

Anti-TNF alpha et risque cardiovasculaire ?

RÉSUMÉ : La polyarthrite rhumatoïde est associée à une augmentation de la mortalité coronaire et cérébrovasculaire. Ce risque est lié à la fois aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, dont certains sont plus fréquemment observés au cours de la PR, et à des facteurs spécifiques des pathologies inflammatoires chroniques. L'EULAR a proposé 10 recommandations pour diminuer ce risque, et notamment de limiter au maximum l'inflammation biologique, d'évaluer chaque année le risque cardiovasculaire, de donner des conseils d'hygiène de vie, de discuter l'intérêt d'un traitement par statine et antihypertenseurs dès lors que le risque cardiovasculaire est augmenté. Le meilleur moyen de dépister l'atteinte cardiovasculaire infraclinique à l'échelon individuel n'est pas actuellement défini.



→ **A. SARAUX**¹,
F. GUEGUEN², **S. JOUSSE**^{1,2},
L. BRESSOLLETTE¹

¹ Service de Rhumatologie,

² Service de Médecine Vasculaire,
CHU de la Cavale Blanche,
BREST.

La polyarthrite rhumatoïde est associée au risque cardiovasculaire [1-7]

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est associée à une augmentation de la mortalité, notamment par athérosclé-

rose coronaire et cérébrovasculaire. Les accidents cardiovasculaires surviennent approximativement 10 ans plus tôt que dans la population générale, et la PR est un facteur de risque indépendant d'athérosclérose. Ce risque est lié à la fois aux facteurs de

1. La polyarthrite rhumatoïde, comme le diabète, est une maladie à risque cardiovasculaire élevé. Cela s'applique aussi aux autres rhumatismes inflammatoires.
2. Il faut obtenir un bon contrôle de la maladie.
3. Il faut évaluer le risque cardiovasculaire global pour tous les rhumatismes inflammatoires : a. Profil de risque défini par les recommandations nationales b. Evaluation annuelle du risque et à chaque changement de traitement de fond
4. Il faut multiplier par 1,5 le score de risque obtenu sur les systèmes de calcul en vigueur si la polyarthrite rhumatoïde s'accompagne de ≥ 2 des facteurs suivants : a. Durée d'évolution supérieure à 10 ans b. Présence de facteur rhumatoïde et/ou d'anticorps anti-CCP c. Existence de signes extra-articulaires
5. Le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol doit être utilisé avec l'index SCORE.
6. Les objectifs thérapeutiques concernant les lipides et la pression artérielle doivent être fixés par les recommandations de chaque pays.
7. Les statines et/ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II sont les options thérapeutiques de 1 ^{er} ligne.
8. L'impact des coxibs et de la plupart des AINS sur le risque cardiovasculaire est mal documenté : il est nécessaire de surveiller la pression artérielle.
9. Les corticoïdes doivent être prescrits à la dose la plus faible possible.
10. Arrêt du tabagisme.

TABLEAU 1 : Recommandations EULAR sur la prise en charge du risque CV dans la PR et les autres rhumatismes inflammatoires.

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

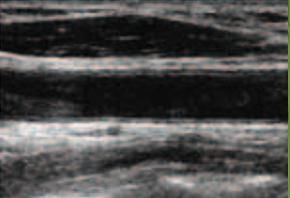
risque cardio-vasculaire traditionnels, dont certains sont plus fréquemment observés au cours de la PR, et à des facteurs spécifiques des pathologies inflammatoires chroniques (dont la PR), notamment l'inflammation.

L'EULAR a proposé 10 recommandations pour diminuer ce risque (tableau I) [8]

Comme le souligne l'EULAR, la coopération avec le médecin généraliste est primordiale pour le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, le rhumatologue ayant surtout pour objectif de contrôler l'inflammation. Il est en effet recommandé par l'EULAR, en plus de l'objectif de limiter au maximum l'inflammation biologique, **d'évaluer chaque année le risque cardiovasculaire des patients** ayant une PR (par exemple avec le score, *fig. 1*), **de donner à ces patients des conseils d'hygiène de vie, de discuter l'intérêt d'un traitement par statine et antihypertenseurs** dès lors que le risque cardiovasculaire est augmenté. La difficulté est de savoir quand on doit intensifier la prise en charge du fait d'un surrisque cardiovasculaire, non seulement en agissant sur les facteurs de risque cardiovasculaire mais aussi en intensifiant le traitement de la PR. Autrement dit, doit-on, sur des arguments cardiovasculaires, par exemple proscrire une faible corticothérapie au profit d'une biothérapie ?

Le dépistage précoce des atteintes artérielles

Le dépistage de l'atteinte cardio-vasculaire infraclinique pourrait permettre de mieux positionner l'importance du contrôle de la maladie (*tableau II*). S'il est évident qu'obtenir la rémission de la PR est impor-

Maladie coronarienne	Accidents vasculaires ischémiques	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
Sexe masculin ATCD familiaux ATCD personnels Dyslipidémies Diabète Sédentarité Obésité Alimentation riche en lipides	Fibrillation auriculaire Endocardite infectieuse Sténose mitrale Sténose carotidienne Accident ischémique transitoire Hypertrophie ventriculaire gauche Contraception orale Drépanocytose Troubles de la coagulation Troubles de la fibrinolyse Anticorps anticardiolipides	Sexe masculin ATCD familiaux Dyslipidémie Obésité abdominale Alimentation déséquilibrée Sédentarité Diabète
Age HTA Alcool Tabac	Age HTA Alcool Tabac	Age HTA Alcool Tabac
Épreuve d'effort	Épaisseur intima-média	Indice de pression systolique
		

TABEAU II : Le dépistage des atteintes vasculaires infraclinique par l'indice de pression systolique (Doppler), la mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne (écho-Doppler) et l'épreuve d'effort.

tant pour que les patients n'aient pas d'évolution radiographique, faut-il pour autant être aussi strict dans une forme peu ou pas érosive en raison du risque cardiovasculaire ?

En cas de facteurs de risques cardiovasculaires démontrés, ou dans une PR suffisamment longtemps inflammatoire pour avoir à elle seule entraîné des atteintes vasculaires, les cliniciens souhaiteraient dépister des lésions infracliniques pour emporter leur conviction.

Il existe trois façons de dépister ces atteintes :

– **la mesure de l'épaisseur intima-média**, prédictive à l'échelon des populations des accidents vasculaires ischémiques, cérébraux et coronariens,

– **l'épreuve d'effort** pour l'atteinte coronarienne,
 – **l'indice de pression systolique (IPS)** pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Nous manquons encore d'éléments pour affirmer quels examens minimums doivent être faits dans ce but et quelle conduite à tenir en cas d'anomalies. Ce qui est clair, c'est que la mesure de l'épaisseur intima-média est l'examen le plus sensible et il a permis de démontrer que dès 18 mois d'évolution les PR ont une évolution significative de cette épaisseur, ce que n'ont pas les témoins [9]. En revanche, c'est un outil que l'on ne sait pas interpréter à l'échelon individuel. L'épreuve d'effort est un examen un peu lourd et parfois difficile dans les PR anciennes.

Finalement, l'examen qui serait le plus simple et le plus pertinent à l'échelon individuel est l'indice de pression systolique, mais son intérêt n'a jamais été évalué dans la PR. Il s'agit de mesurer la pression artérielle systolique au niveau des bras et des chevilles, puis de faire le rapport entre la pression artérielle systolique humérale sur la pression artérielle systolique en cheville (le plus souvent au niveau de l'artère tibiale postérieure); quand ce rapport est inférieur à 0,9 à droite et/ou à gauche, on estime qu'il y a une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Cette définition très précise, de type hémodynamique, a le mérite de repérer une personne atteinte d'artériopathie même lorsqu'elle ne ressent encore aucun symptôme, au stade infraclinique. Cet IPS a non seulement une valeur diagnostique, mais aussi pronostique : plus l'IPS est bas, plus le pronostic cardiovasculaire est réservé. Dès cette détection, un bilan cardiovasculaire global et une prise en charge spécifique selon les recommandations de la HAS est validée [10]. Le frein à la diffusion de la mesure des IPS est la nécessité d'une part de disposer d'un Doppler continu, et d'autre part, d'un apprentissage de la mesure des pressions systoliques.

En l'absence d'atteinte clinique ou infraclinique, c'est l'évaluation du risque cardiovasculaire selon le score (fig. 1) multiplié par 1,5 si la polyarthrite rhumatoïde s'accompagne de ≥ 2 des facteurs suivants : durée d'évolution supérieure à 10 ans, présence de facteur rhumatoïde et/ou d'anticorps anti-CCP, existence de signes extra-articulaires, conformément aux recommandations de l'EULAR, qui permettra d'identifier le risque cardiovasculaire.

Une autre approche, encore plus précoce, pourrait être la mesure des

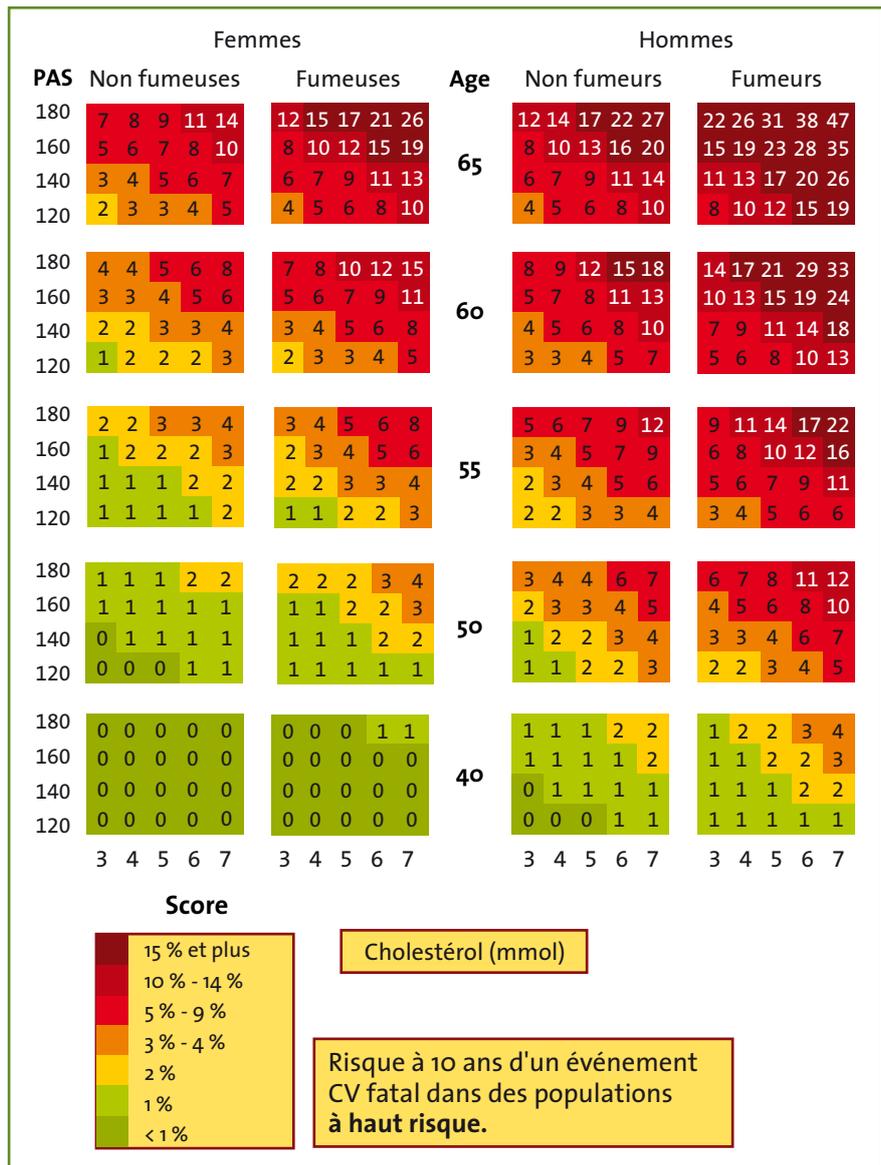


FIG. 1: Le score.

paramètres responsables de l'athérosclérose avant même qu'elle soit détectable cliniquement. Les PR récentes non traitées et inflammatoires ont une forte prévalence d'insulinorésistance, elle-même responsable d'athérosclérose. Cette insulinorésistance pourrait être prédite par un taux bas de cholestérol HDL, un cholestérol total élevé, un syndrome inflammatoire et une hyperinsulinémie basale [11].

La place des anti-TNF pour diminuer ce risque est-elle démontrée ?

Théoriquement, les traitements de la PR, surtout le méthotrexate et la sulfasalazine, pourraient augmenter le risque cardiovasculaire par élévation de l'homocystéine, même si ce risque est atténué par la prise d'acide folique. Mais globalement les traitements de fond sont considérés comme moins

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

POINTS FORTS

- ➔ La polyarthrite rhumatoïde est associée à une augmentation de la mortalité coronaire et cérébrovasculaire.
- ➔ L'EULAR a proposé 10 recommandations pour diminuer le risque cardiovasculaire.
- ➔ Il existe trois façons de dépister l'atteinte cardiovasculaire infraclinique (mesure de l'épaisseur intima-média, épreuve d'effort, indice de pression systolique [IPS]), mais seul l'IPS peut déboucher sur une modification de la décision thérapeutique.

nocifs que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes pour le risque vasculaire. Une certaine prudence devrait peut-être être gardée pour le léflunomide en cas d'élévation de la tension artérielle. Enfin, il semble bien que les patients souffrant de PR sont moins souvent traités par aspirine à dose faible, peut-être parce que beaucoup d'autres traitements sont nécessaires, mais surtout parce que la prise au long cours d'un AINS augmenterait le risque digestif.

Plusieurs revues de la littérature des études reportées sur *Medline* [12-14] ont pu conclure que **la suppression de l'inflammation, elle-même responsable de l'athérosclérose de la PR, diminue le risque cardiovasculaire**. Par exemple, l'utilisation du méthotrexate est associée à une diminution du risque cardiovasculaire par rapport aux patients n'ayant jamais eu de traitement de fond. Il existe une association négative entre le taux d'infarctus et l'utilisation des traitements de fond (quels qu'ils soient). Ces revues démontrent l'effet protecteur des traitements de fond dont les anti-TNF α . Au total, il paraît logique de diminuer

autant que possible l'inflammation grâce à un ou des **traitements de fond et d'agir sur les autres facteurs de risques cardiovasculaires** présents pour diminuer le risque de morbidité cardiovasculaire. Néanmoins, à la question de savoir si une faible corticothérapie est plus nocive qu'un anti-TNF, il n'est pas possible de répondre à la lumière d'études comparatives. Ce que l'on sait, c'est que dans les méta-analyses, une faible corticothérapie a une tendance à augmenter le risque, alors que les anti-TNF ont un effet protecteur démontré, notamment dans les formes séropositives, mais apparemment plus faible que celui du méthotrexate, peut-être parce qu'ils sont prescrits à des patients ayant un plus fort risque cardiovasculaire.

Bibliographie

1. KAPLAN MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18 : 289-297.
2. GOODSON NJ, WILES NJ, LUNT M *et al*. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*, 2002; 46 : 2010-2019.
3. WALLBERG-JONSSON S, JOHANSSON H, OHMAN ML *et al*. Extent of inflammation predicts car-

diovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*, 1999; 26 : 2562-2571.

4. CHUNG CP, OESER A, RAGGI P *et al*. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*, 2005; 52 : 3045-3053.
5. TURESSON C, JACOBSSON L, BERGSTROM U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*, 1999; 38 : 668-674.
6. DEL RINCON ID, WILLIAMS K, STERN MP *et al*. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*, 2001; 44 : 2737-2745.
7. HIPPISEY-COX J, COUPLAND C, VINOGRADOVA Y *et al*. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 2008 : 1475-1482.
8. PETERS MJ, SYMMONS DP, MCCAREY D *et al*. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69 : 325-331.
9. SODERGREN A, KARP K, BOMAN K *et al*. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther*, 2010; 12 : R158.
10. www.has-sante.fr/.../arteriopathie-chronique-oblitterante-des-membres-inferieurs-aomi
11. SHAHIN D, ELTORABY E, MESBAH A *et al*. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*, 2010; 43 : 661-665.
12. WESTLAKE SL, COLEBATCH AN, BAIRD J *et al*. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*; 2010 [Epub ahead of print].
13. WESTLAKE SL, COLEBATCH AN, BAIRD J *et al*. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49 : 295-307.
14. RUYSSSEN-WITRAND A, FAUTREL B, SARAUX A *et al*. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*, 2010 [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.