



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'insuffisance cardiaque ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'insuffisance cardiaque ?

L'insuffisance cardiaque peut être classée en 4 degrés de sévérité croissante en fonction de la nature des manifestations cliniques, selon la classification de la New York Heart Association :

- Grade I : Asymptomatique, gêne lors d'efforts exceptionnels,
- Grade II : Gêne modérée pour des efforts importants,
- Grade III : Gêne ressentie lors d'efforts modérés,
- Grade IV : Gêne lors du moindre effort ou au repos.
- Il ne faut pas initier de traitement anti-TNF α en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (grades III et IV) : il s'agit d'une contre-indication formelle en ce qui concerne l'infliximab et l'adalimumab, d'une simple recommandation pour l'étanercept.
- Une surveillance de la fonction cardiaque est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque minimale à légère (grades I et II) traités par anti-TNF α .

Avant la mise en route du traitement par anti-TNF α , il est conseillé :

- de rechercher systématiquement des signes cliniques d'insuffisance cardiaque,
- de ne pas faire d'échographie de dépistage (1) chez les patients sans antécédent ni signe d'insuffisance cardiaque
- en cas de dyspnée d'effort, adresser le patient à un cardiologue pour avis, avant de débiter le traitement par anti-TNF α , afin de vérifier que la fraction d'éjection est supérieure à 50%. Toutefois, l'insuffisance cardiaque observée dans la PR est le plus souvent à fonction systolique préservée (2). Le diagnostic d'insuffisance cardiaque sera alors fait s'il existe des signes cliniques évocateurs, un signe objectif (AC/FA et/ou des signes échographiques et/ou une augmentation du marqueur BNP ou du Pro-BNP (peptide natriurétique augmenté dans l'insuffisance cardiaque)) alors que la fraction d'éjection systolique est préservée ou modérément altérée (FE > 40%) (3).

Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Sous traitement anti-TNF α , les différents symptômes pouvant faire évoquer une insuffisance cardiaque, même si aucun n'est spécifique, sont :

- dyspnée d'effort
- dyspnée de repos ou de décubitus
- oppression thoracique matinale

- œdème des membres inférieurs
- tachycardie
- crépitants aux bases pulmonaires
- asthme cardiaque.

Conduite à tenir en cas de découverte d'une insuffisance cardiaque sous anti-TNF α

La découverte d'une insuffisance cardiaque justifie :

- d'arrêter sans délai l'anti-TNF α
- de référer le patient à un cardiologue.

Quand reprendre le traitement par anti-TNF α ?

Le traitement anti-TNF α doit être arrêté définitivement en cas d'apparition ou d'aggravation de signes d'insuffisance cardiaque.

État des connaissances concernant le risque

Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque dans la PR

- Selon les données de la National Databank for Rheumatic Diseases, la fréquence de l'insuffisance cardiaque, ajustée aux caractéristiques démographiques, est plus élevée chez les patients atteints de PR (3,9% [IC95% 3,4-4,3%]) que chez ceux atteints d'arthrose (2,3% [IC95% 1,6-3,3%]) (5). Ce risque augmenté a été confirmé dans une cohorte de PR suivie pendant 46 ans, avec une incidence d'insuffisance cardiaque à 2,0-100 patients-année (HR 1,9% [IC95% 1,5-2,4%]) comparé à des personnes sans PR, après ajustement pour l'âge, le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaires et les maladies cardiaques ischémiques (6). La présentation de l'insuffisance cardiaque au cours de la PR est atypique avec une fréquence plus faible de dyspnée d'effort et de repos (2). Les signes cliniques d'insuffisance cardiaque sont aussi moins souvent retrouvés (crépitants, reflux hépato-jugulaire, oedème des membres inférieurs). Par contre, la mortalité est augmentée, 35% versus 19% (HR 1,89 [IC95% 1,26-2,84]). La fonction systolique est plus souvent préservée que dans la population contrôle (fraction d'éjection > 50% chez 58% des patients PR et 41% des contrôles) (2). Les facteurs de risque classiques d'insuffisance cardiaque sont moins souvent retrouvés que dans la population contrôle, qu'il s'agisse de l'obésité, de l'hypertension et des antécédents de cardiopathie ischémique (2, 6). Par contre, l'insuffisance cardiaque est plus souvent observée chez les patients avec présence de facteurs rhumatoïdes et un syndrome inflammatoire biologique important (6, 7).

Association TNF α et insuffisance cardiaque

- Les effets directs et indirects du TNF α sur le myocarde sont complexes et encore mal connus : le TNF α pourrait être responsable d'une hypertrophie du myocyte cardiaque, et jouer un rôle indirect via l'inflammation chronique sur le coeur, avec des effets temps-dépendants (8).

- Le taux sérique de TNF α est augmenté chez une large proportion de patients avec insuffisance cardiaque, cette élévation étant associée à une diminution de la survie (9).
- Pourtant, trois essais cliniques conduits dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive sévère n'ont pas pu mettre en évidence l'efficacité de l'infliximab et de l'étanercept. Dans l'essai mené avec l'infliximab, un surcroît de mortalité a été observé dans le groupe de patients traités par infliximab comparé au groupe placebo (10-12). Il faut cependant noter que cet essai a été conduit à des posologies moyennes à élevées d'infliximab (5 et 10 mg/kg), et que l'augmentation du taux de mortalité a été observée à la posologie de 10 mg/kg, soit une posologie supérieure à celle utilisée au cours de la PR (10, 11). Dans les deux essais conduits avec l'étanercept, il n'a été noté ni bénéfice du produit, ni élévation du taux de mortalité (12).

Insuffisance cardiaque et anti-TNF α dans la PR

- Des observations troublantes : des décompensations d'insuffisance cardiaque et des insuffisances cardiaques *de novo* ont été exceptionnellement signalées avec l'infliximab et l'étanercept, parfois chez des patients n'ayant aucun facteur de risque cardiovasculaire (13).
- Des données biologiques : le traitement anti-TNF α chez des patients sans insuffisance cardiaque est capable de diminuer le biomarqueur NT pro-BNP (peptide natriurétique augmenté dans l'insuffisance cardiaque) suggérant plutôt un effet protecteur sur le myocarde (16).
- Les données des registres et des cohortes sont toutefois plutôt rassurantes.

Wolfe et al à partir du registre de la NDBRD, ont constaté de façon statistiquement significative que les patients avec PR traités par anti-TNF α ont moins souvent une insuffisance cardiaque (3,1%; 180/5332 patients) que les patients recevant un traitement conventionnel (3,8% ; 281/7339) ($p < 0,05$) (5). Mais ceci est peut être secondaire à une sélection des patients chez qui le traitement a été institué.

Dans le registre allemand RABBIT, les anti-TNF α auraient plutôt un rôle bénéfique sur le risque d'insuffisance cardiaque tout au moins chez les patients qui ne reçoivent pas de corticoïdes ni d'anti-inflammatoires sélectifs de la cox-2 (14).

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, le traitement anti-TNF α par rapport à un traitement par méthotrexate augmente le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR 1,70 [IC95% 1,07-2,69]), qu'il y ait ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque et le risque de décès par insuffisance cardiaque (HR 4,19 [IC95% 1,48-11,98]) (15). Toutefois, dans cette étude, des facteurs confondants ne peuvent être exclus.

En conclusion, les études cliniques n'ont pas montré une augmentation majeure du risque d'insuffisance cardiaque *de novo* ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque associée à l'utilisation des anti-TNF α chez les patients atteints de PR.

Conclusion

- Il ne faut pas initier d'anti-TNF α en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (grades III et IV).
- Les données concernant les patients avec insuffisance cardiaque minime à légère, traités par anti-TNF α , sont rassurantes. Il faut cependant rester vigilant avec une surveillance clinique régulière.

Références

1. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor a therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004;50:1040-50.
2. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson C, et al. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008;58:2603-11.
3. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1665-70.
4. HAS. Insuffisance cardiaque à fonction systolique présevée. Mars 2007.
5. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-11.
6. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20.
7. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:76-80.
8. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:76-80.
9. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, et al. Tumor necrosis factor (alpha) and mortality in heart failure. A community study. *Circulation* 2008;118:625-31.
10. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, et al. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002;4:559-61.
11. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
12. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
13. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case Reports of Heart Failure after Therapy with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807-811.
14. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-77.
15. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156:336-41.
16. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, et al. Tumour necrosis factor {alpha} blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1281-5.