation de nombreux néovaisseaux sanguins.

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé notamment sur un complexe tri-cellulaire : cellules présentatrices d'antigène, lymphocytes et synoviocytes (33)

(Figure 2).

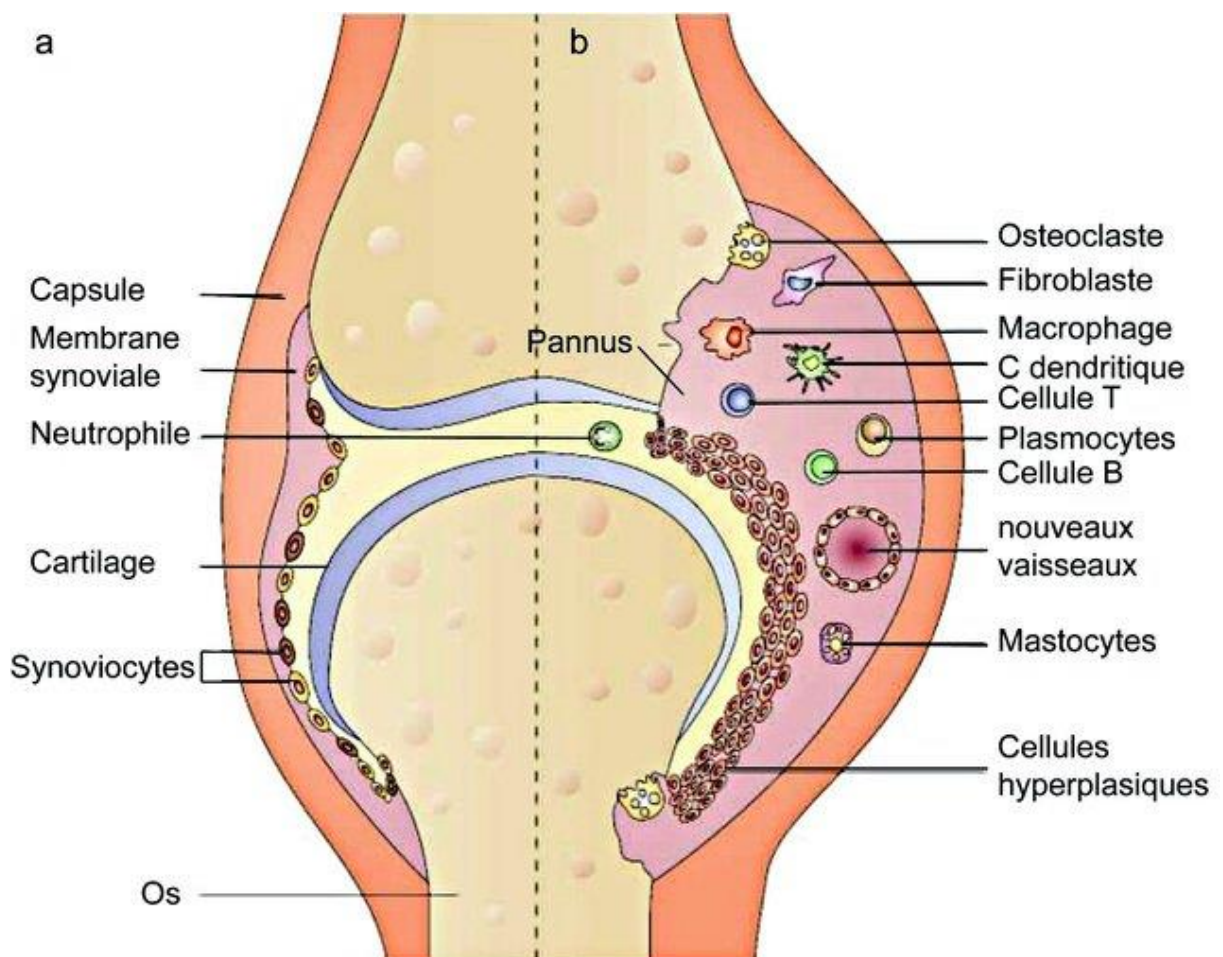


Figure 2. Représentation schématique d'une articulation normale (a) et atteinte de polyarthrite rhumatoïde (b)

D'après Smolen et Steiner 2003 (34)

Dans ce complexe tri-cellulaire, les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et seraient les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR (35).

Les seconds acteurs du complexe tri-cellulaire sont les lymphocytes. Plusieurs types lymphocytaires entreraient en jeu dans la genèse de la PR :

- Les lymphocytes T auto-réactifs sont capables de réagir avec des peptides du soi. Chez les patients atteints de PR, la proportion de ces lymphocytes T auto-réactifs serait plus élevée que chez les sujets normaux en raison d'une anomalie de la sélection thymique. La sélection clonale négative est notamment déficiente : les lymphocyte T qui reconnaissent un épitope du soi ne sont plus éliminé par les cellules dendritiques et macrophage.

- Les lymphocytes T naïfs après reconnaissance d'un antigène vont se différencier en lymphocytes T de type Th1, producteurs d'interféron-g, d'interleukine-2 ou encore d'interleukine-17 (36). Ils sont particulièrement abondants dans la PR.

- L'activation des lymphocytes T est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+. Ceux-ci présentent un déficit quantitatif mais surtout fonctionnel dans la PR (37).

- Les lymphocytes B produisent certains auto-anticorps détectés dans la PR tels que les FR, anti-CCP et autres auto-anticorps (anti-BiP (immunoglobulin heavy gene binding protein), ou anti-human RNP-33). Cette production fait suite à une interaction entre les lymphocytes auto-réactifs T et B. Les anticorps anti-CCP, spécifique de la PR, reconnaissent les résidus citrullinés de protéines comme la fillagrine, la vimentine, le collagène ou le fibrinogène.

Les synoviocytes constituent la dernière partie du complexe tri-cellulaire. Les synoviocytes sont activés par les lymphocytes T du sang périphérique ayant migré dans l'articulation, après reconnaissance d'un antigène. Les synoviocytes fibroblastiques rhumatoïdes se caractérisent par une capacité de prolifération ressemblant par certains aspects à celle des cellules cancéreuses (perte d'inhibition de contact et une augmentation de l'expression des proto-oncogènes).

D'autres mécanismes interagissent avec le complexe tri-cellulaire et participent à la physiopathologie de la PR. Les polynucléaires neutrophiles sont des leucocytes dont les taux sont souvent augmentés dans le sang et le liquide synovial des patients atteints de PR. Ils sont impliqués dans l'inflammation par relargage de nombreux médiateurs tels que les cytokines, chimiokines et radicaux libres impliqués dans le stress oxydatif. Une activation anormale des principales voies de signalisation impliquées dans l'inflammation a été mise en évidence dans la PR, notamment les voies TRAF/ I κ BK/ NF κ B, des mitogen activated protein kinases (MAPK)/ AP-1, les voies de la phosphoinositide (PI)-3 kinase, la spleen tyrosine kinase (Syk) et de JAK/STAT (38).

Enfin, une partie de ces mécanismes entraîne un déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires. En effet, les cytokines produites par les synoviocytes telles que le TNF α , l'IL-1, l'IL-15, l'IL-18, l'IL-6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial et le sérum des patients atteints de PR.

c) Dégradation cartilagineuse et érosions osseuses

Les mécanismes inflammatoires précédemment décrits vont ainsi entraîner des lésions cartilagineuses et osseuses.

Concernant les lésions osseuses, des données récentes suggèrent l'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous chondrale des patients atteints de PR. Le Receptor Activator of NFkB ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes T activés, des synoviocytes fibroblastiques et des lymphocytes B. Sa production est régulée par les cytokines pro-inflammatoires. La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les pré-ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des pré-ostéoclastes. RANKL est présent à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR.

Concernant les lésions cartilagineuses, la chondrolyse correspond à une dégradation cartilagineuse qui s'accélère sous l'action de la synoviale rhumatoïde. En effet, celle-ci envahit et détruit le cartilage via les mécanismes inflammatoires précédemment décrits mais participe également à la synthèse de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases. Sous l'effet des cytokines IL-1, l'IL-6 et le TNF- α et de l'oxyde nitrique présents dans la synoviale, les chondrocytes meurent en excès par apoptose (39) (**Figure 3**).

Les lésions cartilagineuses et osseuses se traduisent ainsi respectivement à la radiographie par un pincement articulaire et des érosions marginales.

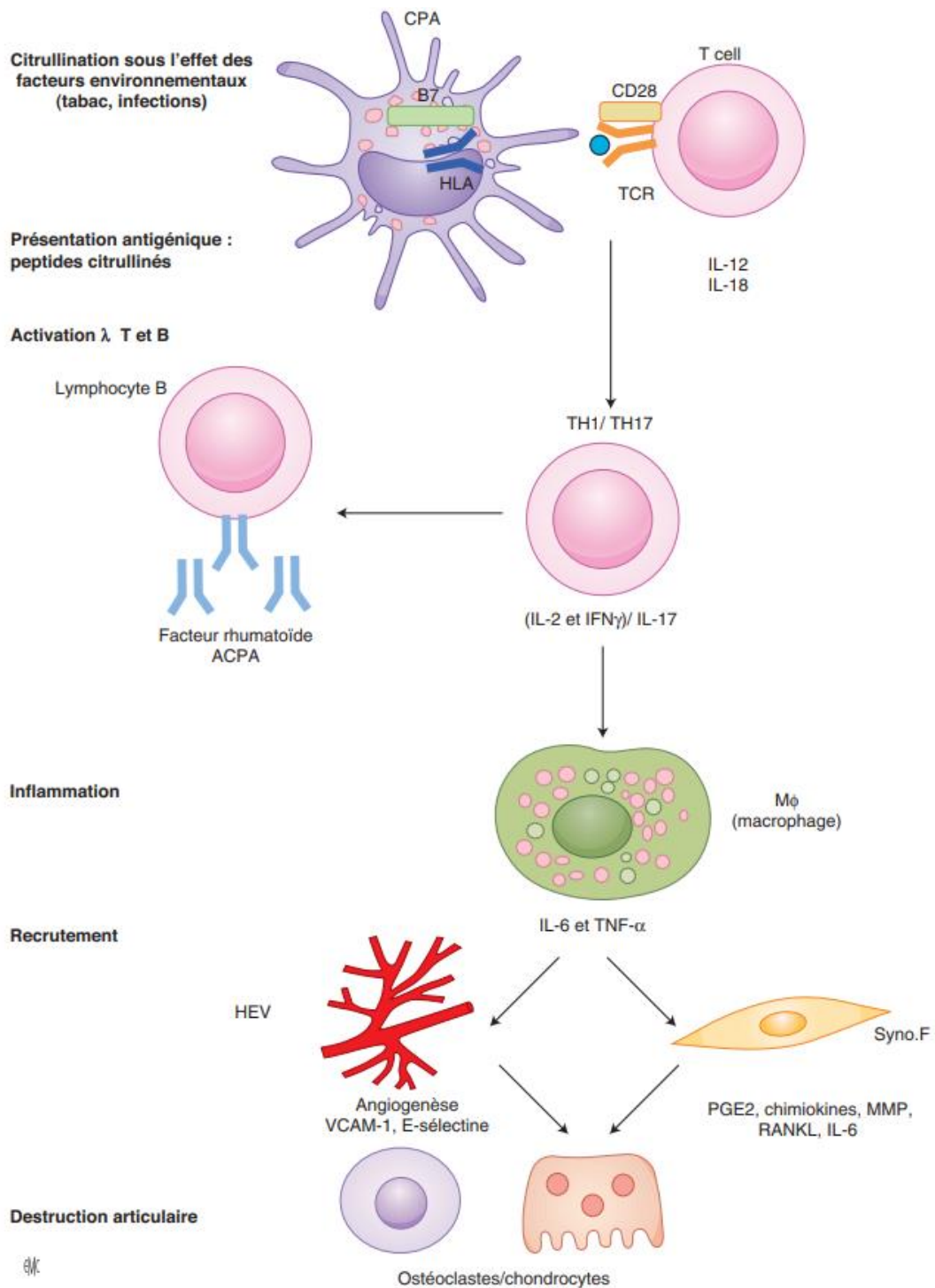


Figure 3. Pathogénèse dans la polyarthrite rhumatoïde. CPA : cellules présentatrices d'antigènes ; ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés ; HEV : veinule postcapillaire (high endothelial veinule) ; IFN : interféron ; IL : interleukine ; PGE2 : prostaglandine E2 ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; Syno.F : synoviocytes fibroblastiques
D'après Morel et al. 2014 (31)

4) Evaluation clinique de la PR

L'évaluation de l'activité clinique de la PR dans les études cliniques est actuellement parfaitement codifiée. Elle repose soit sur les critères de l'American

College of Rheumatology (ACR) (**Annexe 2**), l'on parle alors de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70 % en fonction de l'importance de cette réponse, soit sur les critères européens de l'EULAR basés sur le score d'activité DAS (Disease Activity Score) (40,41). Les scores SDAI (Simplified Disease Activity Score) et CDAI (Clinical Disease Activity Scores) ont également été validés (**Annexe 4**) (42). Actuellement, pour plus de commodité, on recommande pour évaluer l'activité clinique de la PR au quotidien d'utiliser un score composite validé DAS évalué sur 28 articulations (**Annexe 3**) (12,43).

Le handicap fonctionnel engendré par la PR est variable. Il dépend à la fois de l'état inflammatoire et de l'importance de la destruction articulaire dans le temps. En pratique courante et dans les études cliniques il est habituellement évalué par le score HAQ (Health Assessment Questionnaire) (**Annexe 5**) (44).

5) Principes thérapeutiques

Le traitement médicamenteux de la PR comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique ou fonctionnelle (e.g antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, glucocorticostéroïdes, ponction articulaire et infiltration de corticoïdes, appareillage de repos, réadaptation, chirurgie), et d'autre part des traitements dits « de fond » susceptibles de freiner l'évolution de la maladie notamment sur la progression radiographique articulaire (45).

L'objectif du traitement est d'obtenir une réponse clinique dans les 3 mois et une rémission (définie par un score DAS-28¹<2.6) dans les 6 mois. Cela illustre bien les concepts de fenêtre d'opportunité (i.e. traitement de fond débuté dès le diagnostic

¹ DAS28 (Disease Activity Score 28) : tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR

posé), Treat to Target (T2T) (i.e. atteindre l'objectif optimal prédéfini) et de contrôle étroit (i.e. suivi rapproché pour adapter la cible thérapeutique).

Il existe plusieurs types de traitement de fond (**Figure 4**). Dans la dernière nomenclature (46) le terme de csDMARD pour « conventionnal synthetic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug » est proposé pour les traitements de fond conventionnels (15), comme le Méthotrexate (antimétabolite). Il s'agit d'un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR (45). Le LEFLUNOMIDE et la SULFASALAZINE sont prescrits en cas de contre-indication ou d'intolérance précoce au METHOTREXATE. Parmi les traitements de fond ciblés découverts plus récemment du fait du progrès sur la compréhension de la pathogénie de la PR, il existe des biomédicaments nommés aussi « *biologic DMARDs* (bDMARDs) ». Les inhibiteurs du TNF α ont été les premiers à être développés et commercialisés (28). D'autres biomédicaments ont ensuite été approuvés dans la PR comme le TOCILIZUMAB et le SARILUMAB (anti-IL6 récepteur), l'ABATACEPT (CTLA4-Ig), le RITUXIMAB (anti-CD20 des lymphocytes B). La 2^{ème} catégorie de traitements de fond ciblés constitue la classe des « *Target Specific DMARDs* (TsDMARDs) », dont font partie les inhibiteurs de la voie JAK STAT. Le choix entre ces thérapeutiques est défini par les recommandations de la SFR (43) (**Figure 5**).

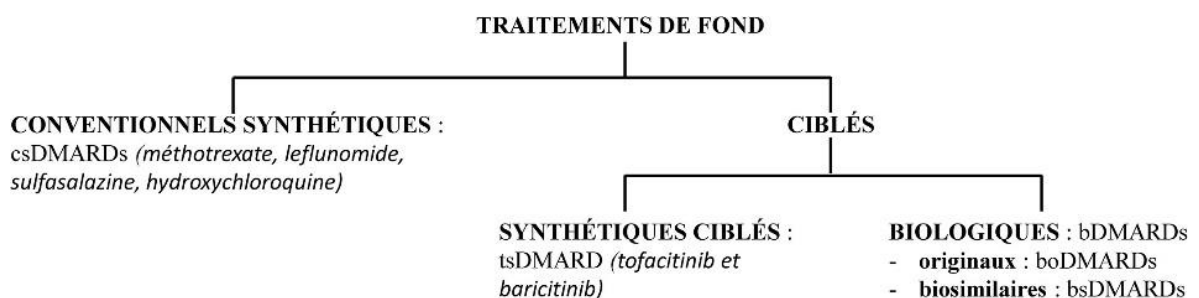


Figure 4. Traitements de fond

D'après les recommandations de la SFR par Daien et al. 2019 (43)

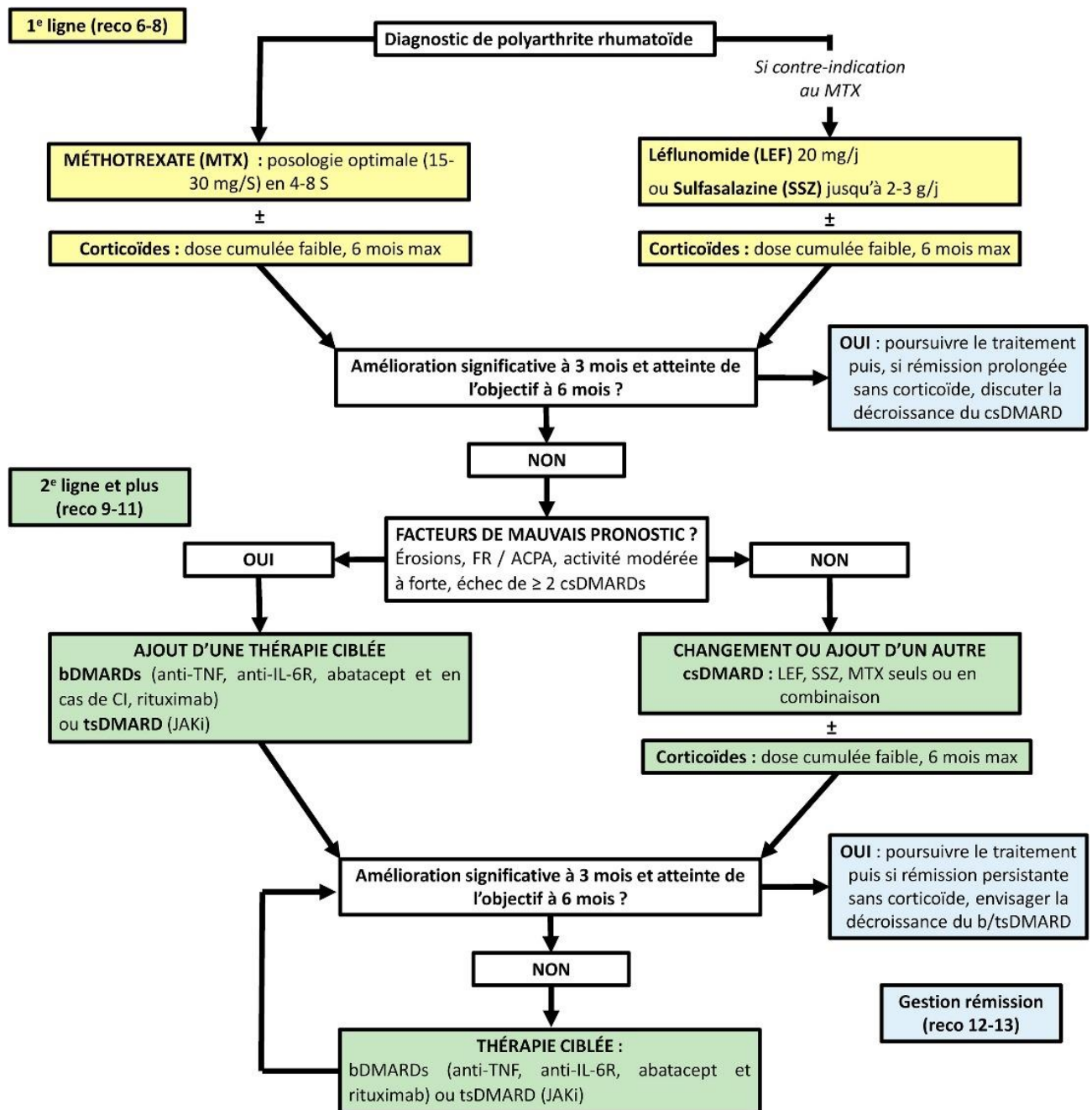


Figure 5. Recommandations de prise en charge thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. : ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés ; bDMARD : biothérapie ; Cs DMARD : traitement conventionnel ; FR : Facteur rhumatoïde ; TNF : facteur de nécrose tumorale ; tsDMARD : traitement ciblé spécifique ;
D'après les recommandations de la SFR par Daien et al. 2019 (43)

Une prise en charge globale du patient avec une approche médico-psychologique, une éducation thérapeutique et une information personnalisée est essentielle dans cette pathologie. Les principes généraux sont les suivants : maintien du mouvement, poursuite de l'activité professionnelle si elle est compatible avec l'état

articulaire, réduction des interdits que se fixent les patients. Une évaluation régulière des comorbidités est nécessaire, avec une prise en charge de celles-ci (**Figure 6**) (11,12,17).

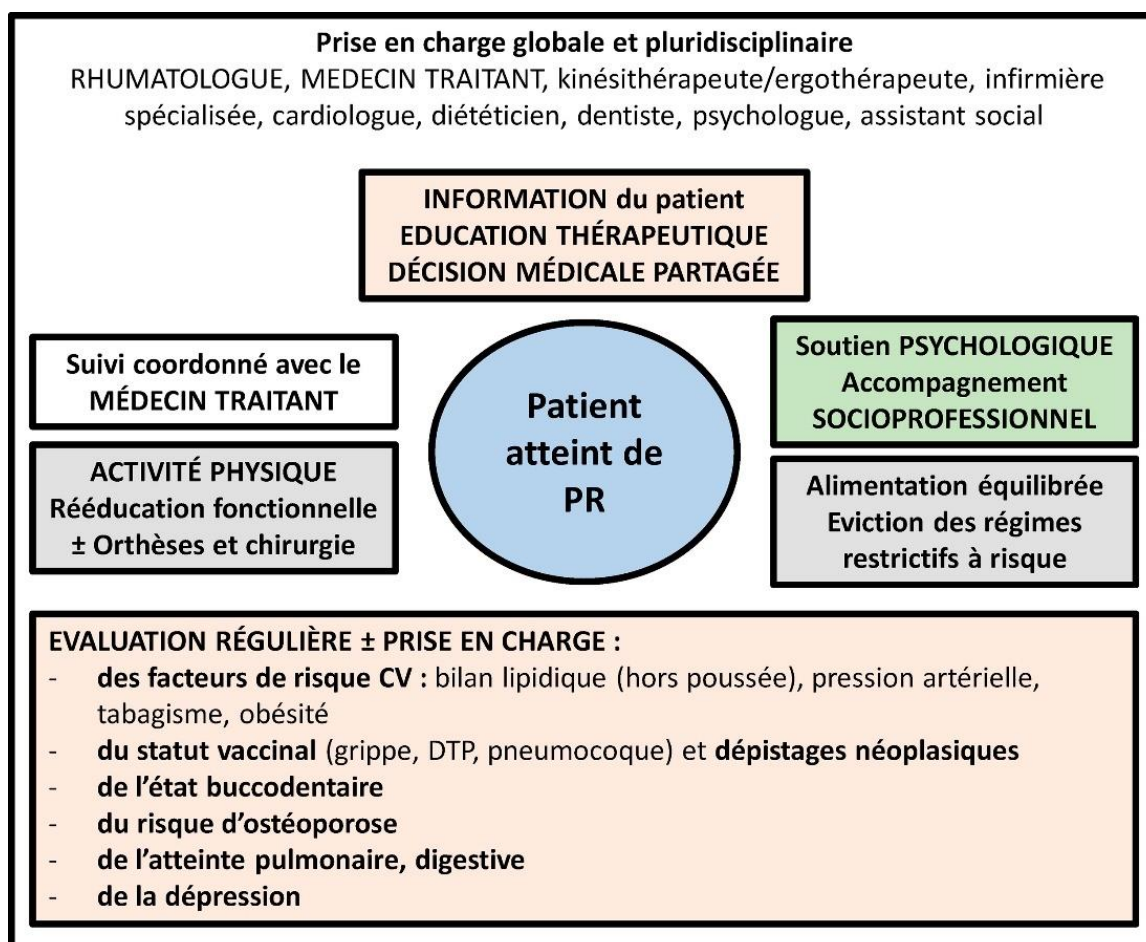


Figure 6. Prise en charge globale et pluridisciplinaire dans la PR
D'après les recommandations de la SFR par Daien et al. 2019 (43)

II. ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES ET PR

1) PR et surmortalité cardiovasculaire

Les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans la PR (47,48). La PR multiplie par deux le risque cardiovasculaire et a un effet similaire en ampleur à celui du diabète (49,50). En effet, une étude de cohorte danoise a comparé le taux d'incidence d'infarctus du myocarde (IDM) entre 10 477 patients atteints de PR et 130 215 atteints de diabète, montrant ainsi un risque similaire (ratio du taux

d'incidence à 1.7 (1.6 à 1.8) ; différence $p=0.64$) (51). Toutefois, Zhang et al ont démontré que cette surmortalité cardiovasculaire se réduit depuis 2007, notamment grâce aux progrès thérapeutiques (52). Ainsi, une étude récente a montré un surrisque cardiovasculaire moins important qu'estimé initialement chez les patients atteints de RIC (53).

Ce surrisque n'est pas spécifique à cette pathologie. Il est aussi présent dans les autres rhumatismes inflammatoires chroniques. Par exemple, le lupus érythémateux systémique (LES) est un facteur de risque établi de maladie cardiovasculaire (54). Une surmortalité a également été documentée chez des patients atteints de spondylarthrite (SA) avec un taux de mortalité globale 1,6 à 1,9 fois supérieure à celui de la population générale (55).

La maladie coronaire explique en grande partie cette surmortalité. En effet, Un travail antérieur a montré que l'incidence des IDM dans cette population était de 272 pour 100 000 personne-année, soit près de 3 fois celle de la population générale qui est estimée à 96 pour 100 000 personne-année (56). Une étude de cohorte prospective récente a démontré que les patients atteints de PR avait un risque augmenté d'IDM (HR 1.58, 95% CI : 1.43, 1.74), d'angioplastie coronaire (HR 1.44, 95% CI: 1.27, 1.62), de pontage coronarien (HR 1.30, 95% CI: 1.05, 1.62), en comparaison à la population générale (57). De plus, par rapport à la population générale, la mortalité par IDM des patients atteints de PR est augmentée de 59% (58).

Les facteurs de risque cardiovasculaires habituels (*i.e.* tabagisme, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie) sont plus fréquents chez les patients ayant une PR (59). Cependant, ils n'expliquent pas à eux seuls l'augmentation du risque observé car, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires habituels, le taux d'incidence d'événements cardiaques n'est que très discrètement diminué (60). 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, suggérant un rôle déterminant de l'inflammation (47). De plus, certains traitements peuvent affecter le risque cardiovasculaire en ciblant l'inflammation, mais aussi avoir des effets indésirables. Les glucocorticostéroïdes sont associés à une augmentation de la survenue d'une dyslipidémie et d'une hypertension (61) (**Figure 7**).

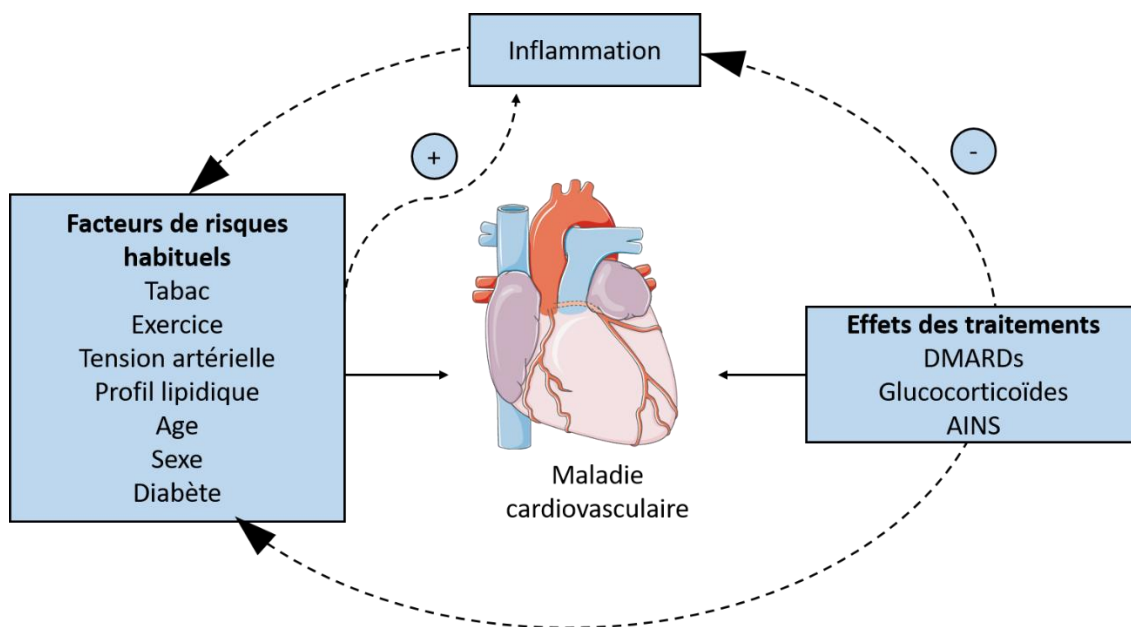


Figure 7. Contributeurs au risque cardiovasculaire,
D'après Nurmohamed et al., 2015 (62)

2) Dépistage des comorbidités cardiovasculaires

L'étude COMORA (*COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis*) a démontré en 2014 que le dépistage et le suivi des comorbidités chez les patients atteints de PR était insuffisant avec notamment 30% de patients insuffisamment traités en prévention secondaire d'un événement cardiovasculaire (63). Ce dépistage cardiovasculaire essentiel a donc fait l'objet de recommandations de l'EULAR en 2016 (64). Tout d'abord, l'estimation du risque cardiovasculaire est recommandée chez tous les patients atteints de PR, SA ou rhumatisme psoriasique au moins tous les 5 ans et à

chaque changement majeur de traitement antirhumatismal. Cette recommandation est en accord avec la Société Européenne de Cardiologie qui préconise un dépistage du risque cardiovasculaire tous les 5 ans dans la population générale à partir de 40 ans chez l'homme, de 50 ans chez la femme ménopausée et avant s'il existe des facteurs de risque cardiovasculaires (65). Ensuite, chez les patients non classés dans un très haut risque cardiovasculaire, le risque cardiovasculaire global doit être évalué par l'équation HEART SCORE (*Systemic COronary Risk Evaluation*). Cette équation prend en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, la tension artérielle systolique, le cholestérol total et le HDL-cholestérol. Le projet SCORE (*Systemic COronary Risk Estimation*) a permis de développer en Europe un score de risque composite adapté à la population européenne (66). Contrairement au HEART SCORE ci-dessus, il prend en compte le ratio cholestérol total/HDL-cholestérol en plus des autres facteurs de risques cités, ce qui est préférable aux valeurs isolés dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). En effet, la valeur du HDL-cholestérol peut être abaissée de manière importante en cas d'inflammation (67). A noter qu'en France, pays considéré à faible risque cardiovasculaire, ce sont les tables SCORE2 et SCORE-OP2 (*Systematic COronary Risk Evaluation for Older Persons*) qui sont utilisés conformément aux recommandations de prévention cardiovasculaire de l'ESC (*European Society of Cardiology*) 2021 (**Figure 8**) (68). Ce score peut être calculé en ligne (**Annexe 1**).

L'évaluation du risque doit être réalisée quand le RIC est contrôlé car l'inflammation modifie les paramètres lipidiques. Le score obtenu doit être multiplié par 1,5 en cas de RIC comme recommandé par l'EULAR sous réserve de conditions² et par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (64,68).

² Présence de deux critères parmi : 1. Durée de la PR > 10 ans, 2. Sérodéfinie, 3. Présence de manifestations extra-articulaires sévères.

Ce score permet d'estimer le risque de décès par maladies cardiovasculaires à 10 ans. Il définit les patients à très haut risque cardiovasculaire (SCORE > 10 %), à haut risque (SCORE entre 5 et 10 %), à risque modéré (SCORE entre 1 et 5 %) et à faible risque (SCORE < 1 %).

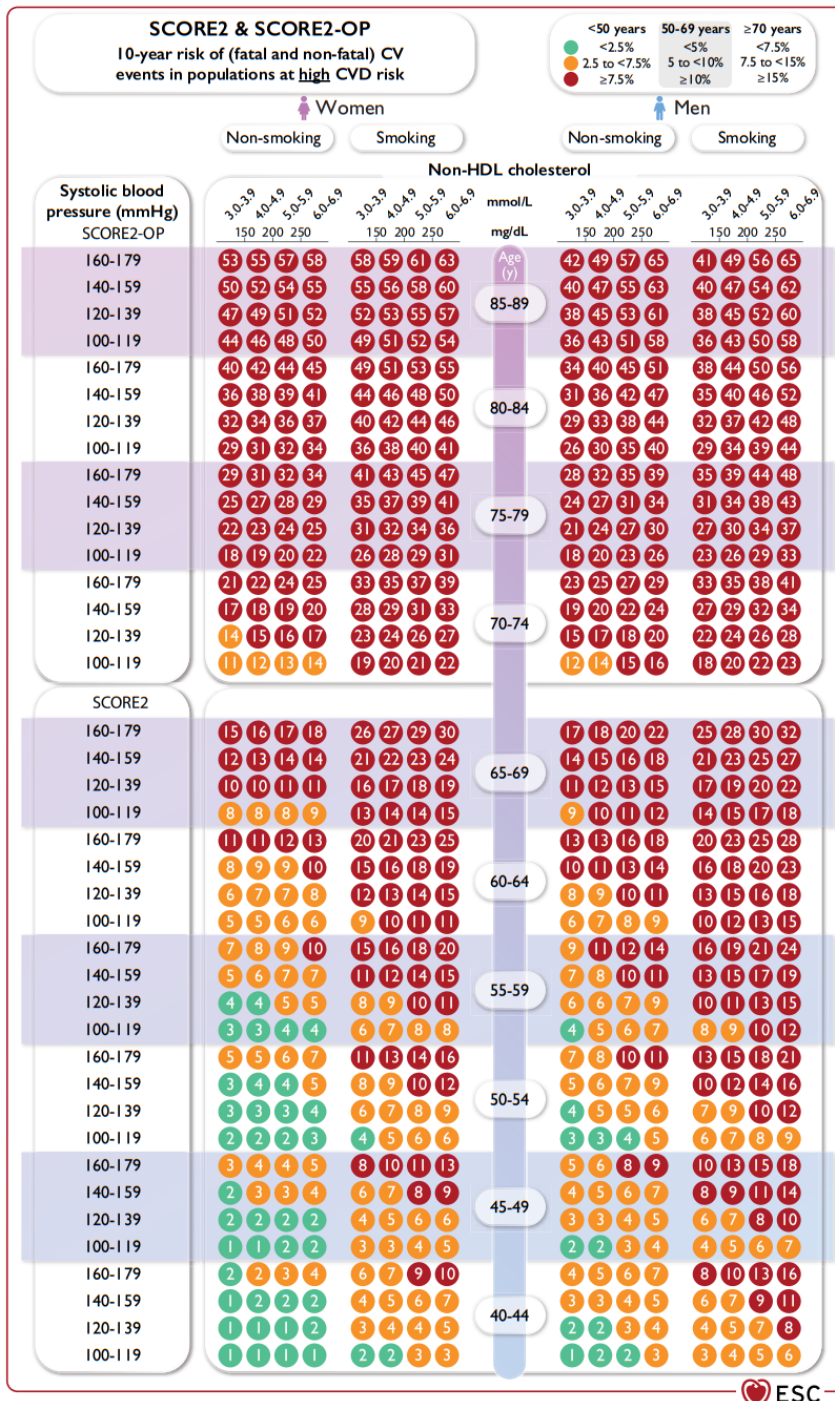


Figure 8. Le score SCORE2 et SCORE2-OP adapté aux pays à faible risque cardiovasculaire

D'après recommandations ESC 2021(68)

Concernant les outils de dépistage, il est mentionné dans les recommandations l'utilisation de l'échographie-doppler des artères carotides. Celle-ci permet de diagnostiquer des plaques athéromateuses asymptomatiques, associées à une moins bonne survie cardiovasculaire. Selon les recommandations françaises, l'indication et l'interprétation de cette échographie ainsi que la décision thérapeutique doit être réalisée par un cardiologue. Ainsi il est recommandé d'adresser le patient au cardiologue si le HEART SCORE est > 5% (69).

Toutefois, il est nécessaire d'avoir de meilleurs outils de dépistage cardiovasculaire dans ces pathologies. En effet, la détection de plaques d'athérome au niveau des artères carotides, comme suggérée dans les recommandations, n'est pas suffisante pour identifier les maladies coronaires chez les patients atteints de PR (70). Un moyen de dépistage systématique par échographie transthoracique (ETT) des pathologies cardiovasculaires dans un autre rhumatisme inflammatoire, la SA, a été étudié sans franche indication retenue (71). De plus, le calcium-score calculé lors d'un coroscanner n'est pas assez sensible (51), tout comme le test d'effort (72), pour détecter l'athérosclérose subclinique dans cette pathologie.

Un des enjeux actuels est donc d'identifier un moyen de dépistage peu invasif et fiable dans cette population de patients souffrant de rhumatisme inflammatoire chronique dont font partie les patients atteints de PR.

III. ANALYSE MICRO ET MACROCIRCULATOIRE CORONNAIRE

1) Pertinence clinique de l'altération de la micro-vascularisation

a) Physiologie coronaire

Le système coronaire est composé de 3 compartiments (les artères conductrices, les pré-artérioles et les artérioles) dont les limites ne peuvent pas être

définies clairement et possédant chacune différentes fonctions (**Figure 9**). Tout d'abord, les artères conductrices ont un diamètre $> 500 \mu\text{m}$. La chute de pression intraluminale le long de celles-ci est négligeable. Ces artères sont légèrement sensibles à la vasodilatation en fonction du débit. Ensuite, les pré artérioles (100 à 500 μm) sont les plus sensibles à des changements de pression intravasculaire. Elles sont ainsi responsables de l'autorégulation du débit sanguin coronaire. Elles ne sont pas exposées aux métabolites myocardiques en raison de leur position myocardique superficielle et de l'épaisseur de leur paroi. Enfin, les artérioles ont un diamètre $< 100 \mu\text{m}$. Elles sont sensibles aux changements de concentration intra myocardique des métabolites et sont par ce fait principalement responsables de la régulation métabolique du débit sanguin coronaire.

La circulation microvasculaire est composée de vaisseaux au diamètre inférieur à 500 μm , soit les pré artérioles, artérioles et micro capillaires. Elle représente 95% des résistances. Ainsi, l'arbre coronaire visualisé macroscopiquement en coronarographie, composé d'artères conductrices, ne permet d'apprécier que 10% du débit sanguin qui alimente le myocarde.

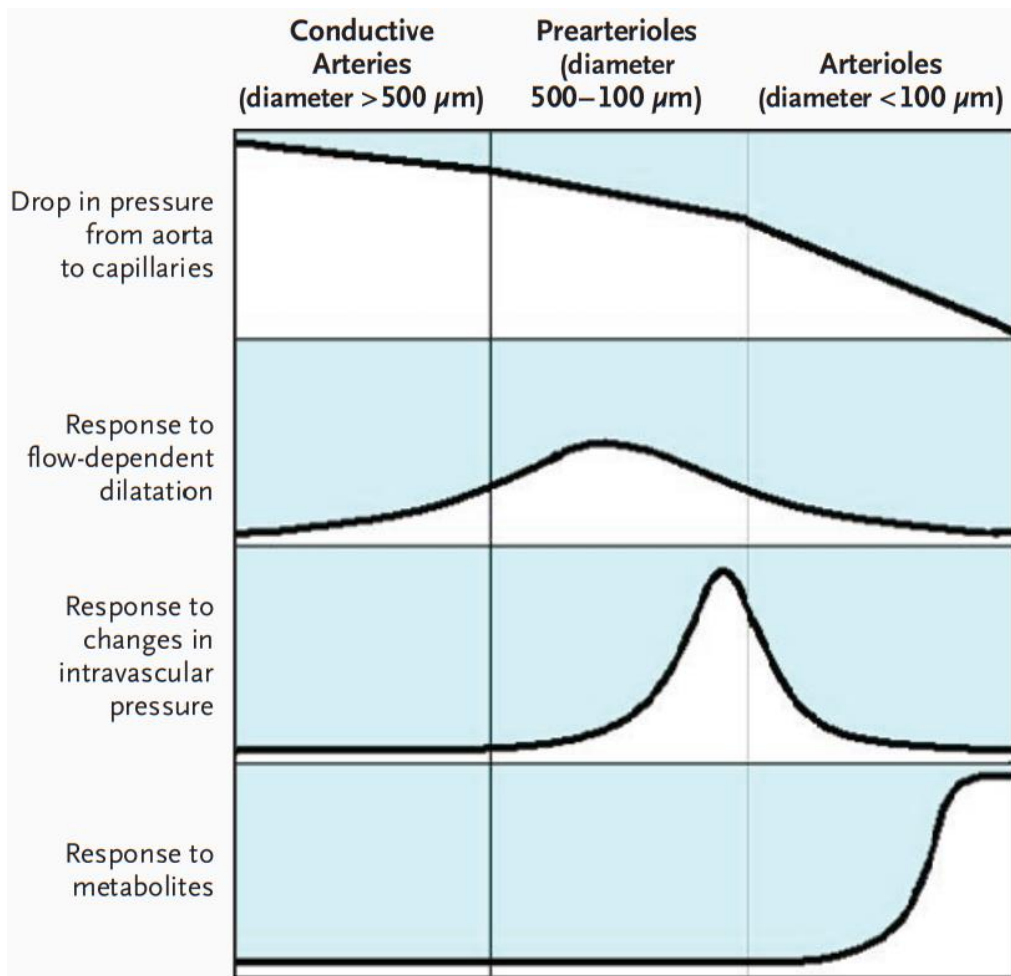


Figure 9. Anatomie fonctionnelle du système coronarien. D'après Camici et al. (73)

b) Altération de la micro-vascularisation

En cas de sténose coronaire, il existe une augmentation des résistances épicardiques. Le débit sanguin étant égal à la différence de pression sur la somme des résistances épicardiques et microcirculatoire, le réseau microcirculatoire compense en diminuant ses résistances. La réserve coronaire est ainsi définie par la capacité du réseau coronaire à multiplier par 3 à 5 son débit basal lors de l'hyper-hémie. Elle est influencée par des critères métaboliques (adénosine, acidose), neuro hormonaux (Acétylcholine, Adrénaline), physique (compression extrinsèque, pression de perfusion). Ces facteurs sont endocrines et paracrines.

Une atteinte de la microcirculation myocardique peut être due à des défauts structurels ou fonctionnels (**Tableau 1**) (74).

Altération		Causes
Structurale	Obstruction de la lumière	Micro-embolisation dans les syndromes coronariens aigus
	Infiltration de la paroi vasculaire	Maladie cardiaque infiltrative (ex : cardiomyopathie d'Anderson-Fabry)
	Remodelage vasculaire	Cardiomyopathie hypertrophique, Hypertension (HTA)
	Raréfaction vasculaire	Sténose aortique, HTA
	Fibrose périvasculaire	Sténose aortique, HTA
Fonctionnelle	Dysfonction endothéliale	Tabac, dyslipidémie, diabète
	Dysfonction des cellules musculaires lisses	Cardiomyopathie hypertrophique, HTA
	Dysfonction du système nerveux autonome	Revascularisation coronaire
Extra Vasculaire	Compression extra-muros	Sténose aortique, Cardiomyopathie hypertrophique, HTA
	Réduction du temps de perfusion diastolique	Sténose aortique

Tableau 1. Mécanisme pathogénique de la dysfonction microvasculaire

D'après Camici et al. (73).

On note ainsi quatre entités de dysfonction microcirculatoire : une atteinte microcirculatoire seule, une associée à une cardiopathie (primitive hypertrophique ou dilatée ou secondaire liée à une HTA, sténose aortique ou maladie infiltrative), une associée à une atteinte coronarienne obstructive et une à la iatrogénie (liée à une embolisation en distalité après revascularisation coronaire)

Concernant l'atteinte micro vasculaire seule, celle-ci peut être induite par des facteurs de risque cardiovasculaires comme le tabac (via l'augmentation du stress oxydatif), la dyslipidémie, le diabète (qui possède un effet délétère direct sur la fonction endothéliale) (75). Cette « ischémie sans atteinte obstructive des artères coronaires » (INOCA en anglais, « ischemia with non obstructive coronary arteries »), est sous diagnostiquée et insuffisamment traitée (76). Elle est expliquée par des mécanismes hétérogènes comme le vasospasme coronaire ou la dysfonction microvasculaire. Comparativement aux patients asymptomatiques, cette pathologie est associée à une

augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires (77,78), à des hospitalisations répétées, à une altération de la qualité de vie et une augmentation des coûts de santé (79,80). Il a été noté chez ces patients une augmentation annuelle de 2,5% des événements graves (*i.e.* décès, infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque) par rapport à la population générale (81). Des recommandations d'experts datant de 2020 insistent sur la nécessité de mesure de la microcirculation lors de coronarographie macroscopiquement normale (76).

c) Inflammation et atteinte de la micro-vascularisation

Dans la population générale, certaines comorbidités comme l'obésité, connue comme facteur de risque cardiovasculaire, engendrent une inflammation chronique systémique de faible intensité (82). Par ailleurs, une élévation de la CRP est associée à une augmentation de la fréquence des épisodes ischémiques chez des patients se plaignant d'angor avec une coronarographie normale (83–85). De plus, il a été démontré une corrélation inverse entre la réserve coronaire et le taux de CRP (86). L'inflammation pourrait être la cause d'une activation anormale endothéliale provoquant un remodelage du système vasculaire du myocarde (87). Cette dysfonction est associée à un remodelage du ventricule gauche avec notamment une augmentation de sa masse et une fibrose pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque, notamment à fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) préservée (88–91). **(Figure 10).**

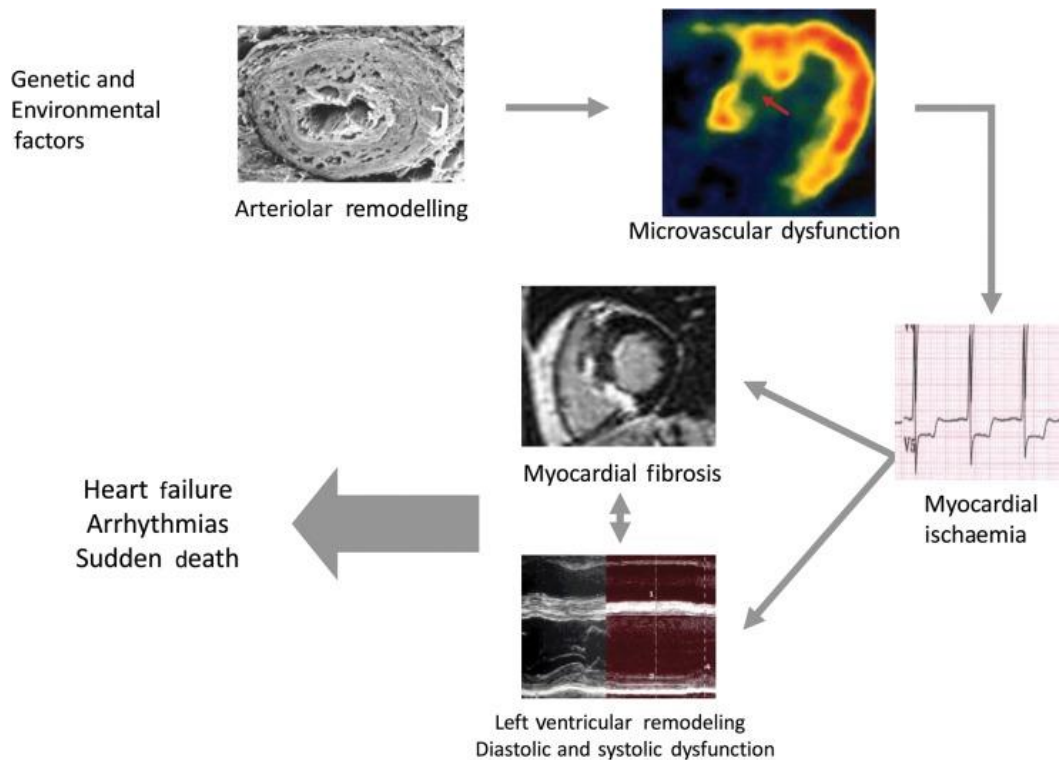


Figure 10. Dysfonction microvasculaire et augmentation de la mortalité cardiovasculaire : mécanismes physiopathologiques : Des facteurs comme l'inflammation pourraient être la cause d'une activation anormale de l'endothélium provoquant un remodelage des artérioles puis une dysfonction microvasculaire à l'origine d'une ischémie myocardique et d'un remodelage du ventricule gauche pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque, notamment à FEVG préservée. D'après Crea, Filipo et al. (92)

Par ailleurs, la polyarthrite rhumatoïde, connue pour être une maladie avec une inflammation chronique et profonde, pourrait être associée à une dysfonction microvasculaire myocardique. Les patients seraient alors exposés à une altération de la fonction et la structure du ventricule gauche, et ce indépendamment des comorbidités cardiovasculaires usuelles (93–98). Il a été objectivé dans certaines études qu'une dysfonction microvasculaire coronaire était présente chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire avec une évolution vers l'ischémie myocardique (82,88,89,99,100). Pour en témoigner une étude récente a mis en évidence que le dosage plasmatique de la concentration de diméthylarginine, un inhibiteur endogène majeur de la synthèse d'oxyde nitrique et considéré comme un nouveau facteur de risque de dysfonction endothéliale, était significativement plus important dans les PR précoces que dans la population générale (101).

Les mécanismes physiopathologiques en cause peuvent être multiples (**Figure 11**, (102)). De plus, la présence d'un taux d'IL6 élevé a été démontré récemment (97,103).

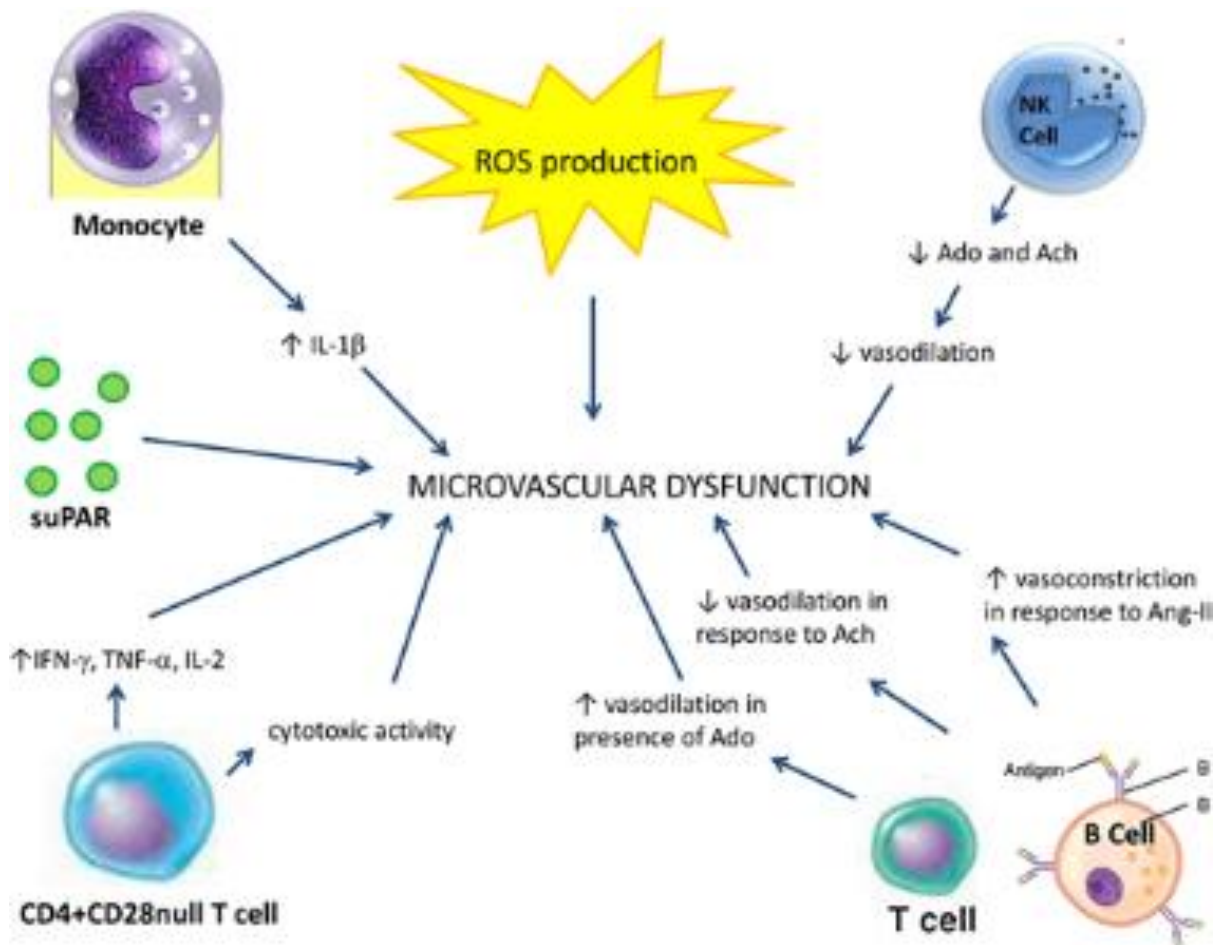


Figure 11. Mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement de la dysfonction microvasculaire dans les rhumatismes inflammatoires : ROS, reactive oxygen species ; Ado, adenosine ; Ach, acetylcholine ; Ang-II, angiotensine-II ; IFN- γ , interferon- γ ; TNF- α , tumour necrosis factor- α ; IL, interleukin ; suPAR, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor.
D'après Faccini A et al. (104)

Une étude conduite par *Recio-Mayoral et al.* (100) incluant 25 patients atteints de PR ou LES sans antécédent cardiovasculaire a objectivé une diminution significative de la réserve coronaire en scintigraphie, sans anomalie macro vasculaire associée, en comparaison à des sujets sains d'âge et de sexe identiques (moyenne \pm écart-type 2.44 ± 0.78 vs. 3.81 ± 1.07 ; p-value < 0.001). Sept des patients ont eu des modifications à l'électrocardiogramme en faveur d'une ischémie lors de l'injection d'adénosine, et ceux-ci avaient une durée de maladie plus longue (moyenne \pm écart-

type 21 ans \pm 7 vs. 14 \pm 5 ans ; p-value = 0.03) et une réserve coronaire plus basse (moyenne \pm écart-type 1.76 \pm 0.81 vs. 2.49 \pm 0.54; p-value = 0.006).

Amigues et al ont montré que la réserve coronaire était diminuée chez près d'un tiers des 76 patients inclus atteints de PR et présentant pas de symptomatologie coronarienne. Cette altération était associée à une inflammation plus importante (97). De plus, Weber et al ont démontré dans une étude rétrospective que l'atteinte microvasculaire était présente chez 47% des 74 patients atteints de PR inclus (103).

Le diagnostic d'atteinte microvasculaire chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire pourrait avoir une implication thérapeutique, au travers de l'instauration d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un hypolipémiant ou encore *via* l'introduction d'un inhibiteur calcique en cas de spasme coronarien., Ces thérapeutiques permettraient notamment l'amélioration des symptômes d'angor, de la réserve coronaire (76,105,106), mais également une diminution du taux de hsCRP, lui-même en lien à la fois avec la dysfonction microvasculaire mais aussi l'athérogenèse (107). Toutefois, les thérapeutiques en cas d'atteinte microvasculaire sont mal codifiées (108).

2) Pertinence clinique de l'altération de la macro-vascularisation

Une altération de la macro-vascularisation peut résulter d'un mécanisme d'athérosclérose. L'athérosclérose ou athérome a été définie par l'organisation mondiale de la santé en 1958 par « une association de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibres, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins et dépôts calciques, le tout s'accompagnant de remaniements de la média ». Il s'agit de la première cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés. Une rupture de plaque d'athérome peut

entraîner une thrombose provoquant un syndrome coronarien aigue avec élévation du segment ST (STEMI). Elle peut aussi engendrer une embolisation induisant un syndrome coronarien aigue sans élévation du segment ST (NSTEMI). Cette rupture de plaque peut également cicatriser se traduisant par une ischémie silencieuse. Cette ischémie silencieuse est encore appelée angor clinique, il s'agit d'une manifestation stable. Il existe un continuum entre ces formes.

L'inflammation systémique est facteur prédictif important de maladie cardiovasculaire (109,110), contribuant à l'athérosclérose chez les patients atteints de PR. Cette athérosclérose accélérée est notamment en lien avec une dysfonction endothéliale (**Figure 12**).

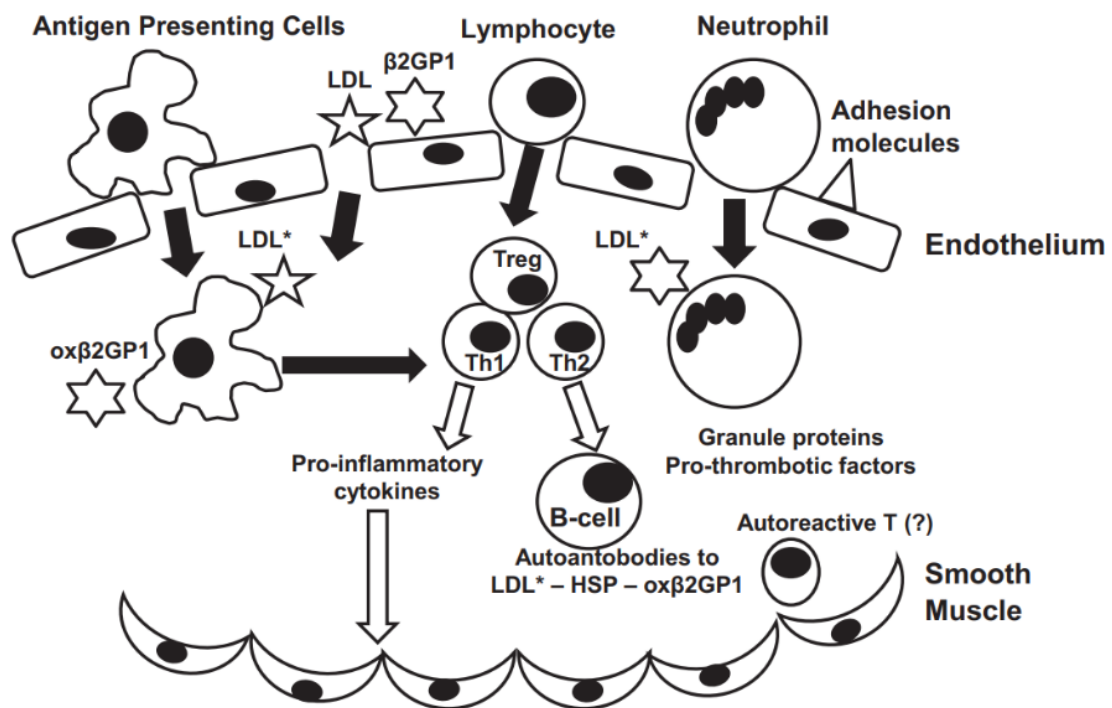


Figure 12. Dysfonction endothéliale dans la PR et athérosclérose accélérée.

Elle implique des cellules de l'immunité innée, incluant des macrophages et des cellules dendritiques. Il existe une activation des neutrophiles et du complément. De plus, la réponse immune adaptative est dérégulée : des lymphocytes T (LT) helper auto réactifs prolifèrent et LT régulateur dysfonctionnent. Il existe plusieurs différences spécifiques de la dysfonction endothéliale incluant : 1) Augmentation des hormones pro athérogènes, diminution des hormones antiathérogènes, 2) Augmentation de la résistance à l'insuline, 3) Prolifération des cellules musculaires lisses, destruction de la limite élastique interne, 4) Dysfonction des systèmes de fibrose, de coagulation et fibrinolytique. D'après Murdaca G et al. (89).

Les patients atteints de PR sont ainsi plus souvent sujet à une ischémie coronaire silencieuse (ou maladie coronaire stable) et fatale que la population générale (111). La maladie coronaire stable est généralement caractérisée par des épisodes réversibles d'incompatibilité entre apports en oxygène et demande myocardique. Ces dernières sont habituellement induites par un effort, une émotion ou un stress et sont reproductibles. Selon les recommandations ESC de 2013, si l'on suspecte une maladie coronaire stable avec une probabilité intermédiaire (calculé selon l'**Annexe 6**), il est recommandé de réaliser une imagerie de stress. Si cette imagerie s'avère anormale, il est conseillé de réaliser une coronarographie (112).

IV. EXPLORATION CARDIOVASCULAIRE

1) Scintigraphie myocardique

a) Généralités

La médecine nucléaire est une technique d'imagerie fonctionnelle ayant pour objectif d'évaluer le fonctionnement ou dysfonctionnement du corps humain. Elle utilise pour cela la distribution spatiale et temporelle dans l'organisme d'un rayonnement gamma émis par le patient, après injection d'un produit radiopharmaceutique dont le tropisme est adapté à l'organe étudié. On parle alors d'une imagerie d'émission. Elle fonctionne grâce à un émetteur, qui est détecté par les équipements de gamma caméra ou de tomographie par émission de positon, associé à un vecteur cible dans l'organisme. En fonction du mode de désintégration de l'émetteur, la technologie de détection de ces rayonnements sera différente. Des émetteurs mono-énergétiques (émission d'un seul photon) sont utilisés pour réaliser des imageries scintigraphiques. Il existe trois types de radiopharmaceutique : le thallium 201, le technétium 99m (une association avec le sestamibi permet une diminution des artefacts digestifs) et le tétréfosphine.

Cette scintigraphie myocardique est intéressante lors d'épreuve d'effort. L'extraction d'oxygène est pratiquement maximale au repos. Le cœur ne pouvant pas développer de dette en oxygène, les artères coronaires ont la capacité d'augmenter leur débit à l'effort. Pour rappel, cela définit le concept de réserve coronaire (96). En cas de sténose coronaire, on note une chute de la réserve coronaire, détectée par scintigraphie myocardique avec épreuve d'effort (113). Les anomalies de perfusion (*i.e.* chute du débit coronaire) surviennent pour des niveaux d'ischémie moins importants que les modifications électrocardiographiques et l'échographie cardiaque (Figure 13).

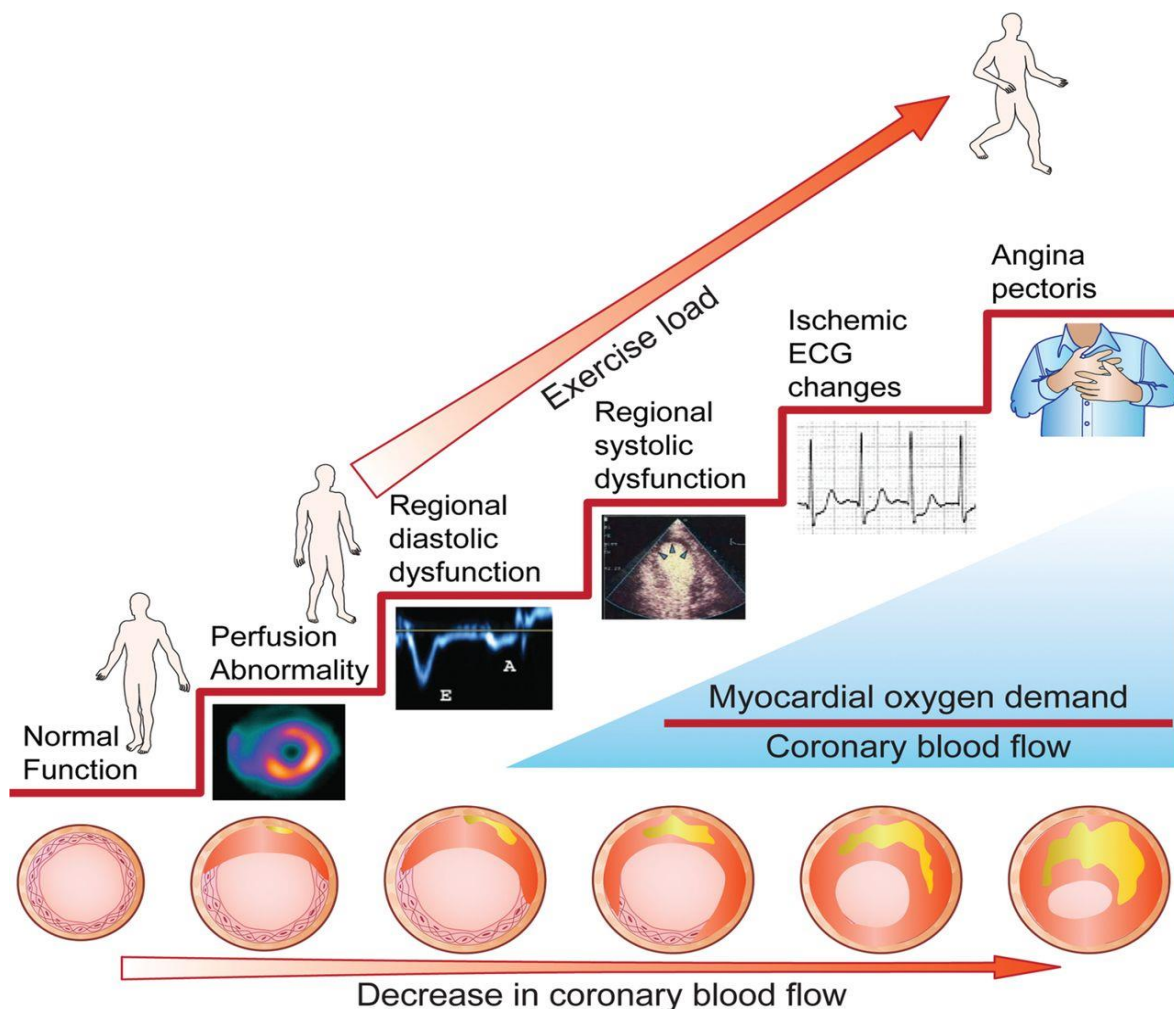


Figure 13. La cascade ischémique : ce concept suppose qu'avec un décalage croissant entre le débit sanguin coronaire et la demande en oxygène du myocarde, les sténoses coronaires provoqueront des conséquences fonctionnelles dans le myocarde fourni, c'est-à-dire des changements de perfusion, un mouvement diastolique ou systolique de la paroi, un électrocardiogramme et se manifesteront finalement par des douleurs thoraciques.

D'après Gaemperli et al. 2013 (114)

Cette scintigraphie myocardique d'effort fonctionne sur la base d'une injection de traceur radioactif dont la fixation est proportionnelle au débit sanguin local. Les différences de débit sanguin local se traduisent par des différences d'intensité de ce traceur. Deux acquisitions sont alors réalisées. Une première, faite au moment de l'effort, permet de rechercher des *defects*, c'est-à-dire des hypofixations segmentaires. Une deuxième acquisition au repos est par la suite réalisée, 4 heures après la première. Elle permettra d'apprécier la redistribution du débit sanguin. L'ischémie se caractérise par une hypofixation de stress qui va se normaliser au repos contrairement à la nécrose myocardique qui se révèle sous la forme d'une hypofixation irréversible. Ces anomalies détectées ont une valeur de localisation. Ainsi, la perfusion des 17 segments est évaluée avec une analyse visuelle et semi quantitative permettant une estimation de la viabilité, de la fraction d'éjection de repos et après l'effort.

Ce test est indiqué en cas de probabilité pré test intermédiaire 15-85% (112). Il est contre-indiqué de façon absolue en cas de syndrome coronarien aigu datant de moins d'une semaine ou en cas de situation cardiaque instable.

Les critères de positivité sont la présence d'une hypofixation à moins de 75% de la captation myocardique maximale, dans au moins un segment sur 17 en analyse visuelle, ou au moins 5% du myocarde en analyse semi quantitative. Les critères d'arrêt absolus du test sont l'apparition d'un angor sévère, d'un sus décalage ST, d'une arythmie sévère, de signes de bas débit ou d'une absence d'augmentation de la tension artérielle.

En alternative à l'effort, il est possible d'injecter un vasodilatateur, comme le DIPYRIDAMOLE, permettant une vasodilatation différentielle des artères sténosées par rapport aux artères saines. Les contre-indications du DIPYRIDAMOLE sont l'asthme, l'hypotension artérielle, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sévère,

la dysfonction du ventricule gauche sévère, l'AVC récent (moins d'un mois) et la bradycardie à moins de 40 bpm. Il est antagonisé par la THEOPHYLLINE (injectée en cas de test positif ou effet indésirable) mais aussi par le café, le thé, le chocolat, les sodas et la banane. Le protocole de test pharmacologique est standardisé avec une injection de DIPYRIDAMOLE à la posologie de 0.56 mg/kg pendant 4 minutes par voie intraveineuse lente, puis une injection du radiopharmaceutique 4 minutes après l'injection du DIPYRIDAMOLE pour permettre une vasodilatation maximale. Les effets indésirables de cette injection peuvent se traduire par des nausées et céphalées.

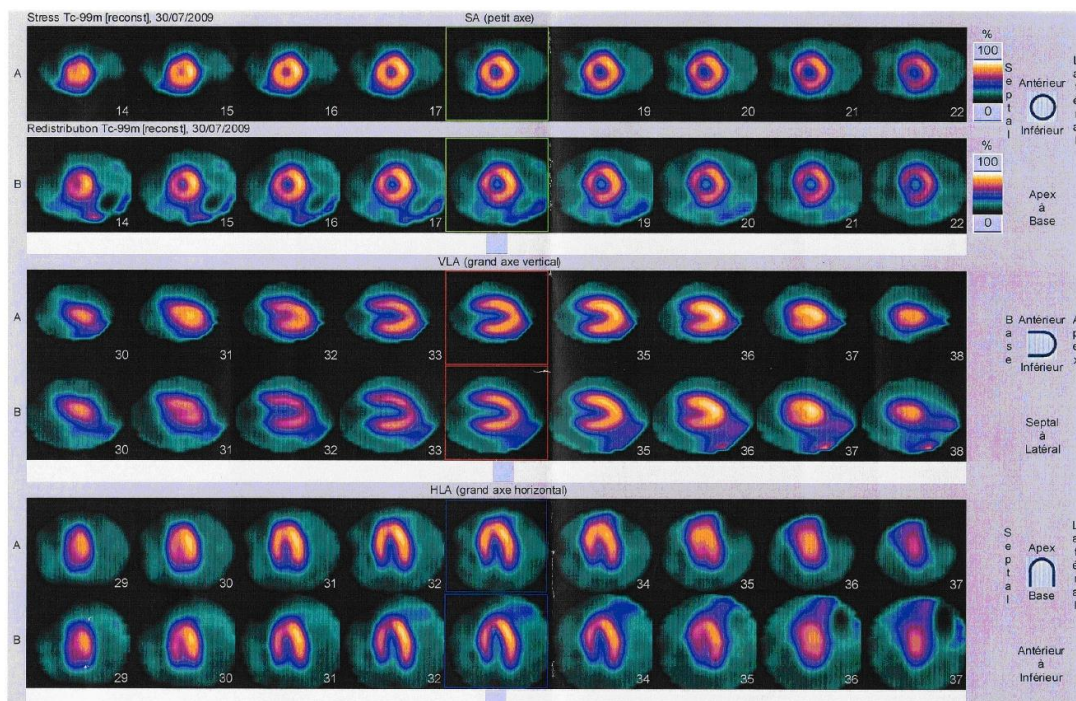


Figure 14. Exemple de résultat d'une scintigraphie myocardique de stress à l'effort (A) et au repos (B). Source : Isnard R, Lacroix D. *Cardiologie*. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2015. (Les référentiels des collègues).

La scintigraphie myocardique de stress sous vasodilatateur a une sensibilité de 90-91% et une spécificité 75-84% (112). La valeur prédictive positive est d'autant plus élevée que la probabilité pré test est élevée et le test est fortement positif. Ce test a également une excellente valeur prédictive négative pour la survenue d'évènement majeur. En effet, si le test est négatif, le taux annuel de décès ou infarctus non fatal

est de l'ordre de 0.5%/an, ce qui rejoint le risque de la population générale. Il existe une corrélation constante entre l'étendue de l'ischémie et la survenue d'évènement majeurs (*i.e* décès ou infarctus) ou de revascularisation non programmée (115–117).

b) Réserve coronaire et dysfonction microvasculaire en scintigraphie myocardique

Des anomalies structurales ou fonctionnelles de la micro-vascularisation peuvent être responsables d'une altération de la perfusion myocardique puis d'une ischémie, même en l'absence de sténose des artères coronaires (74,92). Les techniques usuelles, comme la scintigraphie myocardique, mesurent l'ischémie myocardique en se basant sur la détection d'une différence de perfusion entre les différents territoires du ventricule. Ces techniques sont peu performantes si l'ischémie atteint toute la paroi du ventricule gauche, ce qui est le cas de la dysfonction microvasculaire. Il n'existe aucune technique permettant l'étude anatomique directe de la micro-vascularisation *in vivo*. C'est pourquoi son estimation est basée sur la mesure de paramètres indirects, qui reflètent le statut fonctionnel, comme la réserve coronaire et le débit sanguin myocardique. En absence de sténose coronaire, ils procurent un index de la fonction microvasculaire.

Le débit de perfusion myocardique, en ml/min/g de tissu, au repos et lors d'une hyperémie pharmacologique est calculé de façon non invasive par la scintigraphie myocardique (118). La norme du débit de perfusion myocardique au repos est de 0.98 ± 0.19 ml/min/g et en hyperhémie de 3.22 ± 0.90 ml/min/g (119). La réserve de perfusion myocardique (RPM) est ensuite estimée en divisant le débit sanguin coronaire lors de l'hyperhémie par le débit sanguin coronaire au repos (100,120). La réserve coronaire est ainsi altérée en cas de diminution du débit maximal (hypertrophie du ventricule gauche, pathologie microvasculaire, pathologie coronaire) ou

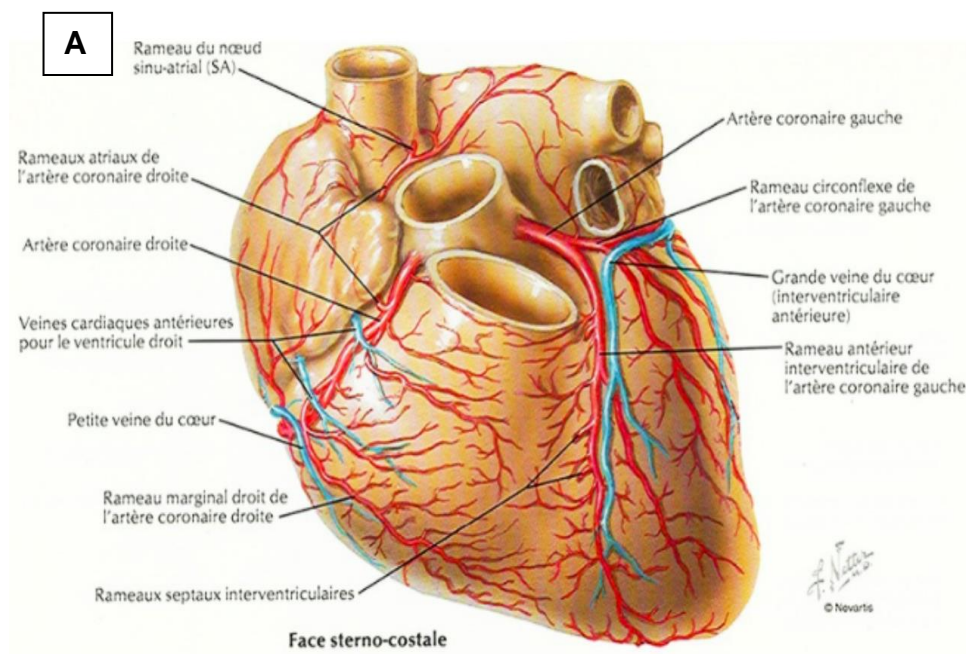
d'augmentation du débit de repos (tachycardie, anémie). Une RPM inférieure à 2 en l'absence d'atteinte macro vasculaire est révélatrice d'anomalies de la microcirculation myocardique (121).

2) Coronarographie

a) Généralités

La vascularisation myocardique artérielle est de type terminal. Elle est assurée par deux réseaux coronaires, droit et gauche. On peut distinguer 3 troncs principaux : artère coronaire droite, artère interventriculaire antérieure et artère circonflexe (**Figure 15**).

L'artère coronaire droite vascularise le nœud sinusal et le nœud atrio-ventriculaire respectivement dans 60% et 80% des cas. Elle vascularise également le pilier postéro médian. L'artère interventriculaire antérieure donne naissance à des branches septales et diagonales. L'artère circonflexe donne naissance à l'artère du nœud sinusal dans 40% des cas et à des branches marginales du bord gauche. Bien que ces réseaux soient le plus souvent terminaux, il peut exister des anastomoses entre eux. La perfusion myocardique se fait principalement durant la diastole.



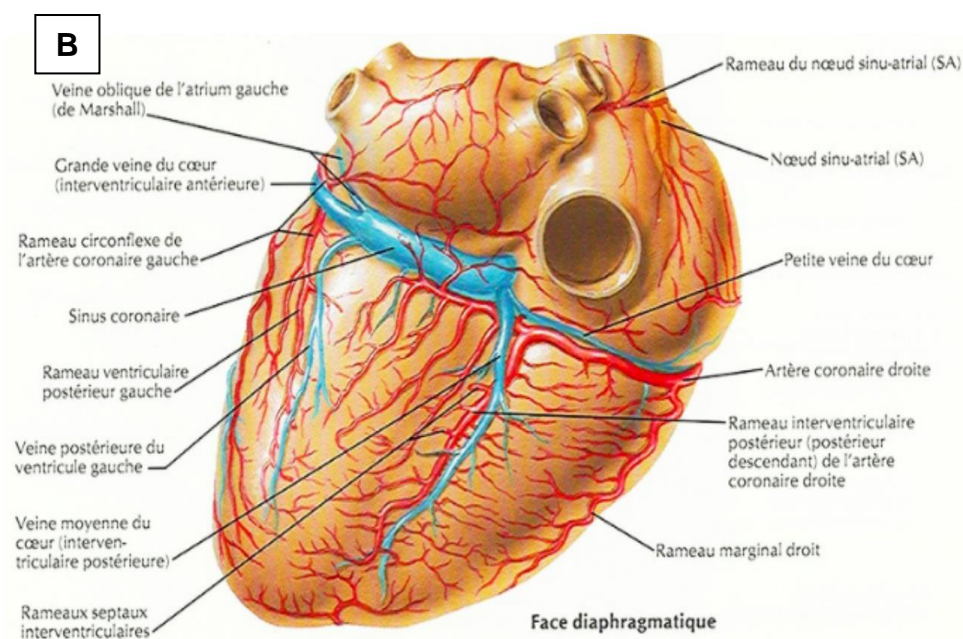


Figure 15. La vascularisation myocardique : Vue antérieure (A) et postérieure (B)

Source : Netter FH. Atlas d'anatomie humaine. 7e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2019.

La coronarographie est un examen qui permet la visualisation des ces artères coronaires sous radioscopie (**Figure 16**). Cet examen se déroule en salle de radiologie interventionnelle, dans une ambiance stérile avec un monitoring de l'ECG, des pressions artérielles et de la saturation en oxygène. Un cathéter court (désilet) avec valve anti-reflux est mise en place par voie artérielle (radiale ou à défaut fémorale) et permet le passage des sondes préformées en fonction du vaisseau étudié (coronaire droite ou gauche). Les coronaires sont ensuite visualisées par injection de produit de contraste iodé intra murale permettant la réalisation d'un film cinétique avec plusieurs vues perpendiculaires.

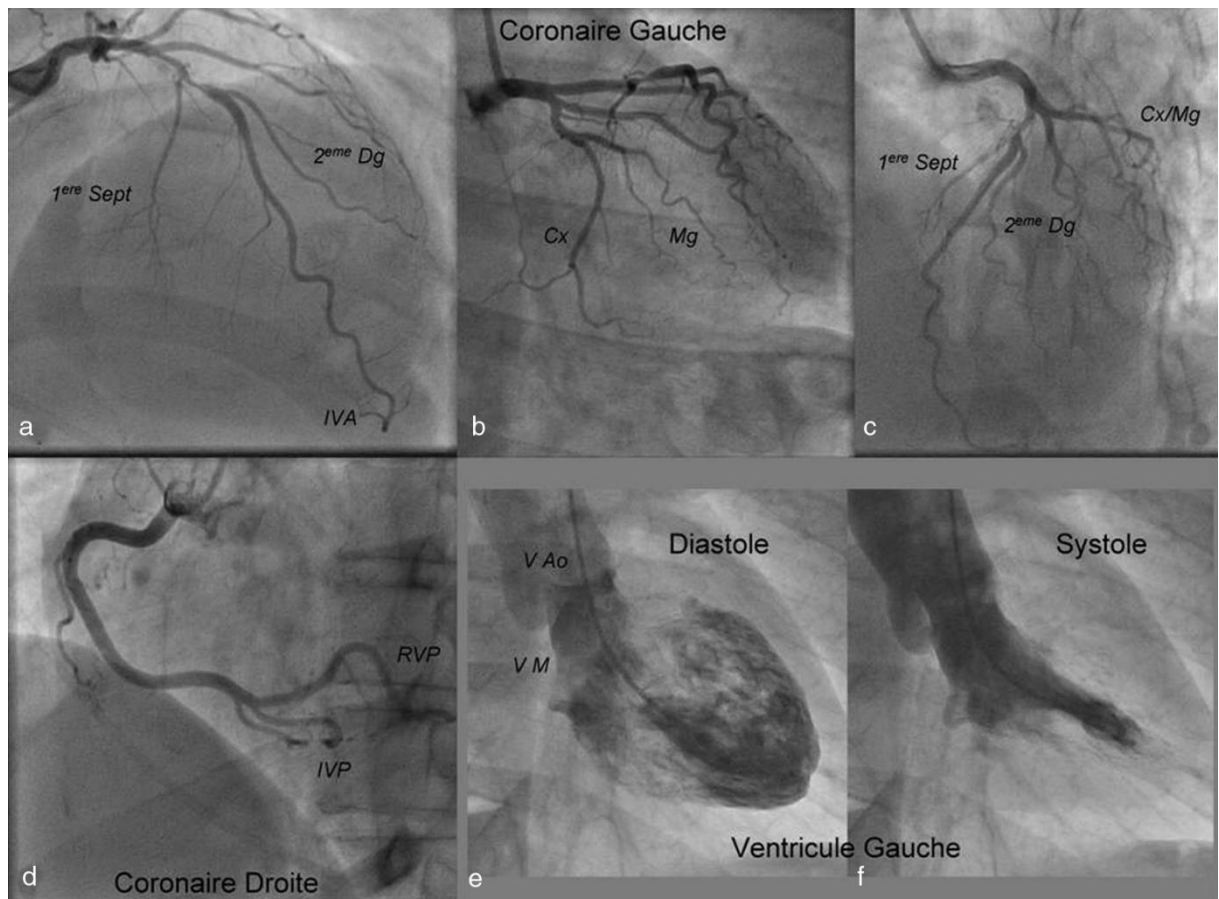


Figure 16. Exemple de coronarographie : opacification du réseau coronaire gauche (a, b, c) ; injection de la coronaire droite (d) ; ventriculographie gauche : diastole (e) et systole (f)

Cx : artère circonflexe ; Dg : artère diagonale ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; IVP : artère interventriculaire postérieure ; Mg : artère marginale ; RVP : artère rétro ventriculaire ; Sept : artère septale ; VA : valve aortique ; VM : valve mitrale

D'après le collège des enseignants de cardiologie et maladies vasculaires 2011-2012

Cette angiographie permet également la réalisation d'angioplastie transluminale coronaire per cutanée, c'est-à-dire la dilatation par voie endovasculaire des sténoses coronaires. Cette manœuvre est réalisée dans le même temps opératoire ou différé. Pour cela, un guide est introduit dans le vaisseau avec passage de la sténose, puis un ballonnet est avancé sur le guide jusqu'à la sténose. Celui-ci est gonflé puis dégonflé, permettant la levée de l'obstacle. De plus, il est également possible de mettre en place des prothèses endo coronaires, ou stents. Ils peuvent être nus, ou actifs (produits médicamenteux limitant la resténose). Ces stents sont mis en place au niveau du site dilaté pour optimiser les résultats de l'angioplastie.

b) Critères d'évaluation et traitement des atteinte de la macro-vascularisation en coronarographie

Tout d'abord, une atteinte macrovasculaire peut résulter d'une sténose épiscopardique. Elle est significative et nécessite la mise en place d'un traitement lorsqu'elle est supérieure à 70% (**Figure 17**). Toutefois, en coronarographie, les erreurs de classification des lésions obstructives arrivent fréquemment, notamment lorsque la sévérité de la sténose se situe entre 40 et 80% (76). Ainsi, les recommandations ESC de 2019 concernant l'angor chronique stable, recommandent la mesure du débit fractionnel de réserve myocardique (« *Fractional flow reserve* », *FFR* en anglais) calculé par le ratio entre la pression coronaire moyenne distale et la pression aortique moyenne au cours de l'hyperémie maximale) pour identifier les patients à haut risque qui pourraient bénéficier d'une revascularisation (106). Un seuil de $FFR \leq 0,80$ est considéré comme anormal et reflète une maladie coronaire obstructive avec limitation du débit coronaire (122).

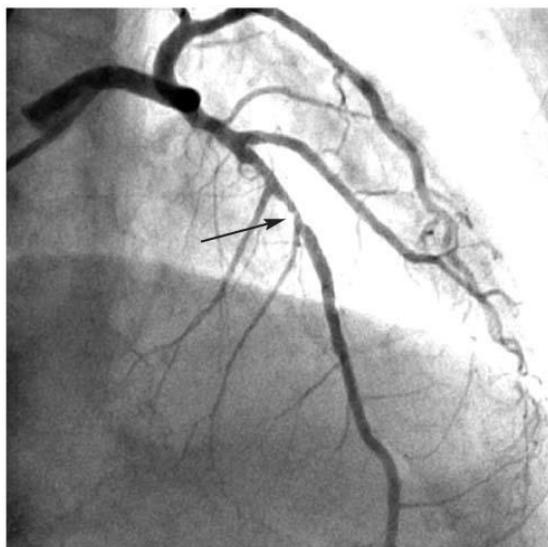


Figure 17. Coronarographie : sténose significative de l'artère interventriculaire antérieure moyenne

D'après De Benedetti et al. (123)

Concernant la stratégie thérapeutique de cette sténose, il est préconisé en fonction des atteintes, un traitement médical, et/ou une angioplastie transluminal coronaire

percutanée et/ou un pontage aorto-coronarien chirurgical. Cette décision thérapeutique est basée sur le calcul du score SYNTAX (124). Ce score prend en compte le risque des procédures, le nombre d'artères concernées, l'atteinte ou non de l'artère interventriculaire antérieure ou du tronc commun.

Enfin, un autre type d'atteinte macro vasculaire est caractérisée par la présence de pont intra myocardique avec compression systolique. En effet, chez les patients présentant des douleurs thoraciques angineuses ou une ischémie myocardique établie, un pont intra myocardique peut être envisagé comme la cause de ces anomalies. Le pont intra myocardique est une anomalie coronarienne congénitale dans laquelle un segment de l'artère coronaire épicaudique traverse le myocarde sur une partie de sa longueur. Le muscle recouvrant l'artère est appelé « pont myocardique » et le segment intra myocardique est appelé « artère tunnelisée ». Cette anomalie peut survenir dans n'importe quelle artère coronaire, bien qu'il qu'elle soit le plus souvent observée dans l'artère interventriculaire antérieure.

En angiographie, le principal signe radiologique qui caractérise la présence d'un pont myocardique est le « milking effect » (**Figure 18**). Il est décrit comme la compression de l'artère coronaire intra murale visualisée pendant la systole. A travers des études angiographiques réalisées chez les patients présentant un pont myocardique symptomatique, on a pu démontrer la présence d'un retard de relaxation du segment coronarien intra mural suite à la compression mécanique systolique engendrant une compression diastolique altérant ainsi la perfusion myocardique (125). Ces altérations du débit sanguin ainsi que les contraintes mécaniques subies par la paroi vasculaire entraînent des séries d'adaptations dont une activation de l'athérogénèse (126).

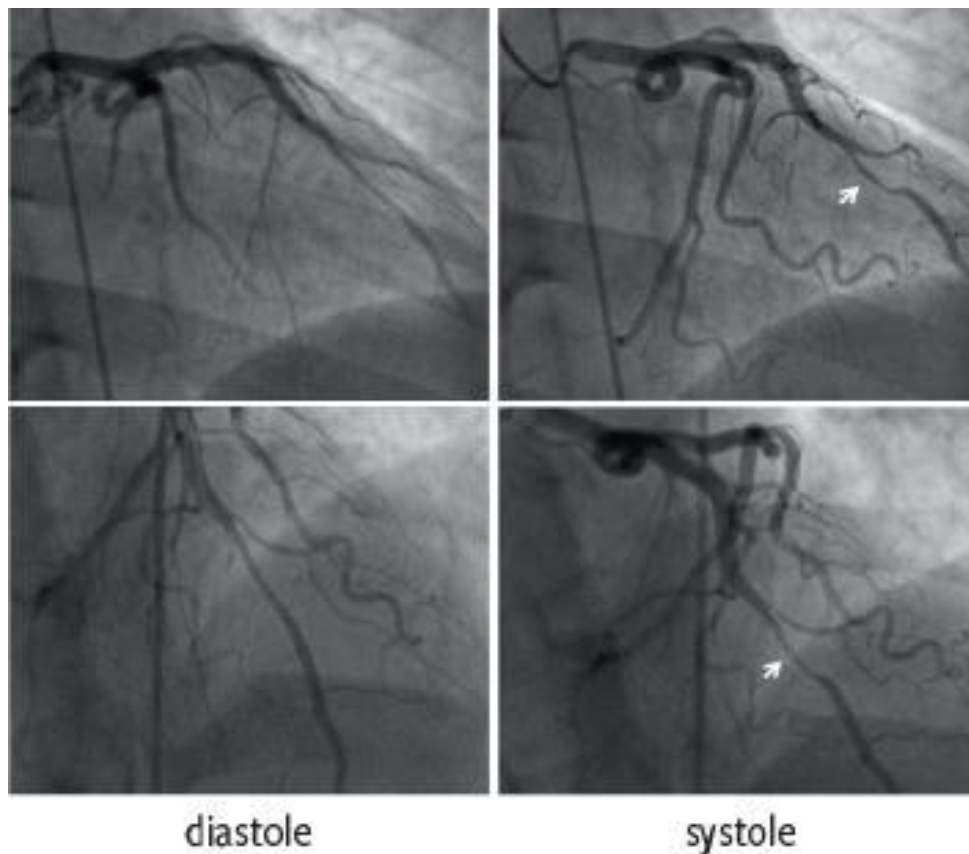


Figure 18. Images angiographiques montrant un « milking effect » de l'artère interventriculaire antérieure (flèche) : sténose significative par compression systolique de l'artère, caractéristique du pont myocardique.

D'après Dr Madhkour et al. (127)

Chez les patients symptomatiques, le traitement médical est généralement une option efficace, réservant la revascularisation percutanée et la myotomie chirurgicale à ceux qui ne répondent pas suffisamment au traitement médicamenteux (128).

c) Critères d'évaluation de la micro-vascularisation en coronarographie

L'ESC de 2019 à propos de l'angor chronique stable recommande des explorations complémentaires en coronarographie chez les patients symptomatiques sans obstruction coronaire ou avec sténose modérée sans diminution de débit à la coronarographie. Il s'agit d'une classification IIa (« devrait être considéré ») (106).

Tout d'abord, des mesures de la réserve coronarienne et de la FFR sont recommandés. Ensuite, il est recommandé de mesurer l'index de résistance microvasculaire (*IMR* en anglais, « index of microvascular resistance ») qui est le

produit de la pression coronaire distale pendant l'hyperhémie maximale multiplié par la moyenne du temps de transit lors de l'hyperémie. Cet index est corrélé avec les résistances microvasculaires en présence d'un réseau coronaire normal. Lors d'une altération de la macro-vascularisation coronaire, cet index doit être calculé en tenant compte du débit collatéral (129). Une augmentation de l'index de résistance microvasculaire ≥ 25 est représentative d'une dysfonction microvasculaire.

De plus, l'injection intra coronaire d'Acétylcholine est recommandée (IIb, « devrait être considéré »), surtout s'il existe une suspicion d'angor vasospastique. Elle permettrait d'objectiver la présence d'un spasme coronaire après stimulation pharmacologique par l'apparition de modification ECG ou d'un angor. Ce spasme peut être d'origine microvasculaire (pas de franche réduction du diamètre coronaire $< 90\%$) ou épicaudique (réduction du diamètre de la coronaire $\geq 90\%$) (56).

Enfin, une mesure de la PTDVG (pression télédiastolique du ventricule gauche) par cathétérisme gauche est recommandée lors de la réalisation de la coronarographie (**Figure 19**) (76). La PTDVG correspond à la pression télédiastolique du ventricule gauche après l'onde A qui est l'onde systole auriculaire (**Figure 20**). La pression artérielle diastolique dépend de la durée de la diastole, de la compliance artérielle et de la présence d'une insuffisance aortique ou pulmonaire. Le PTDVG a pour norme 2-10 mmHg, voire jusqu'à 15 mmHg (130). Son augmentation peut traduire une atteinte microvasculaire dans le cas où la réserve en scintigraphie est anormale et que la coronarographie ne montre pas d'atteinte épicaudique. Elle peut également être altérée lors de cardiopathie restrictive ou dilatée ou hypertrophique (altération de la compliance du ventricule gauche) (131).

Au total, l'atteinte microvasculaire est définie à la suite d'une coronarographie avec physiologie coronaire à travers la mesure de plusieurs paramètres : un *FFR* >

0,8, une réserve coronarienne $< 2,0$, un $IMR \geq 25$. Une augmentation de la PTDVG > 15 mmHg peut également témoigner d'une dysfonction microvasculaire lorsqu'il n'existe pas de cardiopathie et de maladie coronaire obstructive. Le test à l'Acétylcholine peut-être effectuer en complément. On parle d'angor microvasculaire si 4 critères sont présents : symptômes d'ischémie myocardique (angor de poitrine au repos et/ou à l'effort, dyspnée), absence de maladie coronarienne obstructive, mise en évidence de façon objective d'ischémie myocardique et altération de la fonction coronarienne microvasculaire (132).

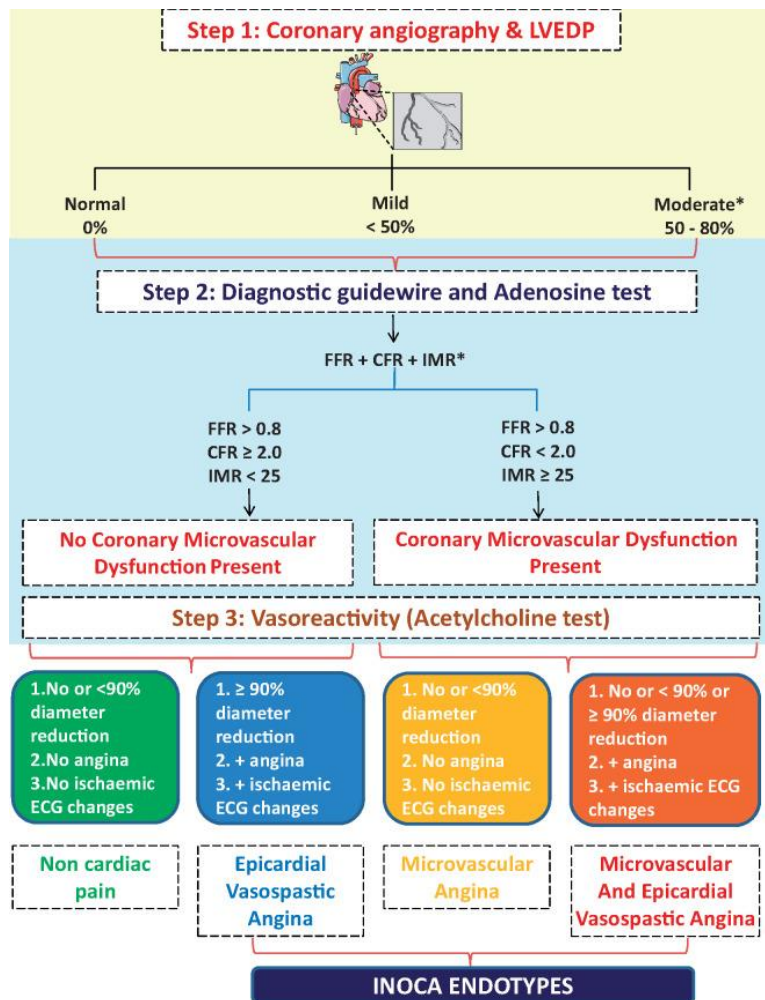


Figure 19 : Evaluation invasive de l'ischémie sans atteinte obstructive des artères coronaires

CFR, coronary flow reserve; FCA, functional coronary angiography; FFR, fractional flow reserve; IMR, index of microvascular resistance; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure.

D'après les recommandations de l'ESC 2019 (76)

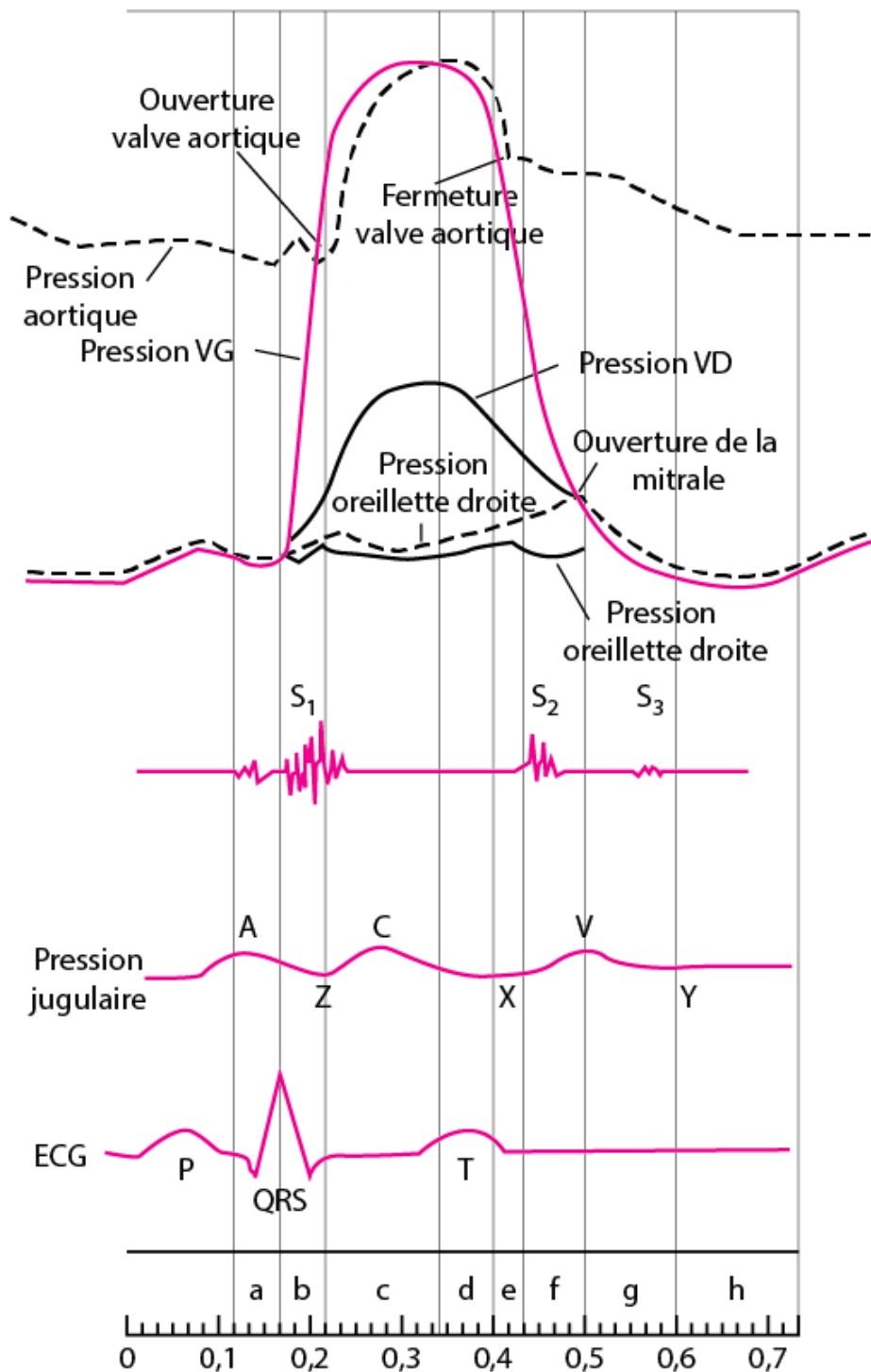


Figure 20. Diagramme du cycle cardiaque (courbes de pression dans les cavités cardiaques, bruits cardiaques, onde de pression jugulaire et ECG) : Les phases du cycle cardiaque sont la systole auriculaire (a), la contraction isométrique (b), l'éjection maximale (c), l'éjection minimale (d), la phase protodiastolique (e), la relaxation isométrique (f), le remplissage rapide (g) et le diastasis, ou le remplissage lent du ventricule gauche (h).

AO : ouverture de la valvule aortique ; FA : fermeture de la valvule aortique ; VG : ventricule gauche ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; OD : oreillette droite ; OM : ouverture de la valvule mitrale. D'après Merck & Co, Inc., Rahway, NJ, États-Unis (appelée MSD à l'extérieur des États-Unis et du Canada) (133)

PARTIE II: ARTICLE ORIGINAL

ASSESSMENT AND CHARACTERISATION OF CORONARY DISORDER IN A RHEUMATOID ARTHRITIS COHORT: A CROSS-SECTIONAL STUDY

S. Guillaud-Rollin¹, L. Djaileb⁴, N. De Leris⁴, M. Canu³, G. Barone-Rochette^{3,4,5}, P. Gaudin^{1,2}, R. Gastaldi¹, A. Baillet^{1,2}

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

2. Univ. Grenoble Alpes, CNRS UMR 5525, T-RAIG, TIMC--IMAG, Grenoble, France

3. Department of Cardiology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

4. Department of Nuclear Medicine, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

5. Univ. Grenoble Alpes, INSERM, CHU Grenoble Alpes, LRB, 38000 Grenoble, France

6. French Alliance Clinical Trial, French Clinical research Infrasctructure Network

Corresponding author: GUILLAUD-ROLLIN Sarah, Department of Rheumatology, CHU Grenoble Alpes

Hôpital Sud, 19 avenue Kimberley, 38130 Echirolles, France.

Courriel : sarah.guillaud.rollin@gmail.com

Keywords: myocardial perfusion imaging, myocardial ischemia, rheumatoid arthritis, microvascular dysfunction

The authors have no conflicts of interest to declare. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ABSTRACT

OBJECTIVES: With the increase of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis (RA), a primary prevention strategy is recommended. The strategy for coronary assessment screening is not clearly defined. If a reduced coronary reserve was recently brought out in RA, the prevalence of epicardial or microvascular dysfunction has not been investigated invasively yet.

MATERIALS AND METHODS: In this current cross-sectional study, we included RA patients over 50 years old treated with Biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

(bDMARD) or Target specific DMARD (tsDMARD) and no history of cardiovascular diseases and no contraindication to the scintigraphy with a Heart Score >1%. The coronary flow reserve (CFR) was assessed by myocardial perfusion imaging (MPI), with 99mTc tetrofosmin stress–rest single photon emission computer tomography (SPECT). CFR was calculated as the ratio of myocardial blood flow (MBF) at peak stress compared to that at rest. A coronary angiography with coronary physiology was performed if the global and/or regional CFR was < to 2. The presence in coronary angiography of significant coronary stenosis or myocardial bridging with systolic compression defined the dysfunction. A microvascular dysfunction was characterized by an index of microcirculatory resistance (IMR) > 25 or a left ventricular ejection fraction (LVEF) >15 mmHg in the absence of macrovascular damage. Demographics, RA outcomes and cardiovascular risk factors were recorded and compared to the alteration of coronary flow reserve. A multivariate analysis was realized with variables significantly associated with CFR alteration ($p < 0.05$).

RESULTS: Among a cohort of 129 eligible patients, 60 RA patients were included from June 1st 2020 until March 1st 2022 (mean age 65 ± 9 years, 70% women), 61% patients had reduced CFR. Fifty-four percent of RA patients with reduced CFR had microvascular dysfunction, 22% had macrovascular dysfunction. Twenty-two percent had a normal coronary circulation on coronary angiography. This CFR screening by MPI induced a cardiovascular medical treatment optimization within 74% of patients that realized the coronary angiography. In univariate analysis, reduced CFR was associated with a high RA activity measured with DAS 28-CRP (median \pm IQR: 3.45 ± 2.22 versus 2.13 ± 1.92 ; $P = 0.0059$) a shorter disease duration (median \pm IQR: 120 ± 186 versus 132 ± 120 ; $P = 0.0181$), an older age (mean \pm SD ; 66.7 ± 10.3 versus 62.3 ± 6.6 ; $p = 0.042$) and a higher body mass index (median \pm EI ; 26.5 ± 5.1 versus

23.8±7.1 kg/m²; p 0.021). In the multivariate model, reduced CFR was associated with age (OR: 1.10; 95% CI: 1.01 to 1.19; p 0.021) and DAS28-CRP (OR: 1.81; 95% CI: 1.07 to 3.07; p 0.027).

CONCLUSION: Among this RA patients over 50 years old without history of cardiovascular diseases, treated with bDMARDs and with a Heart Score>1%, the CFR was reduced in 2/3 of cases essentially linked with microvascular dysfunction. The disease activity of rheumatism disease is the most important parameter associated with CFR reduction.

Keywords: myocardial perfusion imaging, myocardial ischemia, rheumatoid arthritis, microvascular dysfunction

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease that is associated with higher cardiovascular (CV) risk than the general population (1). A previous study suggests that the incidence of myocardial infarction in RA is 272 per 100 000 patient-years, which is higher than the general population (96 per 100 000 person-years) (2). A recent 5-years follow up study showed that the incidence of acute coronary syndrome in RA is 80% higher than that in the general population, with a crude incidence ratio at 5.5 per 1000 person-years (3). The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) and the European Society of Cardiology (ESC) advised an intensive cardiovascular risk screening for each patient with RA (at least once every 5 years) (4,5).

It has been reported that the traditional risk stratification tools inadequately predict the risk in patients with RA (6). Indeed, the screening for asymptomatic atherosclerotic plaques by use of carotid ultrasound is suggested to evaluate the CV risk evaluation in patients with RA. Yet, identifying carotid artery plaque is not sufficient

for screening cardiovascular risk (7). Moreover, coronary artery calcification score calculated on computed tomography scanner to detect subclinical atherosclerosis is not sensitive enough in patients with RA (8), as much as exercise testing (9). However, mechanisms of increased CVD in RA is not fully understood. Indeed, it is unexplained by common cardiovascular risk factors (10, 11). It appears to be driven by the damaging effects of systemic inflammation on the myocardial microvasculature, and thus the concept has arisen of inflammation as a cardiovascular risk factor (12-14). Therefore, inflammatory pathways in RA may be associated with coronary microvascular dysfunction (CMD) (15-17). The term CMD, also called ischemic non obstructive coronary artery (INOCA), has been introduced to describe abnormalities in the regulation of myocardial blood flow (MBF) which are not explained by macrovascular coronary arteries diseases. Myocardial perfusion imaging (MPI) with single photon emission computed tomography (SPECT) is a non-invasive test for MBF recommended as the initial test to diagnose coronary artery disease (CAD) in symptomatic patients in whom obstructive CAD cannot be excluded by clinical assessment alone (5).

In this current cross-sectional study, we assessed the proportion of reduced coronary flow reserve on SPECT in a RA cohort, which can provide a less invasive and more accessible approach. If the SPECT was abnormal, a coronary angiography was performed to determine which microvascular or macrovascular is the origin of the myocardial flow reserve's reduction.

METHODS

Inclusion criteria

We prospectively studied 60 patients with RA treated with Biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (bDMARD), recruited between 16/06/2020 and

18/03/2022 in a comorbidities' screening cohort (**figure 1**). All patients were diagnosed by a rheumatologist. Patients were included only if they had an increased cardiovascular risk, following EULAR recommendation (18), expressed with the Heart Score > 1%. All the patients were 50 years old and older and had neither history of CVD nor symptoms of angor. Furthermore, patients with another inflammatory rheumatism (Still disease, LES, axial spondylarthritis, psoriatic rheumatism), contraindication to the scintigraphy (asthma, chronic obstructive broncho pneumopathy), and with one of the following cardiovascular events : myocardial infarction, stroke (ischaemic or haemorrhagic), transient ischemic attacks, known cardiac insufficiency, antecedent of a cardiovascular procedure (angioplasty, coronary bypass, valvular replacement, pacemaker) were excluded from the study.

Demographics and RA outcome measures

We collected sex, age, rheumatism characteristics (erosive, anti-cyclic citrullinated peptide (anti CCP) and/or anti rheumatoid factor (RF) positive, bDMARDs, tsDMARDs, conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), bDMARDs line treatment, disease duration). High-sensitivity C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) was measured at the baseline. The activity of RA was determined by a rheumatologist using the Disease Activity Score 28 index (DAS-28).

Cardiovascular risk factor and symptoms outcome measures

We assessed cardiovascular risk factors: history of CVD in a first degree relative, Low Density Lipoprotein (LDL), smoking, high blood pressure, Body Mass Index (BMI), diabetes, peripheral arterial obstructive disease. The symptoms of New York Heart Association (NYHA) dyspnoea > 1 (slight dyspnoea during physical activity) or atypical thoracic pain were assessed.

Myocardial perfusion imaging outcome measures

We first assessed non-invasively in all patients the proportion of reduced CFR measured, using MPI with ^{99m}Tc tetrofosmin stress–rest SPECT. In order to this, MBF (mL/min/g of tissue) at rest and during pharmacologically induced hyperaemia (intravenous injection of dipyridamole persantine increasing the adenosine rate) was quantified, as recommended by ESC (134). The CFR was calculated as hyperaemic MBF divided by resting MBF, values inferior to 2.0 were considered abnormal (19). MPI was assessed using 17 segment polar map and with a scale of 0 to 5 scoring. Blood pressure and 12-lead electrocardiogram (ECG) were recorded at baseline and every minute during adenosine infusion. The ECG was read by a cardiologist.

Macrovascular dysfunction assessment

Macrovascular dysfunction was evaluated invasively using coronarography. A significant epicardial stenosis $> 70\%$ or a fractional flow reserve (FFR) < 0.8 (measured if epicardial stenosis is between 30 to 70%) were considered as a dysfunction.

Another macrovascular lesion is characterised by myocardial bridging with systolic compression (only when associated with reduced CFR using MPI). These dysfunctions require cardiovascular treatment

Microvascular dysfunction assessment

If the global or regional CFR, measured during MPI, was altered, a coronary angiography and a transthoracic echocardiography were performed, in the Cardiology Hospital Day Unit. If there were no macrovascular dysfunction, then a left ventricular end-diastolic pressure (LVED) measurement was estimated. If this measure was normal (<15 mmHg), a microvascular exploration with an index of microcirculatory resistance (IMR) based on combined measurements of distal coronary pressure and thermodilution-derived mean transit time was performed. In normal coronary arteries, IMR values superior to 25 correlates with significant microvascular resistance (20). A

transthoracic echocardiography was performed to exclude other diagnoses. Afterwards, in consideration of coronary angiography's results, the patient's preventive cardiovascular treatment could be modified, or an endovascular procedure (stent or coronary bypass) could be performed.

Statistical analysis

Continuous normally distributed variables are expressed as mean and standard deviation (SD), compared with Student's two-tailed unpaired t-test or one-way ANOVA as appropriate. Continuous non-normally distributed data are expressed as median and interquartile (ICQ) range and analysed by Mann–Whitney U test or Kruskal-Wallis test as appropriate. The Anderson and the Shapiro test was used to check normal distribution. A Welch's correction is used if necessary. Results are presented as number of patients and percentages for categorical data and analysed using Chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. Multivariable models were constructed by including any variable associated with MFR at $P < 0.05$ in univariate models. A two-sided P-value of 0.05 was considered to indicate statistical significance. Missing data (six patients did not undergo the coronary angiography and two ECG was missing) were excluded of the analysis. Their characteristics were not significantly different from population with reduced CFR. All statistical analyses were performed with GraphPad Prism 9.0.0.

RESULTS

RA Patients

A total of 129 RA patients was assessed for eligibility. Fifty-six patients were excluded from the analyses because of scintigraphy contraindication, pre-existing cardiovascular disease, or language barrier. Thus, the RA study population consisted

of 60 subjects with complete data for CFR as represented on the **Figure 1**. The characteristics of the participants are summarized in (**Table 1**).

Association of RA patient baseline with CFR

Sixty-one percent of RA patients had reduced CFR. All patients had normal left ventricular ejection fraction (LVEF) on MPI. In univariate analysis, conventional cardiovascular risk factors as a higher body mass index, and an older age were associated with reduced CFR. RA characteristics significantly associated with reduced CFR were a higher disease activity (DAS 28-CRP) or a shorter disease duration, and a higher BMI. The different treatment or the ECG abnormalities was not associated with CFR, as well as some cardiovascular risk factor (diabetes mellitus, dyslipidaemia, current smoker, cardiac heredity) (**Table 2**). In the multivariate model, reduced CFR was associated with older age (OR: 1.10; 95% CI: 1.01 to 1.19; p 0.021) and higher DAS28-CRP (OR: 1.81; 95% CI: 1.07 to 3.07; p 0.027).

Microvascular dysfunction assessment on coronary angiography

We next invasively evaluated using coronary angiography whether microvascular, macrovascular dysfunction were the origin of the myocardial perfusion alteration. Seventeen (55%) RA patients had microvascular dysfunction. Seven (22%) patients had macrovascular dysfunction. Among them, one patient had myocardial bridging with significant systolic compression, four patients with significant coronary stenosis and two with both. Seven (22%) patients had a normal coronary circulation. None of the baseline characteristics was significant excepted of the BMI and ESR, a high BMI or a high ESR was associated with more microvascular dysfunction (**Table 3**). Every patient had preserved left ventricular ejection fraction on ultrasonography. The cardiovascular treatment was eventually modified by cardiologists in twenty-three

patients who undergo the coronarography (74%). One coronary bypass was performed, and none of the patients was treated with angioplasty.

Safety

There were some side effects during coronarography in three patients. Indeed, one patient had a benign radial spasm treated with calcic inhibitors, another one had a bleeding on radial artery, and it was necessary to keep the patient on hospital one day more. Finally, a patient complained about the adenosine injection, which was too painful, and could not undergo the coronarography. In that case, on cardiac MRI was realised and objectified a hypertensive cardiomyopathy with atrial fibrillation and lateral embolus and a treatment was introduced.

DISCUSSION

These findings suggest the potential role of MPI with SPECT to identify excess CV risk among patients with RA with moderate to high cardiovascular risk. In particular, at the best of our knowledge this is one of the biggest studies which demonstrated an impaired CFR in RA patients at MPI, mostly driven by microvascular dysfunction at the coronary angiography. Reduced CFR in the absence of flow-limiting CAD, is believed to reflect dysfunction in the myocardial microvasculature (21, 22).

Our findings are in line with previous studies. Indeed, *Amigues al.* showed that reduced MFR was observed in a third of RA patients without clinical cardiovascular disease and was associated with a measure of inflammation and with higher left ventricle mass and volumes (23). Another study demonstrated in a retrospective study that CMD was present in 47% of 74 RA subjects (24). A meta-analysis of twenty literature studies showed that, compared to controls, RA patients have a significantly

lower flow-mediated (median: -2.16%; 95% confidence interval: -3.33, -0.98; P=0.0003) assessing endothelial dysfunction (25).

In this study, inflammation based on CRP was not associated with myocardial perfusion alteration. Indeed, CRP was recorded at the baseline and cannot reflect the chronic inflammation. The mean CRP values on the previous months would be more appropriated. Disease duration was shorter in patients with CFR reduction, not confirmed in multivariate analysis. These patients with short disease duration just began the bDMARDs therapy. In some studies, RA patients treated with anti-TNF α and bDMARDs had a lower incidence of myocardial infarction and a lower all cause and cardiovascular mortality, underlying the benefice of long term bDMARDs therapy on cardiovascular disease (26, 27).

One of the strengths of our study is the assessment of microvascular dysfunction with invasive coronary reactivity testing, when necessary, which is the gold standard test. Indeed, most of the time, the cardiology imagining (cardiac magnetic resonance or nuclear imaging techniques) is used alone to detect microvascular dysfunction (15, 16, 24, 28).

In literature, few studies showed that impaired coronary flow reserve is associated with worse cardiovascular outcomes and all-cause mortality (7, 29, 30), with a 2.5% annual major adverse event rate that includes death, nonfatal MI, nonfatal stroke and congestive heart failure (31). This underlines the importance of cardiovascular screening among RA patient with the objective to begin the treatment that can improve survival despite the unclear therapeutic strategy (32).

The mechanisms through which measurements of abnormal myocardial flow reserve are associated with adverse outcomes cannot be determined from this study. It is possible that high serum levels of proinflammatory cytokines including interferon

alfa, tumour necrosis factor and IL-6 may perturb endothelial function and vascular health, resulting in accelerated atherosclerosis and coronary microvascular dysfunction (23, 24). The link between specific immune dysregulation pathways and coronary vascular dysfunction is currently under investigation (e.g., Lipids, Inflammation, and CV Risk in RA; LiiRA [NCT02714881]).

Our study has some limitations. Limitations include the lack of a control sample, not performed because of the study's design and the risk of radiation. However, this study was realised to understand how MPI may be used as an exam for further cardiovascular risk stratification among RA patients. In addition, it is a relatively small sample size, and consequently the power could be insufficient. However, it is one of the largest studies performed with CFR evaluation on SEPCT and coronary angiography data among RA patients. One limitation of our study is the use of SPECT instead of positron emission tomography (PET) which is the reference. MPI using PET is superior to SPECT imaging for the detection of stable coronary artery disease in terms of image quality, interpretative certainty, and diagnostic accuracy. However, SPECT scanners and imaging radiotracers are more widely available and less expensive than PET scanners and positron-emitting radiotracers. In particular, good agreement has been reported between CFR estimated by SPECT imaging with Tc-99m-labeled tracers and PET or intracoronary Doppler results (33). However, this method underestimates CFR, particularly at high flow rates (34). Vasodilator stress SPECT has a good sensitivity around 90–91% and a specificity of 75–84% for the diagnosis of CAD (35). New SPECT cameras reduce radiation and/or acquisition time significantly (36). Moreover, the patients with abnormal SPECT imaging undergo coronary angiography in our study, which is the reference to assess CAD and CMD. Finally, patients underwent coronary angiography only if the SPECT was abnormal, thus this population

has more serious lesions. The sensitivity and specificity of MPI could not be calculated due to the contraindication to perform an angiography in healthy patients with normal perfusion imaging.

CONCLUSION

Among this RA patients over 50 years old without history of cardiovascular diseases, treated with bDMARDs and with a Heart Score >1%, the CFR was reduced in 2/3 of cases essentially linked with microvascular dysfunction. The high activity of rheumatism disease seems an important criterion to encourage this screening for a better management of preventive therapeutic.

Nevertheless, the impact of preventive treatment on cardiovascular morbidity decrease is unclear. Future studies would be essential with a longitudinal approach studying the cardiovascular and adverse events after treatment. Multicentre studies and uniform guidelines for assessing coronary vascular dysfunction are encouraged.

ANNEXE

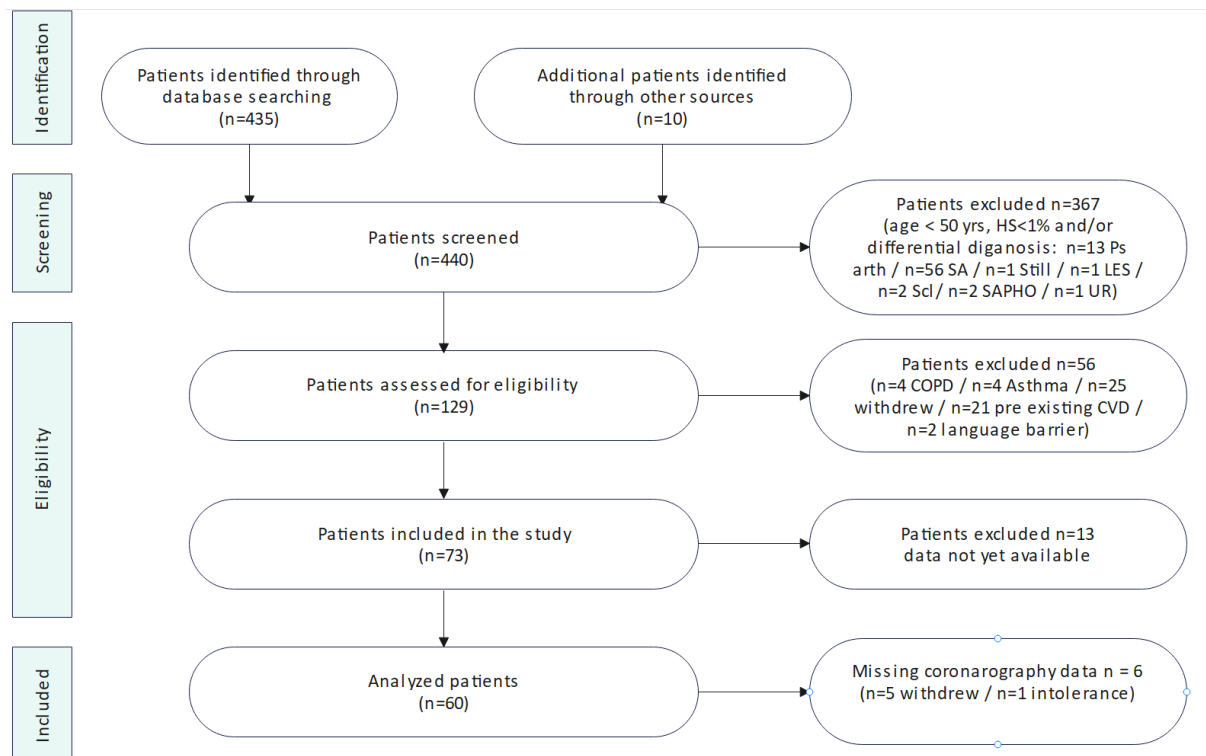


Figure 1. Flowchart

BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; DAS, disease activity score; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HS, Heart Score; LES, Lupus erythematosus systemic; Ps arth, Psoriasis arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SA, Spondylarthritis; SAPHO, Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome; Scl, systemic scleroderma; UR, undetermined rheumatism; Yrs, years old

	Rheumatoid arthritis (n=60)
Demographic	
Mean (SD) age, y	65 (9.0)
Gender, female n (%)	42 (70.0)
RA characteristics	
RF and/or anti-CCP, n (%)	51 (85.0)
Median (ICQ) disease duration, months	156.0 (115.0)
Median (ICQ) DAS28-CRP, units	2.8 (1.9)
Median (ICQ) CRP, mg/L	2.1 (4.8)
Median ESR (ICQ), mm/h	7.0 (13.5)
Cardiovascular risk factor	
Median (ICQ) BMI, kg/m ²	26.2 (5.4)
Current smoker, n (%)	9 (15.0)
Hypertension, n (%)	25 (41.7)
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (8.3)
Dyslipidaemia, n (%)	14 (23.3)
Cardiac Heredity, n (%)	8 (13.3)
Symptoms	
Dyspnoea NYHA>1, n (%)	10 (17.7)
Atypical thoracic pain, n (%)	3 (5.0)

Current treatment (yes vs no)	
TNF inhibitors, n (%)	17 (28.3)
Methotrexate, n (%)	31 (52.7)
Prednisone, n (%)	12 (20.0)

Table 1. Demographics, cardiac risk factors, RA characteristics, symptoms, and current treatments of the study cohort

bDMARDs, biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; BMI, body mass index; CCP, cyclic citrullinated protein antibody; CRP, C-reactive protein; DAS, disease activity score; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; ICQ, interquartile; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; SD, standard deviation; TNF, tumour necrosis factor

	CFR<2 N=37 (61,67%)	CFR≥2 N=23 (38,34%)	P value
Demographic			
Mean (SD) age, y	66.7 (10.3)	62.3 (6.6)	0.042
Gender, female n (%)	26 (70.2)	16 (69.5)	0.953
RA characteristics			
RF and/or anti-CCP, n (%)	30 (81.1)	21 (91.3)	0.281
Median (ICQ) disease duration, months	120.0 (186.0)	132.0 (120.0)	0.018
Median (ICQ) DAS28-CRP, units	3.4 (2.2)	2.1 (1.9)	0.005
Median (ICQ) CRP, mg/L	2.8 (9.6)	1.6 (2.4)	0.160
Median ESR (ICQ), mm/h	8.0 (14.0)	5.5 (11.0)	0.063
Cardiovascular risk factor			
Median (ICQ) BMI, kg/m²	26.5 (5.1)	23.8 (7.1)	0.021
Current smoker, n (%)	8 (21.6)	1 (4.3)	0.068
Hypertension, n (%)	17 (45.9)	8 (34.8)	0.394
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (18.5)	0 (0.0)	0.054
Dyslipidaemia, n (%)	9 (24.3)	5 (21.7)	0.818
Cardiac Heredity, n (%)	6 (8.7)	2 (22.2)	0.026
Symptoms			
Dyspnoea NYHA>1, n (%)	9 (24.3)	1 (4.3)	0.073
Atypical thoracic pain, n (%)	3 (8.0)	0 (0.0)	0.279
Current treatment (yes vs no)			
TNF inhibitors, n (%)	11 (29.7)	6 (26.1)	0.761
Methotrexate, n (%)	18 (48.6)	13 (41.9)	0.553
Prednisone, n (%)	10 (27.0)	2 (9.7)	0.084
ECG			
ECG abnormalities, n (%)	18 (50)	12 (54)	0.737
Repolarisation abnormality, n (%)	12 (33.3)	5 (22.7)	0.389

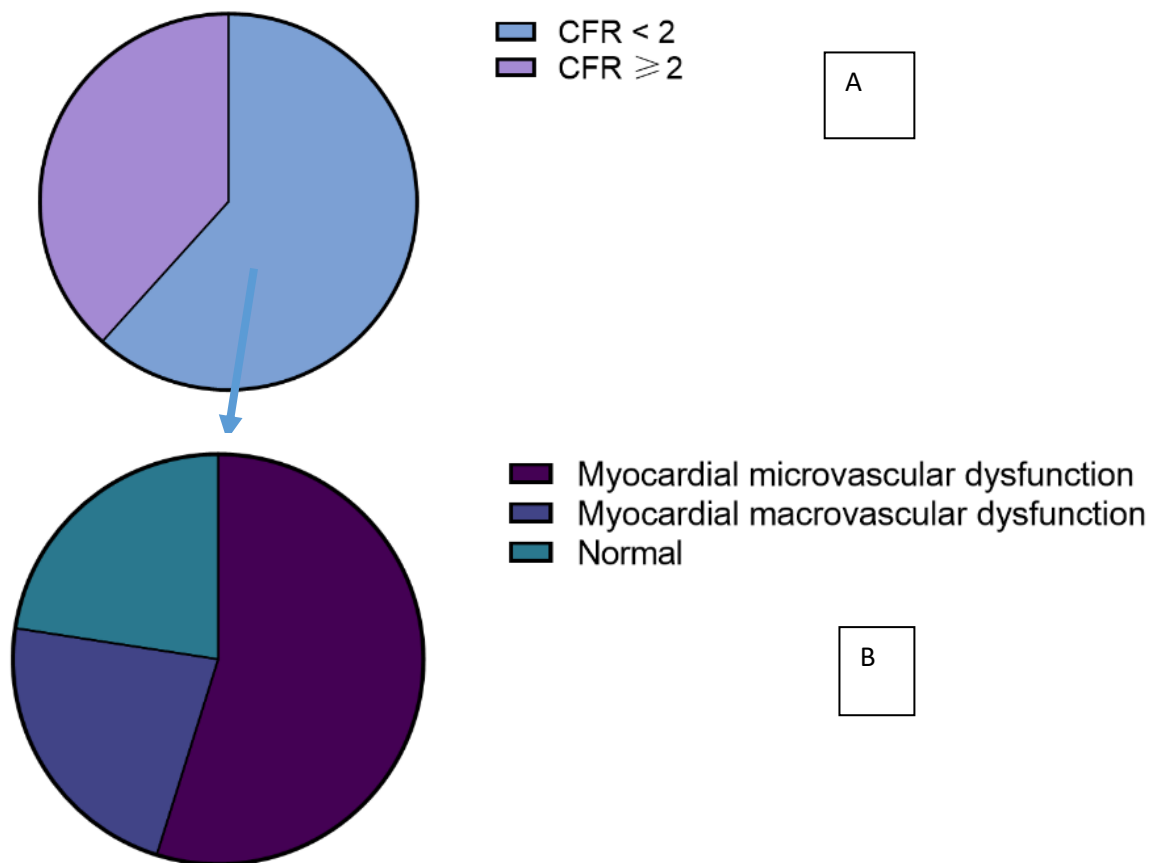
Table 2. Baseline demographic, cardiac risk factors, RA characteristics, symptoms, current treatment, and ECG according to CFR measured with MPI, univariate analysis

bDMARDs, biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; BMI, body mass index; CCP, cyclic citrullinated protein antibody; CFR, coronary flow reserve; CRP, C-reactive protein; DAS, disease activity score; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; ECG, electrocardiogram; ICQ, interquartile; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; SD, standard deviation; TNF, tumour necrosis factor

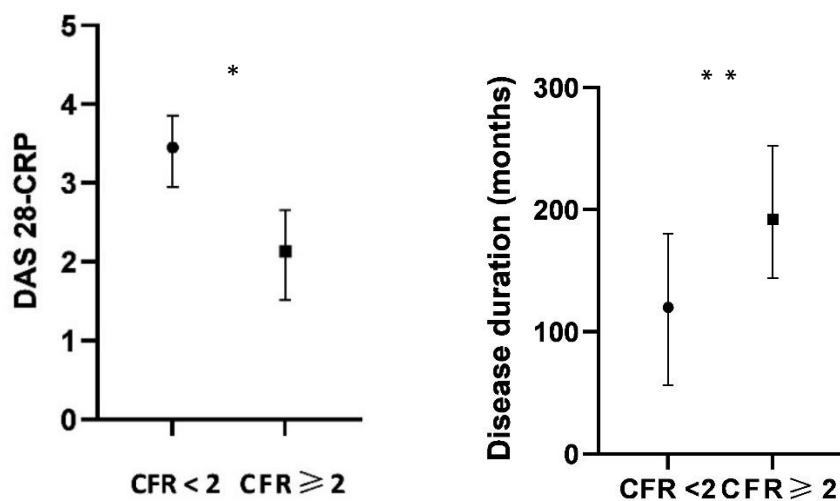
	Myocardial microvascular dysfunction N=17 (54,8%)	Myocardial macrovascular dysfunction N=7 (22,5%)	Normal N=7 (22,5%)	P value*
Demographic				
Mean (SD) age, y	68.5 (10.4)	69.4 (12.6)	62.4 (9.3)	0.397
Gender, female n (%)	12 (70.6)	4 (57.1)	6 (85.7)	0.499
RA characteristics				
RF or anti-CCP, n (%)	13 (76.5)	6 (85.3)	9 (71.6)	1.000
Median (ICQ) disease duration, months	72.0 (150.0)	120.0 (264.0)	168.0 (204.0)	0.400
Mean (SD) DAS28-CRP, units	3.2 (1.4)	4.2 (1.6)	2.6 (1.7)	0.466
Median (ICQ) CRP, mg/L	3.2 (14.0)	6.6 (12.4)	1.1 (2.2)	0.184
Median (ICQ) ESR, mm/h	8.0 (12.0)	19.5 (44.7)	4.5 (2.5)	p 0.025
Cardiovascular risk factor				
Median (ICQ) BMI, kg/m²	28.6 (4.0)	24.6 (3.6)	25.5 (5.7)	0.004
Current smoker, n (%)	4 (23.5)	2 (28.6)	1 (14.3)	1.000
Hypertension, n (%)	7 (41.2)	5 (71.4)	2 (28.6)	0.306
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (11.2)	1 (14.7)	1 (14.7)	1.000
Dyslipidaemia, n (%)	5 (29.4)	1 (14.3)	3 (42.6)	0.515
Cardiac Heredity, n (%)	4 (23.5)	1 (14.3)	0 (0.0)	0.560
Current treatment (yes vs no)				
TNF inhibitors, n (%)	7 (41.2)	2 (28.6)	1 (14.3)	0.887
Methotrexate, n (%)	9 (52.9)	4 (57.1)	4 (57.1)	1.000
Prednisone, n (%)	4 (23.5)	3 (42.8)	1 (14.3)	0.532
ECG				
ECG abnormality, n (%)	8 (47.0)	6 (85.7)	2 (28.6)	0.130
Repolarisation abnormality, n (%)	5 (29.6)	4 (57.8)	2 (28.4)	0.477
ETT				
Valvopathy, n (%)	7 (41.1)	1 (20.0)	2 (28.6)	0.661
Dilated left atrium, n (%)	5 (29.4)	1 (20.0)	1 (14.3)	0.846
Hypertrophic left ventricle, n (%)	4 (23.5)	0 (0.0)	1 (14.3)	0.808
Mean (SD) E/e', ratio	8.1 (3.1)	8.4 (2.9)	7.9 (2.8)	0.966
Mean (SD) E/A, ratio	0.9 (0.3)	0.9 (0.3)	0.8 (0.2)	0.636
Diastolic dysfunction, n (%)	2 (29.4)	1 (20.0)	1 (14.3)	0.981

Table 3. Baseline demographic, cardiac risk factors, RA characteristics, current treatment, ECG, and echocardiography according to coronary angiography impairments

bDMARDs, biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug; BMI, body mass index; CCP, cyclic citrullinated protein antibody; CFR, coronary flow reserve; CRP, C-reactive protein; DAS, disease activity score; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; ECG, electrocardiogram; ICQ, interquartile; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor; SD, standard deviation; TNF, tumour necrosis factor



Supplementary data 1. Proportion of CFR reduction assessed with MPI (A) and characterisation of coronary disorder with coronary angiography among those with CFR reduction (B) in RA



Supplementary data 2. Associations of coronary flow reserve (CFR) with DAS-28, in rheumatoid arthritis (RA) participants
 *p value<0.05 **p value<0.01

REFERENCES

1. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Darvalics B, Olesen KKW, Bøtker HE, et al. Cardiovascular risk and mortality in rheumatoid arthritis compared with diabetes mellitus and the general population. *Rheumatology*. 2021 Mar 1;60(3):1400–9.
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1303–7.
3. Delcoigne B, Ljung L, Provan SA, Glintborg B, Hetland ML, Grøn KL, et al. Short-term, intermediate-term and long-term risks of acute coronary syndrome in cohorts of patients with RA starting biologic DMARDs: results from four Nordic countries. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar 22;annrheumdis-2021-221996.
4. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M de, Eijk-Hustings Y van, 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*. 2016 Jun 1;75(6):965–73.
5. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, and al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. 2019;
6. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):719–21.
7. Svanteson M, Rollefstad S, Kløw NE, Hisdal J, Ikdahl E, Semb AG, et al. Associations between coronary and carotid artery atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *RMD Open*. 2017;3(2).
8. Corrales A, Parra JA, González-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1764–70.
9. Lopez DM, Divakaran S, Gupta A, Bajaj NS, Osborne MT, Zhou W, et al. Role of Exercise Treadmill Testing in the Assessment of Coronary Microvascular Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Feb;15(2):312–21.
10. Peters MJL, Halm VP van, 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 Care Res*. 2009;61(11):1571–9.
11. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737–45.
12. Willerson James T., Ridker Paul M. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 2004;109(21_suppl_1):II–2.
13. Sakr SA, Abbas TM, Amer MZ, Dawood EM, El-Shahat N, Abdel Aal IA, et al. Microvascular Angina. The Possible Role of Inflammation, Uric Acid, and Endothelial Dysfunction. *Int Heart J*. 2009;50(4):407–19.
14. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJF. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(12):1780–4.

15. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30(15):1837–43.
16. Faccini A, Kaski JC, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1799–806.
17. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis.* 2012 Oct;224(2):309–17.
18. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan 1;76(1):17–28.
19. Pelletier-Galarneau M, Dilsizian V. Microvascular Angina Diagnosed by Absolute PET Myocardial Blood Flow Quantification. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(2):9.
20. Fearon William F., Kobayashi Yuhei. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 Dec 1;10(12):e005361.
21. Waller AH, Blankstein R, Kwong RY, Di Carli MF. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by positron emission tomography, cardiac magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Curr Cardiol Rep.* 2014 May;16(5):483.
22. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved Cardiac Risk Assessment with Non-Invasive measures of Coronary flow reserve. *Circulation.* 2011 Nov 15;124(20):2215–24.
23. Amigues I, Russo C, Giles JT, Tugcu A, Weinberg R, Bokhari S, et al. Myocardial Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Quantitation by ¹³N-Ammonia Positron Emission Tomography (PET) /Computed Tomography (CT) PET/CT. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):e007495.
24. Weber B, Weisenfeld D, Seyok T, Huang S, Massarotti E, Barrett L, et al. Relationship Between Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Inflammation, and Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jun 3:e025467.
25. Minno MNDD, Ambrosino P, Lupoli R, Minno AD, Tasso M, Peluso R, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):835–42.
26. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2905–12.
27. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2020 Mar 1;59(3):505–12.
28. Fotopoulos A, Papadimitropoulos K, Papadopoulos A, Lakkas L, Spiliotopoulou M, Kotrotsios TD, et al. Myocardial ischemia in female patients with rheumatoid arthritis assessed with single photon emission tomography-myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Rev.* 2019;22(1):8–13.
29. Weber BN, Stevens E, Perez-Chada LM, Brown JM, Divakaran S, Bay C, et al. Impaired Coronary Vasodilator Reserve and Adverse Prognosis in Patients With

- Systemic Inflammatory Disorders. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Nov;14(11):2212–20.
30. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018 Mar 1;254:1–9.
 31. Kothawade K, Merz CNB. Microvascular Coronary Dysfunction in Women- Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36(8):291–318.
 32. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque J. Coronary Microvascular Dysfunction and Microvascular Angina: A Systematic Review of Therapies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):210–20.
 33. Storto G, Cirillo P, Vicario MLE, Pellegrino T, Sorrentino AR, Petretta M, et al. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2004 Dec;11(6):682–8.
 34. Petretta M, Storto G, Pellegrino T, Bonaduce D, Cuocolo A. Quantitative Assessment of Myocardial Blood Flow with SPECT. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 May 1;57(6):607–14.
 35. Montalescot, Gilles, Sechtem, Udo, Achenbach, Stephan, Andreotti, Felicita, Arden, Chris, and al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease | *European Heart Journal* | Oxford Academic. 2013;
 36. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2012 Dec;53(12):1897–903.

PARTIE III: DISCUSSION

Ainsi un dépistage par scintigraphie myocardique pourrait être envisagé chez les patients atteints de PR avec risque cardiovasculaire modéré à élevé (âge >50 ans, Heart Score >1%). En effet, au vu de l'atteinte microvasculaire coronaire prédominante dans cette étude, il est essentiel de réaliser un examen pouvant dépister cette atteinte. Or, une diminution de la RPM reflète une dysfonction de la micro-vascularisation en l'absence de maladie obstructive coronaire (135,136).

Dans cette étude, l'inflammation basée sur la mesure de la CRP n'était pas associée à une altération de la RPM. En effet, la CRP était définie à l'inclusion et ne reflétait donc pas l'état inflammatoire des derniers mois.

La durée de la maladie était par ailleurs plus courte chez les patients ayant une altération de la RPM. Cela n'a pas été confirmée en analyse multivariée. Ces patients venaient de débiter leur traitement par bDMARD, contrairement aux patients ayant une durée de la maladie plus importante qui ont reçu ce traitement plus longtemps. Or, il existe probablement un bénéfice de la prise de bDMARDs au long terme sur les maladies cardiovasculaires. Dans quelques études, il a été démontré que les patients traités par anti-TNF α et autres bDMARDs avaient une incidence plus faible d'IDM et une plus faible mortalité cardiovasculaire (137,138). Des traitements utilisés dans les RIC ou rhumatismes micro cristallins ont d'ailleurs été étudiés dans certaines pathologies cardiovasculaires. Ainsi, il a été montré que la prise journalière de 0.5 mg de colchicine diminuaient le risque d'évènement cardiovasculaire chez les patients atteints d'angors stables ou ayant subi un IDM récent (139,140). Les bDMARDs réduisent le risque cardiovasculaire, et diminuent la formation de plaques d'athérome selon une étude récente (141). De plus, une étude concernant la sécurité d'utilisation du RITUXIMAB lors de STEMI s'est avérée rassurante. Elle met en avant le potentiel effet thérapeutique que pourrait apporter ce traitement dans cette pathologie (142).

Un des avantages de cette étude est la caractérisation de l'atteinte coronaire en coronarographie en cas d'altération de la RPM. Cet examen est le gold standard. En effet, la plupart du temps les tests non invasifs sont utilisés seuls (103,143).

Les mécanismes pouvant expliquer la prévalence importante d'atteinte de la RPM chez les patients atteints de PR ne sont pas étudiés ici. Une des hypothèses est la concentration sanguine élevée de cytokines pro inflammatoires incluant l'interféron alfa, le facteur de nécrose tumorale et l'IL-6. Celle-ci pourrait perturber la fonction endothéliale et vasculaire induisant une athérosclérose accélérée et une dysfonction microvasculaire (97,103).

Cette étude a plusieurs limites. Le nombre de patients inclus est minime, pouvant induire une puissance insuffisante. Cependant, à notre connaissance, il s'agit d'une des études ayant le plus grand nombre de patients en ce qui concerne l'évaluation de la RPM chez les patients atteints de PR avec caractérisation de cette atteinte en coronarographie. De plus, comme recommandé par l'EULAR, le Heart Score a été utilisé pour le recrutement des patients. Il est à noter que ce score est validé chez les patients de 40 à 65 ans. Or, malgré le fait que, dans cette étude, ce score ait été calculé chez des patients dépassant cette limite d'âge, il reflète malgré tout le risque cardiovasculaire (66). Une autre limite de cette étude est la réalisation de scintigraphie myocardique plutôt que la tomoscintigraphie par émission de positons (TEP), considéré comme la référence pour évaluer l'angor stable en termes de qualité d'image et d'interprétation. A noter également que la scintigraphie myocardique de stress sous-estime la RPM (120). Cependant, la scintigraphie myocardique est plus facile d'accès et possède un coût moindre que les TEP. De plus, une bonne corrélation pour la mesure de la RPM a été démontré entre les scintigraphies myocardiques et les TEP (144). Les scintigraphies myocardiques de stress avec caméras à semi-conducteur développées récemment permettent également de bénéficier d'un temps d'acquisition et d'une irradiation moins importante (145). Enfin, il existe un biais de sélection. Les patients ayant effectué la coronarographie avaient une scintigraphie anormale, expliquant la proportion importante d'anomalies dans cette sous population. Cependant la coronarographie ne pourrait pas être effectué chez les sujets ayant une scintigraphie normale, cette procédure étant trop invasive et exposant à un risque d'irradiation.

Il faut noter qu'une autre explication à la surmortalité cardiovasculaire dans les RIC en en cours d'études : « l'hématopoïèse clonale ». Ce concept émergent décrit

l'identification, chez des individus sans maladie hématologique, d'une ou plusieurs mutations somatiques dans les cellules hématopoïétiques. Ces mutations sont détectées dans le sang périphérique grâce aux techniques de séquençage à haut débit. Il a ainsi été étudié la présence de celle-ci dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Une augmentation de la fréquence de cette hématopoïèse clonale a été constatée dans le lupus sans augmentation des évènements cardiovasculaire associée. En ce qui concerne la PR, il n'a pas été mise en évidence d'augmentation de la fréquence de cette hématopoïèse clonale. Des études complémentaires sur une cohorte plus importante sont nécessaires (146,147).

Cette étude ouvre plusieurs perspectives de recherche. Tout d'abord, le dépistage par RPM en scintigraphie a permis une optimisation du traitement médicamenteux cardiovasculaire chez 74% des patients ayant effectués la coronarographie. Ainsi, une étude à plus long terme sur la survenue d'évènement cardiovasculaire chez ces patients est souhaitable afin de déterminer l'impact de cette prise en charge sur leur survie. De plus, l'augmentation du risque cardiovasculaire n'est pas propre à la polyarthrite rhumatoïde et est présente dans tous les RIC (148). Il a ainsi été montré une prévalence de 44% d'atteinte de la RPM en l'absence d'atteinte coronarienne chez des patients atteints de lupus présentant des douleurs angineuses. Cette RPM était calculé en imagerie par résonance magnétique de stress myocardique (149). Il a également été mise en évidence une atteinte microvasculaire chez des patients atteints de SA en ETT de stress (150) et en scintigraphie de perfusion myocardique (151). A noter également que la présence d'une dysfonction microvasculaire coronaire chez les patients atteints de psoriasis en ETT de stress. Cette atteinte est associée à la présence de rhumatisme psoriasique (152). Il serait donc intéressant d'étudier l'intérêt d'un dépistage cardiovasculaire par


scintigraphie myocardique chez les patients atteints de SA, lupus, rhumatisme psoriasique ou autres rhumatisme inflammatoire. Enfin, une comparaison de la proportion d'atteinte microvasculaire en coronarographie de la PR avec celle des patients diabétiques pourrait s'avérer intéressante. En effet, il a été démontré lors d'une étude de cohorte rétrospective récente que la prévalence d'atteinte microvasculaire en TEP était similaire chez 73 patients atteints de PR et chez 441 atteints de diabète ($P = 0.2$) (49). La comparaison de cette prévalence en coronarographie, qui est l'examen de référence, pourrait s'avérer utile.

CONCLUSION

Chez ces patients atteints de PR de plus de 50 ans sans antécédent CV, traités par biothérapie et avec Heart Score > 1%, l'altération de la RPM en scintigraphie de perfusion myocardique est mise en évidence dans 2/3 des cas et est préférentiellement en lien avec une atteinte micro vasculaire. L'activité élevée de la maladie rhumatismale semble être un critère devant inciter à réaliser ce dépistage pour une prise en charge thérapeutique préventive adaptée.

ANNEXES

Annexe 1 : Calcul du Heart Score (153)

Personal details 

Birth date *
 /
(month / year)

Sex *
 Male Female

Systolic blood pressure: *
mmHg

Total Cholesterol: *
 mmol/L mg/dl

HDL-Cholesterol *
mmol/L

LDL-Cholesterol
mmol/L

Current Smoker: *
 Yes No

Annexe 2 : Critères thérapeutiques de réponse à un traitement dans la PR selon l'American College of Rheumatology (ACR) (41)

Diminution durant l'étude d'au moins 20% du :

- 1) Nombre d'articulations douloureuses ET
- 2) Nombre d'articulations tuméfiées ET
- 3) Au moins 3 des 5 paramètres suivants :
 - A/ la douleur (EVA)
 - B/ l'impact fonctionnel (HAQ...)
 - C/ l'appréciation globale du patient (EVA, Echelle de Lickert...)
 - D/ l'appréciation globale du médecin (EVA, Echelle de Lickert...)
 - E/ le syndrome inflammatoire biologique

Annexe 5 : Indice fonctionnel : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Selon *rhumato.info*

A chaque question est allouée la note suivante : 0 = sans aucune difficulté, 1 = avec quelque difficulté, 2 = avec beaucoup de difficulté, 3 = incapable de le faire. Le score final est exprimé entre 0 et 3.

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

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
-				
Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
-				
Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
-				
vous lever d'une chaise				
-				
vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
-				
couper votre viande				
-				
porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
-				
ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
-				
marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
-				
monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
-				
vous laver et vous sécher entièrement ?				
-				
prendre un bain ?				
-				
vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
-				
prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
-				
vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
-				
ouvrir une porte de voiture ?				
-				
dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
-				
ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
-				
faire vos courses ?				
-				
monter et descendre de voiture ?				
-				
faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Annexe 6 : Probabilité clinique prétest (%) chez des patients ayant un angor, typique ou atypique, ou des douleurs non angineuses. Selon ESC 2013

Âge (ans)	Angor typique		Angor atypique		Douleurs non angineuses	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
≥ 80	93	76	78	47	65	32

RÉFÉRENCES

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* janv 2008;58(1):15-25.
2. AJ L. La première description de la polyarthrite rhumatoïde. Texte intégral de la thèse de médecine soutenue en 1800. *Revue du Rhumatisme.* 1 mars 2001;68.
3. ACE. Art, histoire et arthrite. *JointHealth™ mensuel* [En ligne]. 2012 [cité le 21 sept 2022]; Disponible: <https://jointhealth.org/programs-jhmonthly-view.cfm?id=128&locale=fr-CA>
4. Boonen A, Rest J van de, Dequeker J, Linden S van der. How Renoir coped with rheumatoid arthritis. *BMJ. British Medical Journal Publishing Group;* 20 déc 1997;315(7123):1704-8.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* sept 2010;62(9):2569-81.
6. Knevel R, Lukas C, van der Heijde D, Rincheval N, Combe B, van der Helm-van Mil AHM. Defining erosive disease typical of RA in the light of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis; results of the data driven phase. *Ann Rheum Dis.* avr 2013;72(4):590-5.
7. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis.* avr 2013;72(4):479-81.
8. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine (Baltimore).* mars 1990;69(2):81-91.
9. McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol.* févr 1994;33(2):118-22.
10. Champion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore).* mars 1990;69(2):69-80.
11. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* janv 2007;66(1):34-45.
12. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):948-59.
13. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2010;69(6):1004-9.

14. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 9 mars 2010;69(4):631-7.
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* juin 2020;79(6):685-99.
16. Nagy G, Roodenrijs NM, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2021;80(1):31-5.
17. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2022;81(1):20-33.
18. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1427-30.
19. Y A, Pv V, Aa D. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism [En ligne]. Semin Arthritis Rheum;* déc 2006 [cité le 28 juin 2022];36(3). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045630/>
20. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2006;1069:212-22.
21. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2007;21(1):27-42.
22. Guillemin F, Briançon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(5):264-8.
23. Ollier WE, MacGregor A. Genetic epidemiology of rheumatoid disease. *Br Med Bull.* avr 1995;51(2):267-85.
24. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford).* avr 2008;47(4):399-402.
25. S H, Gp G, Xj Z, L S, Wj P, Hf W, et al. PADI4 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Modern rheumatology [En ligne]. Mod Rheumatol;* janv 2013 [cité le 21 sept 2022];23(1). Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552437/>
26. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol.* 15 juill 2003;171(2):538-41.
27. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:651-75.
28. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* oct 2008;58(10):3009-19.
29. Ospelt C, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Synovial activation in rheumatoid arthritis. *Front Biosci.* 1 sept 2004;9:2323-34.
30. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2009;21(3):279-83.

31. Morel J. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie médico-chirurgicale-Appareil locomoteur. 2014;14-220-A-15: 1-10.
32. Noss EH, Brenner MB. The role and therapeutic implications of fibroblast-like synoviocytes in inflammation and cartilage erosion in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* juin 2008;223:252-70.
33. Andersson AK, Li C, Brennan FM. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):204.
34. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov.* juin 2003;2(6):473-88.
35. Mauri C, Ehrenstein MR. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. B cells. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):205.
36. Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2007;19(3):284-8.
37. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, Douglas SH, Burgoyne CH, Greenstein AS, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford).* oct 2006;45(10):1210-7.
38. Manji HK, Potter WZ, Lenox RH. Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry.* juill 1995;52(7):531-43.
39. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2012;8(11):656-64.
40. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* janv 1996;39(1):34-40.
41. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* juin 1995;38(6):727-35.
42. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis.* juill 2012;71(7):1190-6.
43. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme.* 1 janv 2019;86(1):8-24.
44. Guillemin F, Suurmeijer T, Krol B, Bombardier C, Briançon S, Doeglas D, et al. Functional disability in early rheumatoid arthritis: description and risk factors. *J Rheumatol.* juin 1994;21(6):1051-5.
45. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* BMJ Publishing Group Ltd; 1 mars 2014;73(3):510-5.
46. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):3-5.

47. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans B a. C, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd; 1 févr 2010;69(2):325-31.
48. Gabriel SE. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med*. 2008;121(10 Suppl 1):S9-14.
49. Liao KP, Huang J, He Z, Cremone G, Lam E, Hainer JM, et al. Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Compared to Diabetes Mellitus and Association With All-Cause Mortality. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(2):159-65.
50. Peters MJL, Halm VP van, 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 Care & Research*. 2009;61(11):1571-9.
51. Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2011;70(6):929-34.
52. Zhang Y, Lu N, Peloquin C, Dubreuil M, Neogi T, Aviña-Zubieta JA, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. févr 2017;76(2):408-13.
53. Martín-Martínez MA, Castañeda S, Sánchez-Alonso F, García-Gómez C, González-Juanatey C, Sánchez-Costa JT, et al. Cardiovascular mortality and cardiovascular event rates in patients with inflammatory rheumatic diseases in the CARdiovascular in rheuMATology (CARMA) prospective study-results at 5 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 18 juin 2021;60(6):2906-15.
54. Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, Stampfer MJ, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum*. 15 oct 2009;61(10):1396-402.
55. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, Saraux A, Cornily JC, Arlès F, et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*. 1 janv 2008;75(1):18-21.
56. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 11 mars 2003;107(9):1303-7.
57. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Darvalics B, Olesen KKW, Bøtker HE, et al. Cardiovascular risk and mortality in rheumatoid arthritis compared with diabetes mellitus and the general population. *Rheumatology*. 1 mars 2021;60(3):1400-9.
58. 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 Care & Research*. 2008;59(12):1690-7.
59. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. mars 2011;78(2):179-83.
60. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.

61. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol.* avr 2000;16(4):505-11.
62. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* Nature Publishing Group; déc 2015;11(12):693-704.
63. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):62-8.
64. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* BMJ Publishing Group Ltd; 1 janv 2017;76(1):17-28.
65. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice | *European Heart Journal* | Oxford Academic. 2016;
66. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* juin 2003;24(11):987-1003.
67. Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol.* sept 2004;31(9):1746-53.
68. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 7 sept 2021;42(34):3227-337.
69. 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.* 1 oct 2016;83(5):501-9.
70. Svanteson M, Rollefstad S, Kløw NE, Hisdal J, Ikdahl E, Semb AG, et al. Associations between coronary and carotid artery atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *RMD Open.* 2017;3(2).
71. Romand X, Adeline F, Dalecky M, Pflimlin A, Bellier A, Barone-Rochette G, et al. Systematic assessment of heart valves and cardiac function by echocardiography in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* juill 2022;89(4):105375.
72. Lopez DM, Divakaran S, Gupta A, Bajaj NS, Osborne MT, Zhou W, et al. Role of Exercise Treadmill Testing in the Assessment of Coronary Microvascular Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* févr 2022;15(2):312-21.
73. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 22 févr 2007;356(8):830-40.
74. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nature Reviews Cardiology.* Nature Publishing Group; janv 2015;12(1):48-62.
75. Stokić E, Derić M, Radak D. [Endothelial dysfunction and diabetes]. *Med Pregl.* oct 2005;58(9-10):459-64.
76. Vijay Kunadian, Alaide Chieffo, Paolo G. Camici, and al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary

Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group - EuroIntervention. 2020;

77. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. Elsevier; 1 mars 2018;254:1-9.
78. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. mars 2012;33(6):734-44.
79. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 14 juin 2018;39(23):2135-46.
80. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, et al. Burden of Hospital Admission and Repeat Angiography in Angina Pectoris Patients with and without Coronary Artery Disease: A Registry-Based Cohort Study. *PLoS One* [En ligne]. 4 avr 2014 [cité le 29 avr 2021];9(4). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976412/>
81. Kothawade K, Merz CNB. Microvascular Coronary Dysfunction in Women- Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36(8):291-318.
82. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2 déc 2014;64(21):2281-93.
83. Cosín-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Journal of the American College of Cardiology*. 7 mai 2003;41(9):1468-74.
84. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and Microvascular Dysfunction in Cardiac Syndrome X Patients Without Conventional Risk Factors for Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 1 juin 2013;6(6):660-7.
85. Sakr SA, Abbas TM, Amer MZ, Dawood EM, El-Shahat N, Abdel Aal IA, et al. Microvascular Angina. The Possible Role of Inflammation, Uric Acid, and Endothelial Dysfunction. *Int Heart J*. 2009;50(4):407-19.
86. Tondi P, Santoliquido A, Di Giorgio A, Sestito A, Sgueglia Ga, Flore R, et al. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1 sept 2011;15(9):1074-7.
87. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. Elsevier; 1 mai 2016;248:97-109.
88. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *European Heart Journal*. 2017;38(7):473-7.
89. Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing Evidence Linking Microvascular Dysfunction With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2).

90. Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GYH. Current Understanding of Atherogenesis. *The American Journal of Medicine*. Elsevier; 1 mars 2017;130(3):268-82.
91. Lanza GA, Crea F, Kaski JC. Clinical outcomes in patients with primary stable microvascular angina: is the jury still out? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. Oxford Academic; 2019;5(4):283-91.
92. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1101-11.
93. Aslam F, Bandeali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. avr 2013;65(4):534-43.
94. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JFF. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(12):1780-4.
95. Minno MNDD, Ambrosino P, Lupoli R, Minno AD, Tasso M, Peluso R, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier; 2015;26(10):835-42.
96. Ciftci O, Yilmaz S, Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Erdogan D, et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. Elsevier; 2008;198(2):332-7.
97. Amigues I, Russo C, Giles JT, Tugcu A, Weinberg R, Bokhari S, et al. Myocardial Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Quantitation by ¹³N-Ammonia Positron Emission Tomography (PET) /Computed Tomography (CT) PET/CT. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):e007495.
98. Park E, Ito K, Iqbal R, Amigues I, Bokhari S, Van Eyk J, et al. Prospective changes in diastolic function in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 5 août 2022;24(1):184.
99. Kobayashi Y, Giles JT, Hirano M, Yokoe I, Nakajima Y, Bathon JM, et al. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R171.
100. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2009;30(15):1837-43.
101. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD, et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. 2009;48(7):834-9.
102. Sattar Naveed, McCarey David W., Capell Hilary, McInnes Iain B. Explaining How “High-Grade” Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Circulation*. American Heart Association; 2003;108(24):2957-63.
103. Weber B, Weisenfeld D, Seyok T, Huang S, Massarotti E, Barrett L, et al. Relationship Between Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Inflammation, and Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc*. 3 juin 2022;e025467.
104. Faccini A, Kaski JC, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *European Heart Journal*. 2016;37(23):1799-806.

105. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 11 déc 2018;72(23, Part A):2841-55.
106. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, and al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes | *European Heart Journal* | Oxford Academic. 2019;
107. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: Risk marker or pathogen. *International Journal of Cardiology*. Elsevier; 2006;106(3):291-7.
108. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque J. Coronary Microvascular Dysfunction and Microvascular Angina: A Systematic Review of Therapies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):210-20.
109. del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. nov 2005;52(11):3413-23.
110. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. mai 2011;63(5):1211-20.
111. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. mars 2005;52(3):722-32.
112. Montalescot, Gilles, Sechtem, Udo, Achenbach, Stephan, Andreotti, Felicità, Arden, Chris, and al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease | *European Heart Journal* | Oxford Academic. 2013;
113. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. août 2009;2(8):1009-23.
114. Gaemperli O, Lüscher TF, Bax JJ. View point: what should the future design of clinical imaging studies be? *Eur Heart J*. août 2013;34(31):2432-5.
115. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 16 janv 2007;49(2):227-37.
116. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 8 mars 2011;57(10):1237-47.
117. Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management. *Semin Nucl Med*. sept 2014;44(5):344-57.
118. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia: Results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2825-32.
119. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. août 2017;10(8):e006427.
120. Petretta M, Storto G, Pellegrino T, Bonaduce D, Cuocolo A. Quantitative Assessment of Myocardial Blood Flow with SPECT. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1 mai 2015;57(6):607-14.

121. Pelletier-Galarneau M, Dilsizian V. Microvascular Angina Diagnosed by Absolute PET Myocardial Blood Flow Quantification. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(2):9.
122. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, and al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal.*
123. *Revue Medicale Suisse* [En ligne]. De Benedetti E, Urban P, Hauser H. Coronarographie par CT-scan en 2009; [cité le 19 sept 2022]. Disponible: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-193/coronarographie-par-ct-scan-en-2009>
124. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 1 oct 2014;35(37):2541-619.
125. Bourassa MG, Butnaru A, Lespérance J, Tardif JC. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies. *J Am Coll Cardiol.* 5 févr 2003;41(3):351-9.
126. Ishikawa Y, Akasaka Y, Suzuki K, Fujiwara M, Ogawa T, Yamazaki K, et al. Anatomic properties of myocardial bridge predisposing to myocardial infarction. *Circulation.* 4 août 2009;120(5):376-83.
127. [En ligne]. Madhkour R, Ksouri H, Noble J, Praz F, Meier P. Le pont myocardique : mise au point; 2019.
128. Sternheim D, Power DA, Samtani R, Kini A, Fuster V, Sharma S. Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 30 nov 2021;78(22):2196-212.
129. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, Geven M, van de Vosse F, Rutten M, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation.* 12 oct 2004;110(15):2137-42.
130. Mielniczuk LM, Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, Smith SC, Gersh BJ, et al. Left ventricular end-diastolic pressure and risk of subsequent heart failure in patients following an acute myocardial infarction. *Congest Heart Fail.* août 2007;13(4):209-14.
131. Ragosta M, Kennedy JLW. Chapter 2 - Normal Waveforms, Artifacts, and Pitfalls. Dans: Ragosta M, rédacteur. *Textbook of Clinical Hemodynamics (Second Edition)* [En ligne]. Elsevier; 2018 [cité le 21 sept 2022]. p. 17-55. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323480420000026>
132. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 2 oct 2018;138(14):1463-80.
133. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Figure: Diagramme du cycle cardiaque, montrant les courbes de pression dans les cavités cardiaques, les bruits cardiaques, l'onde de pression jugulaire et l'ECG; [cité le 27 sept 2022]. Disponible: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/multimedia/figure/diagramme-du-cycle-cardiaque-montrant-les-courbes-de-pression-dans-les-cavit%C3%A9s-cardiaques-les-bruits-cardiaques-londe-de-pression-jugulaire-et-lecg>

134. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, and al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. 2019;
135. Waller AH, Blankstein R, Kwong RY, Di Carli MF. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by positron emission tomography, cardiac magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Curr Cardiol Rep.* mai 2014;16(5):483.
136. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved Cardiac Risk Assessment with Non-Invasive measures of Coronary flow reserve. *Circulation.* 15 nov 2011;124(20):2215-24.
137. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2905-12.
138. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 1 mars 2020;59(3):505-12.
139. 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.
140. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society; 2019;
141. Karpouzas GA, Ormseth SR, Hernandez E, Budoff MJ. Biologics May Prevent Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis by Inhibiting Coronary Plaque Formation and Stabilizing High-Risk Lesions. *Arthritis Rheumatol.* sept 2020;72(9):1467-75.
142. Zhao TX, Ur-Rahman MA, Sage AP, Victor S, Kurian R, Fielding S, et al. Rituximab in Patients with Acute ST-elevation Myocardial Infarction (RITA-MI): an Experimental Medicine Safety Study. *Cardiovascular Research.* 2021;(cvab113).
143. Fotopoulos A, Papadimitropoulos K, Papadopoulos A, Lakkas L, Spiliotopoulou M, Kotrotsios TD, et al. Myocardial ischemia in female patients with rheumatoid arthritis assessed with single photon emission tomography-myocardial perfusion imaging. *Nuclear Medicine Review.* 2019;22(1):8-13.
144. Storto G, Cirillo P, Vicario MLE, Pellegrino T, Sorrentino AR, Petretta M, et al. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J Nucl Cardiol.* déc 2004;11(6):682-8.
145. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med.* déc 2012;53(12):1897-903.
146. David C, Duployez N, Eloy P, Belhadi D, Chezel J, Le Guern V, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and cardiovascular events in systemic lupus erythematosus (HEMATOPLUS study). *Rheumatology (Oxford).* 17 févr 2022;keac108.
147. Savola P, Lundgren S, Keränen MAI, Almusa H, Ellonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Clonal hematopoiesis in patients with rheumatoid arthritis. *Blood Cancer J.* 26 juill 2018;8(8):69.

148. Erre GL, Buscetta G, Paliogiannis P, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* juill 2018;38(7):1179-90.
149. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 1 janv 2011;4(1):27-33.
150. 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.
151. Yalcin H, Guler H, Gunay E, Yeral N, Turhanoglu A, Bolaç E, et al. Left ventricular wall function abnormalities in patients with ankylosing spondylitis evaluated by gated myocardial perfusion scintigraphy. *Rev Esp Med Nucl.* oct 2011;30(5):292-6.
152. Piaserico S, Osto E, Famoso G, Montisci R, De Michieli L, Zanetti I, et al. Long-term prognostic value of coronary flow reserve in psoriasis patients. *Atherosclerosis.* oct 2019;289:57-63.
153. [En ligne]. Heart Score; [cité le 27 sept 2022]. Disponible: https://heartscore.escardio.org/Calculate/quickcalculator.aspx?model=low&_ga=2.97691487.1507601373.1663786721-1941326320.1663786721
154. Dudler J, Carey Berner I, Theumann N. Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne. *Revue Medicale Suisse.* 2005;

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. ”

GUILLAUD-ROLLIN Sarah

ÉVALUATION ET CARACTERISATION DE L'ATTEINTE CORONAIRE DANS UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : UNE ETUDE TRANSVERSALE

OBJECTIF : Compte tenu de l'augmentation du risque cardio-vasculaire (CV) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), une stratégie de prévention primaire est recommandée. La stratégie de dépistage et d'évaluation coronarienne n'est pas clairement définie. Si une atteinte de la réserve coronaire a été récemment mise en évidence dans cette population, la prévalence d'une atteinte épicaudique ou microcirculatoire n'a pas été encore explorée de façon invasive.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons inclus dans cette étude transversale des patients atteints de PR >50 ans traités par biothérapie ou thérapie ciblée, sans antécédent CV avec un Heart Score >1%. La quantification de la réserve de perfusion myocardique (RPM) était réalisée lors d'une scintigraphie de perfusion myocardique (stress au dipyridamole + repos) au 99mTc-SestaMIBI. La RPM était calculée par le ratio du débit de perfusion myocardique au stress sur celui du repos. Une coronarographie avec utilisation de la physiologie coronaire était par la suite réalisée si la RPM régionale et/ou globale était inférieure à 2. La présence en coronarographie d'une sténose coronaire significative ou d'un pont intra myocardique avec compression systolique définissait l'atteinte macro vasculaire. Une atteinte microvasculaire était caractérisée par un index de résistance microcirculatoire >25 ou une pression télédiastolique du ventricule gauche anormale >15 mmHg en l'absence d'atteinte épicaudique. Les caractéristiques démographiques, du rhumatisme inflammatoire et les facteurs de risque CV étaient collectés à l'inclusion et comparés à l'atteinte de la RPM en scintigraphie. Une analyse multivariée des critères significativement associés ($p < 0.05$) était réalisée.

RESULTATS : Dans une cohorte de 129 patients éligibles, 60 patients atteints de PR ont été inclus de 06/2020 à 03/2022, (65 ans en moyenne, 70% de femmes). 61.6 % avaient une RPM globale et/ou régionale inférieure à 2. Parmi les patients ayant une RPM, 55% présentaient une atteinte microvasculaire, 22.5% macrovasculaires et 22.5% aucune anomalie en coronarographie. Ce dépistage par RPM en scintigraphie a induit une optimisation du traitement médicamenteux cardiovasculaire chez 74% des patients ayant effectués la coronarographie. En analyse univariée, cette diminution de la RPM était associée à un DAS28-CRP (médiane \pm EI ; 3.4 ± 2.2 versus 2.1 ± 1.9 unités ; $p = 0.005$), un âge (moyenne \pm DS ; 66.7 ± 10.3 versus 62.3 ± 6.6 ans ; $p = 0.042$) et un indice de masse corporelle (médiane \pm EI ; 26.5 ± 5.1 versus 23.8 ± 7.1 kg/m² ; $p = 0.021$) plus élevés, une durée d'évolution de la maladie plus courte (médiane \pm EI ; 120.0 ± 186.0 versus 132.0 ± 120.0 mois ; $p = 0.018$). En analyse multivariée, il persistait l'association avec l'âge (OR : 1.10; 95% IC : 1.01 à 1.19; $p = 0.021$) et le DAS28-CRP (OR : 1.81; 95% IC : 1.07 à 3.07; $p = 0.027$).

CONCLUSION : Chez ces patients atteints de PR de plus de 50 ans sans antécédent CV, traités par biothérapie et avec Heart Score >1%, l'altération de la RPM en scintigraphie de perfusion myocardique est mise en évidence dans 2/3 des cas et est préférentiellement en lien avec une atteinte micro vasculaire. L'activité élevée de la maladie rhumatismale semble être un critère devant inciter à réaliser ce dépistage pour une prise en charge thérapeutique préventive adaptée.

ASSESSMENT AND CHARACTERISATION OF CORONARY DISORDER IN A RHEUMATOID ARTHRITIS COHORT: A CROSS-SECTIONAL STUDY

OBJECTIVES: With the increase of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis (RA), a primary prevention strategy is recommended. The strategy for coronary assessment screening is not clearly defined. If a reduced coronary reserve was recently brought out in RA, the prevalence of epicardial or microvascular dysfunction has not been investigated invasively yet.

MATERIALS AND METHODS: In this current cross-sectional study, we included RA patients over 50 years old treated with Biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drug (bDMARD) or Target specific DMARD (tsDMARD) and no history of cardiovascular diseases and no contraindication to the scintigraphy with a Heart Score >1%. The coronary flow reserve (CFR) was assessed by myocardial perfusion imaging (MPI), with ^{99m}Tc tetrofosmin stress–rest single photon emission computer tomography (SPECT). CFR was calculated as the ratio of myocardial blood flow (MBF) at peak stress compared to that at rest. A coronary angiography with coronary physiology was performed if the global and/or regional CFR was < to 2. The presence in coronary angiography of significant coronary stenosis or myocardial bridging with systolic compression defined the dysfunction. A microvascular dysfunction was characterized by an index of microcirculatory resistance (IMR) > 25 or a left ventricular ejection fraction (LVEF) >15 mmHg in the absence of macrovascular damage. Demographics, RA outcomes and cardiovascular risk factors were recorded and compared to the alteration of coronary flow reserve. A multivariate analysis was realized with variables significantly associated with CFR alteration (p<0.05).

RESULTS: Among a cohort of 129 eligible patients, 60 RA patients were included from June 1st 2020 until March 1st 2022 (mean age 65±9 years, 70% women), 61% patients had reduced CFR. Fifty-four percent of RA patients with reduced CFR had microvascular dysfunction, 22% had macrovascular dysfunction. Twenty-two percent had a normal coronary circulation on coronary angiography. This CFR screening by MPI induced a cardiovascular medical treatment optimization within 74% of patients that realized the coronary angiography. In univariate analysis, reduced CFR was associated with a high RA activity measured with DAS 28-CRP (median±IQR: 3.45±2.22 versus 2.13±1.92; P=0.0059) a shorter disease duration (median± IQR: 120±186 versus 132±120; P=0.0181), an older age (mean±SD ; 66.7±10.3 versus 62.3±6.6; p 0.042) and a higher body mass index (median±EI ; 26.5±5.1 versus 23.8±7.1 kg/m²; p 0.021). In the multivariate model, reduced CFR was associated with age (OR: 1.10; 95% CI: 1.01 to 1.19; p 0.021) and DAS28-CRP (OR: 1.81; 95% CI: 1.07 to 3.07; p 0.027).

CONCLUSION: Among this RA patients over 50 years old without history of cardiovascular diseases, treated with bDMARDs and with a Heart Score >1%, the CFR was reduced in 2/3 of cases essentially linked with microvascular dysfunction. The disease activity of rheumatism disease is the most important parameter associated with CFR reduction.

Mots clés : scintigraphie de perfusion myocardique, dysfonction microvasculaire, polyarthrite rhumatoïde

Filière : médecin

THÈSE SOUTENUE PAR : Sarah GUILLAUD-ROLLIN

TITRE :

ÉVALUATION ET CARACTERISATION DE L'ATTEINTE CORONAIRE DANS UNE COHORTE DE PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : UNE ETUDE TRANSVERSALE

CONCLUSION :

OBJECTIF : Compte tenu de l'augmentation du risque cardio-vasculaire (CV) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), une stratégie de prévention primaire est recommandée. La stratégie de dépistage et d'évaluation coronarienne n'est pas clairement définie. Si une atteinte de la réserve coronaire a été récemment mise en évidence dans cette population, la prévalence d'une atteinte épicaudique ou microcirculatoire n'a pas été encore explorée de façon invasive.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons inclus dans cette étude transversale des patients atteints de PR >50 ans traités par biothérapie ou thérapie ciblée, sans antécédent CV avec un Heart Score >1%. La quantification de la réserve de perfusion myocardique (RPM) était réalisée lors d'une scintigraphie de perfusion myocardique (stress au dipyridamole + repos) au ^{99m}Tc-SestaMIBI. La RPM était calculée par le ratio du débit de perfusion myocardique au stress sur celui du repos. Une coronarographie avec utilisation de la physiologie coronaire était par la suite réalisée si la RPM régionale et/ou globale était inférieure à 2. La présence en coronarographie d'une sténose coronaire significative ou d'un pont intra myocardique avec compression systolique définissait l'atteinte macro vasculaire. Une atteinte microvasculaire était caractérisée par un index de résistance microcirculatoire >25 ou une pression télédiastolique du ventricule gauche anormale >15 mmHg en l'absence d'atteinte épicaudique. Les caractéristiques démographiques, du rhumatisme inflammatoire et les facteurs de risque CV étaient collectés à l'inclusion et comparés à l'atteinte de la CFR en scintigraphie. Une analyse multivariée des critères significativement associés (p<0.05) était réalisée.

RESULTATS : Dans une cohorte de 129 patients éligibles, 60 patients atteints de PR ont été inclus de 06/2020 à 03/2022, (65 ans en moyenne, 70% de femmes). 61.6 % avaient une RPM globale et/ou régionale inférieure à 2. Parmi les patients ayant une RPM, 55% présentaient une atteinte microvasculaire, 22.5% macrovasculaires et 22.5% aucune anomalie en coronarographie. Ce dépistage par RPM en scintigraphie a induit une optimisation du traitement médicamenteux cardiovasculaire chez 74% des patients ayant effectué la coronarographie. En analyse univariée, cette diminution était associée à un DAS28-CRP (médiane ± EI ; 3.4±2.2 versus 2.1±1.9 unités ; p 0.005), un âge (moyenne ± DS ; 66.7±10.3 versus 62.3±6.6 ans ; p 0.042) et un indice de masse corporelle (médiane ± EI ; 26.5±5.1 versus 23.8±7.1 kg/m² ; p 0.021) plus élevés, une durée d'évolution de la maladie plus courte (médiane ± EI ; 120.0±186.0 versus 132.0±120.0 mois ; p 0.018). En analyse multivariée, il persistait l'association avec l'âge (OR : 1.10; 95% IC : 1.01 à 1.19; p 0.021) et le DAS28-CRP (OR : 1.81; 95% IC : 1.07 à 3.07; p 0.027).

CONCLUSION : Chez ces patients atteints de PR de plus de 50 ans sans antécédent CV, traités par biothérapie et avec Heart Score >1%, l'altération de la RPM en scintigraphie de perfusion myocardique est mise en évidence dans 2/3 des cas et est préférentiellement en lien avec une atteinte micro vasculaire. L'activité élevée de la maladie rhumatismale semble être un critère devant inciter à réaliser ce dépistage pour une prise en charge thérapeutique préventive adaptée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le: 28/09/22

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

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

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

Pr. Philippe GAUDIN
Service de Rhumatologie
CHU Grenoble Alpes - Hôpital Sud
Pr Philippe GAUDIN
Chef de Service