

## 6

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections cardiovasculaires ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Le traitement par un inhibiteur de JAK (JAKi) peut-il réduire le sur-risque cardiovasculaire ?

- Le sur-risque cardiovasculaire au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques combine une augmentation des facteurs de risque traditionnels et un athérome accéléré <sup>(1)</sup>. L'athérome est un processus inflammatoire au cours duquel les cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL1, IL6, IL17) contribuent à la dysfonction endothéliale, première étape de l'athérosclérose, caractérisée par une surexpression des molécules d'adhésion, un recrutement des cellules inflammatoires, une altération de la vasodilatation et un risque accru de thrombose. Lors de l'inflammation, cette dysfonction endothéliale s'associe en outre à des modifications de composition et de qualité des lipoprotéines déterminantes dans le sur-risque cardiovasculaire associé à l'inflammation chronique. Ces modifications sont responsables notamment d'une altération des fonctions protectrices du HDL cholestérol (diminution des capacités d'efflux, capacités anti-oxydantes et anti-inflammatoires, vasodilatatrices, anti-thrombotiques) qui vont modifier la plaque d'athérome, la déstabiliser et favoriser sa rupture.
- Les JAKi ont un effet anti-inflammatoire en inhibant la transduction du signal effecteur après fixation des cytokines sur leur récepteur. Après la liaison de la cytokine à son récepteur cellulaire, l'enzyme Janus Kinase (JAK) associée au récepteur phosphoryle le facteur de transcription STAT qui, ainsi activé, va migrer vers le noyau cellulaire et activer la transcription des gènes cibles. Plusieurs cytokines impliquées dans la physiopathologie des rhumatismes inflammatoires mais aussi de l'athérome sont ainsi inhibées de façon plus ou moins sélective par les JAKi :
  - cytokines Th1 : IFN $\gamma$  via JAK1/JAK2 et IL12 via JAK2/TYK2
  - cytokines Th17 : IL23 via JAK2/TYK2
  - IL6 via JAK1/JAK2/TYK2
  - différenciation des lymphocytes T : chaîne gamma commune ( $\gamma$ c) de l'IL2, 4, 7, 9, 15 et 21 via JAK1/JAK3

**Toutefois, l'effet cardiovasculaire potentiellement protecteur de ces molécules via leur action anti-inflammatoire doit être analysé au regard des modifications du bilan lipidique sous traitement.**

#### • Dans la polyarthrite rhumatoïde

Que ce soit pour le tofacitinib et le baricitinib, une élévation dose-dépendante du cholestérol total, du LDLc, du HDLc et des triglycérides est notée dès le 1<sup>er</sup> mois de traitement et se stabilise à partir du 3<sup>ème</sup> mois de traitement <sup>(2, 3)</sup>. L'augmentation de la concentration de LDLc est de l'ordre de 10-20 % pour le tofacitinib et baricitinib, et une augmentation du LDLc  $\geq 3,36$  mmol/L est survenue chez 33,6 % des patients traités par baricitinib 4 mg versus 10,3 % sous placebo. Les variations de LDLc et HDLc sont corrélées de façon linéaire à la réduction de CRP et des scores d'activité. Un traitement par statine instauré entre la 6<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement permet de normaliser les paramètres lipidiques <sup>(2, 4)</sup>.

- **Au cours du rhumatisme psoriasique**

Des données similaires concernant les modifications du bilan lipidique ont été observées dans les études de phase III et d'extension avec le tofacitinib <sup>(5)</sup>.

**Ces modifications quantitatives traduisent également des modifications qualitatives des lipoprotéines LDL et HDL.**

- L'analyse des sous-fractions de LDLc au cours du traitement par baricitinib révèle un switch des particules « small dense » LDLc les plus athérogènes vers des « large LDLc » <sup>(3, 4)</sup>. L'augmentation du HDLc est corrélée à une augmentation du contenu en apolipoprotéine A-I et à une réduction en SAA, protéine qui impacte négativement les propriétés d'efflux du cholestérol <sup>(3)</sup>. L'effet des JAKi sur le profil lipidique est très probablement, comme pour le tocilizumab, secondaire à l'inhibition de l'IL6. Cela semble lié en partie à une normalisation de l'hypercatabolisme des particules LDLc et HDLc induit par l'IL6 et pourrait traduire une restauration de la fonction anti-athérogénique du HDLc <sup>(6-8)</sup>.
- **Sur l'athérome infra-clinique**, peu de données sont encore disponibles. Dans une étude ouverte sur 46 patients, un traitement par tofacitinib pendant 1 an semble diminuer l'épaisseur intima-média dans un sous-groupe de patients avec un risque cardiovasculaire initial élevé <sup>(9)</sup>. La même équipe rapporte une amélioration de la rigidité artérielle après 6 mois de traitement dans une étude de faible effectif portant sur 16 patients traités en ouvert par tofacitinib <sup>(10)</sup>. Sur un modèle de souris ApoE déficient avec athérome sévère, un traitement par tofacitinib ne modifie pas le bilan lipidique, mais réduit le taux plasmatique d'IL6 et de TNF, les plaques d'athérome, leur infiltration macrophagique et la présence de macrophages spumeux <sup>(11)</sup>. Chez la souris lupique, le tofacitinib améliore la fonction endothéliale <sup>(12)</sup>.
- **Le risque cardiovasculaire** a été évalué sous traitement à partir des équations de Framingham et Reynolds prenant en compte les facteurs de risque cardiovasculaires et pour le score de Reynolds la CRP ultrasensible. Ces équations permettent de prédire le risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans (maladie coronarienne fatale ou non, AVC, maladie vasculaire périphérique ou insuffisance cardiaque). Au cours de 3 études de phase III après 6 mois de traitement par baricitinib, le score de risque de Framingham n'était pas modifié quel que soit le groupe alors que le score de risque Reynolds diminuait lui dans tous les groupes et de manière un peu plus significative pour les patients traités par baricitinib et adalimumab par rapport au placebo <sup>(4)</sup>. Pour le tofacitinib <sup>(13)</sup>, les données à 3 mois de 6 essais de phase III montrent une augmentation du score de risque Framingham dans 2 essais sur 5 versus placebo (ORAL SYNC [tofacitinib 5 mg p=0,012; tofacitinib 10 mg p=0,042] et ORAL STEP [tofacitinib 10 mg uniquement p=0,041]) et dans 1 essai contre MTX. Le score de risque de Reynolds qui inclut la CRP est diminué dans le groupe tofacitinib par rapport au placebo, et non différent par rapport au MTX.
- **Prise de poids et syndrome métabolique.** Au cours des études de développement, des prises de poids ( $\geq 7$  % à 6 mois) ont été notées plus fréquemment avec le baricitinib (9,8 %) qu'avec le placebo (2,8 %, Odds Ratio = 3,6 ; IC95 % 2,4-5,6) en particulier chez les patients avec un poids  $\leq 71$  kg ou un IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> <sup>(14)</sup>. Au cours des mêmes études de développement, une prise de poids significative a aussi été observée sous MTX et adalimumab. Le périmètre abdominal augmentait de 1-1,5 cm après 52 semaines de traitement par baricitinib versus 0,6 cm pour le MTX et 1,2 cm pour l'adalimumab. Une diminution significative de la glycémie à jeun était notée dans le groupe baricitinib versus placebo.

Pour le tofacitinib, les données disponibles sur la prise de poids et le syndrome métabolique sont limitées. Le RCP signale une prise de poids fréquente (1/10 à 1/100). L'EPAR mentionne une prise de poids moyenne de 2 kg au bout de 12 mois (population poolée tofacitinib 5 mg et 10 mg).

- **Concernant les événements cardiovasculaires**, les données des essais de phase III et à plus long terme des études d'extension, jusqu'à 8,5 ans de suivi avec le tofacitinib ne montrent pas d'augmentation de l'incidence d'événements malgré l'augmentation des taux de lipides <sup>(15-17)</sup>. Les données des essais de phase III et à plus long terme de l'étude d'extension, jusqu'à 5,5 ans de suivi avec le baricitinib ne montrent pas d'augmentation de l'incidence d'événements malgré l'augmentation des taux de lipides <sup>(21)</sup>. ORAL Surveillance est une étude prospective toujours en cours conçue à la demande de la FDA pour évaluer le risque de complications cardiovasculaires, de cancer et d'infections opportunistes aux doses de 5 mg et 10 mg deux fois/jour de tofacitinib. Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 50 ans, et présenter au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Les données examinées jusqu'à maintenant en matière de tolérance, montrent un risque accru d'embolie pulmonaire et de décès chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tofacitinib à des doses élevées (10 mg, deux fois par jour). Une analyse approfondie des résultats de cet essai clinique et des données disponibles sur les risques cardiovasculaires est en cours au niveau européen afin d'évaluer si des mesures sont nécessaires.

Si le profil cardiovasculaire des JAKi est rassurant, les données à long terme sont encore limitées, ce qui justifie le suivi à long terme des événements cardiovasculaires et de façon conjointe l'évolution du profil et de la qualité des lipides et des marqueurs d'athérome infra-clinique. Des études de phase IV pourraient permettre de comparer l'impact respectif des JAKi et des anti-TNF sur le risque cardiovasculaire.

- **Des modifications du bilan lipidique (élévation du cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides) surviennent sous traitement par tofacitinib ou baricitinib.** Elles sont maximales après 12 semaines de traitement et se stabilisent ensuite. Elles ne s'accompagnent pas de modifications du ratio HDL/LDL, ni d'une augmentation des événements cardiovasculaires et pourraient traduire une restauration des fonctions protectrices anti-athérogéniques. Toutefois, les données sont encore insuffisantes pour conclure à une amélioration du risque cardiovasculaire sous JAKi.
- **Les paramètres lipidiques doivent être contrôlés 12 semaines après la mise sous traitement JAKi. Un traitement par statine permet de normaliser les valeurs de LDLc.**
- **Du fait d'un possible risque thrombo-embolique, il est recommandé dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique de bien respecter pour tofacitinib la dose de 5mg deux fois par jour, seule autorisée dans cette indication.**

### Peut-on prescrire un JAKi chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme ?

Que ce soit pour le tofacitinib ou le baricitinib, les patients avec une maladie cardiovasculaire non contrôlée incluant des antécédents récents (<12 semaines) d'infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique instable, d'AVC, insuffisance cardiaque classe IV ont été exclus des essais cliniques de phase III.

### **Tofacitinib**

La tolérance cardiovasculaire a été analysée jusqu'en mars 2015 dans 2 études de phase I, 9 études de phase II, 6 études de phase III et 2 études d'extension jusqu'à 8,5 ans de suivi, incluant 6194 patients, et un total de 19406 patients-années <sup>(15, 16)</sup>.

Les événements cardiovasculaires les plus fréquemment observés étaient : fibrillation auriculaire n=24, infarctus du myocarde n=21, insuffisance coronarienne n=15. L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, infarctus cérébral, décès cardiovasculaire) et de l'insuffisance cardiaque était respectivement de 0,58/100 PA et de 0,23/100 PA dans les essais de phase III, non différente du placebo ou de l'adalimumab même si aucun événement n'est survenu sous méthotrexate. Elle n'augmentait pas dans les études d'extension (0,4/100 PA et 0,09/100 PA) avec des données sur 18400 patients. Ces taux sont également similaires à ceux observés dans les essais sous anti-TNF et ceux observés dans le registre nord-Américain CORRONA.

### **Baricitinib**

Les dernières données poolées ont été présentées à l'ACR 2017, incluant 8 études (phase I n=1, phase II n=3, phase III n=4, une phase d'extension jusqu'en septembre 2016), 3492 patients exposés soit 6637 PA, dont 2723 patients au moins 1 an et 1867 patients plus de 2 ans avec une durée maximale de 5,5 ans <sup>(17)</sup>. Au total, 31 événements cardiovasculaires majeurs ont été reportés soit une incidence de 0,5/100 PA. Au cours des phases de développement, l'incidence n'était pas différente du placebo ou du méthotrexate même si aucun événement n'est survenu sous adalimumab. Dans une analyse poolée de 6 études contrôlées contre placebo (3 études de phase II et 3 de phase III), à 6 mois, 1 cas d'insuffisance cardiaque a été noté sous placebo et 1 cas sous baricitinib 4 mg. Dans la population d'analyse incluant les 8 études, au total 14 cas ont été rapportés chez les patients exposés au baricitinib (quelle que soit la dose et la durée d'exposition), soit une incidence de 0,2/100 PA.

## **Peut-on prescrire un JAKi chez des patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle ?**

### **Tofacitinib**

Parmi les patients inclus dans les essais de développement du tofacitinib et les études d'extension, 17 à 25 % recevaient un traitement anti-hypertenseur. Il n'a pas été noté d'augmentation des chiffres moyens de pression artérielle systolique et diastolique en cours de traitement, même si un peu plus d'effets secondaires liés à l'hypertension artérielle ont été déclarés dans le groupe tofacitinib (1,4 %) par rapport au placebo (0,9 %) au cours des 6 premiers mois. Au-delà de 6 mois de traitement, cet effet secondaire était noté chez 2,8 % des patients traités par tofacitinib contre 1,5 % traités par adalimumab et 1,1 % traités par méthotrexate <sup>(15)</sup>. Dans les études d'extension, un effet secondaire lié à l'HTA est reporté dans 8,1 % des cas.

### **Baricitinib**

Il n'a pas été observé dans les études de développement d'augmentation des chiffres moyens de pression artérielle par rapport aux groupes placebo <sup>(14)</sup>. Pendant la période d'étude contre placebo, une hypertension artérielle systolique et diastolique est survenue au cours des 6 premiers mois de traitement respectivement dans 6,9 et 7,3 % sous baricitinib contre 6,6 et 6,8 % sous placebo. Chez 3464 patients atteints de PR inclus dans les études (une étude de phase I, 3 de phase II, 5 de phase III), un effet secondaire lié à l'HTA a été reporté chez 4,2 % des patients (données Lilly arrêtées au 10 août 2015).

## Peut-on prescrire un JAKi chez des patients ayant des antécédents thromboemboliques veineux ?

### Tofacitinib

Pour le tofacitinib, les données poolées des essais randomisés (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, psoriasis, rectocolite ulcéro-hémorragique) et du registre CORRONA <sup>(18)</sup> ne mettent pas en évidence d'augmentation significative du risque. Les données de pharmacovigilance post-commerciales aux USA ne rapportent pas des incidences de thromboses profondes et embolies pulmonaires plus élevées que celles observées sous biomédicaments <sup>(19)</sup>. Du fait des données préliminaires d'ORAL Surveillance, la FDA, l'EMA et l'ANSM recommandent dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique de bien respecter la dose de 5mg deux fois par jour. Il est préférable de privilégier un autre traitement que le tofacitinib chez les patients atteints de rectocolite hémorragique avec un risque thrombo-embolique du fait de la dose de 10 mg deux fois par jour dans cette indication.

### Baricitinib

**Une attention particulière concernant le risque d'événements thromboemboliques a été émise par la FDA et l'agence européenne pour le baricitinib avec modification récente des RCP pour le baricitinib.** Trente et un cas d'accidents thromboemboliques veineux (TVP/EP) sont survenus parmi les 3492 patients exposés au baricitinib (5,5 ans maximum, médiane 2,1 ans), soit une incidence de 0,5/100 PA <sup>(17)</sup>. Dans une analyse poolée de 6 études contrôlées contre placebo, à 6 mois, respectivement 0 et 5 événements thromboemboliques ont été signalés dans les groupes placebo (n=1070) et baricitinib 4 mg (n=997) <sup>(17)</sup>. Tous les patients avaient plusieurs facteurs de risque de survenue d'événement thromboembolique. Un cas est survenu 3 semaines après l'arrêt du baricitinib, 1 cas chez un patient qui a poursuivi le baricitinib et n'a pas reçu de traitement anticoagulant. Enfin, le baricitinib a été continué ou interrompu de manière temporaire dans 3 cas. Il n'a pas été noté d'augmentation de l'incidence au cours du temps. Sur 928 patients qui ont reçu le baricitinib 4 mg après le placebo, 1 cas est survenu dans les 24 semaines qui ont suivi le relai. Les facteurs de risque associés aux événements thromboemboliques étaient : l'âge >50 ans, un IMC >35 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent thromboembolique, l'utilisation d'AINS de type Coxib <sup>(17)</sup>. Il ne semble pas exister de lien avec l'augmentation du nombre de plaquettes <sup>(17)</sup>.

► Au total, une augmentation du risque de survenue d'événements thromboemboliques veineux ne peut pas être exclue avec les JAKi. Au vu de son incidence faible, ce sur-risque éventuel est difficile à évaluer <sup>(22)</sup>. Par précaution, le bénéfice/risque du traitement doit bien être évalué chez les patients présentant des facteurs de risque.

- **Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'augmentation du risque cardiovasculaire sous traitement JAKi. Les JAKi ne sont pas contre-indiqués en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme. Toutefois, il n'est pas recommandé de débiter un traitement JAKi en cas de maladie cardiovasculaire non contrôlée : infarctus du myocarde ou AVC <12 semaines, cardiopathie ischémique instable, insuffisance cardiaque classe IV.**
- **Du fait des données rapportées avec le baricitinib et le tofacitinib, les JAKi doivent être utilisés avec précaution chez les patients avec des facteurs de risque de TVP/EP, tels qu'un âge élevé, une obésité, un antécédent médical de TVP/EP, ou chez les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale et d'une immobilisation. Si des signes cliniques de TVP/EP apparaissent, le traitement par JAKi doit être temporairement interrompu et une évaluation médicale des patients doit être effectuée rapidement suivie d'une prise en charge thérapeutique appropriée.**

## Existe-t-il des interactions entre JAKi et les traitements cardiologiques ou les traitements anticoagulants ?

### Tofacitinib

La majorité du métabolisme du tofacitinib est hépatique et passe par le cytochrome P450 (CYP3A4 et dans une moindre mesure CYP2C19) ce qui implique une interaction forte avec les médicaments inhibant ces cytochromes (par exemple kétoconazole, fluconazole, tacrolimus, ciclosporine). La dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg une fois par jour chez les patients recevant du kétoconazole ou fluconazole. L'utilisation concomitante de tofacitinib avec le tacrolimus et la ciclosporine doit être évitée. Les inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine vont au contraire augmenter le métabolisme du tofacitinib et diminuer son exposition (RCP).

### Baricitinib

Le métabolisme du baricitinib est essentiellement rénal (75 %), moins de 10 % sont métabolisés via le cytochrome P450 rendant donc faible le risque d'interactions médicamenteuses avec les inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. *In vitro*, le baricitinib est un substrat pour le transporteur d'anions organiques (OAT) de type 3. L'administration concomitante avec les inhibiteurs de l'OAT3 (probénécide, léflunomide, ibuprofène et diclofénac à un moindre degré) peut augmenter l'exposition au baricitinib et doit donc être réalisée avec précaution. Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib avec des substrats du CYP3A simvastatine, éthynylestradiol ou lévonorgestrel, n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces médicaments (RCP).

Un traitement par atorvastatine instauré à la 6<sup>ème</sup> semaine en association avec le tofacitinib <sup>(2)</sup> ou dans les 6 premiers mois avec le baricitinib <sup>(4)</sup> a permis une normalisation des paramètres lipidiques sans augmentation des effets secondaires attribuables aux statines.

**Il n'y a pas de contre-indication à la prescription concomitante de statines ou d'anticoagulants.**

## Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire en pratique

**Le risque cardiovasculaire est évalué à l'aide de l'outil SCORE** (Systematic coronary risk estimation). **Pour les patients atteints de PR, le score obtenu avec l'outil SCORE doit être multiplié par un facteur de 1,5** <sup>(20)</sup>. Le risque cardiovasculaire doit être évalué au moins tous les 5 ans et à chaque modification du traitement de fond.

**En fonction du niveau de risque cardiovasculaire, l'objectif de LDLc est déterminé selon les recommandations HAS 2017 (Tableau) et un traitement par statine sera instauré selon le niveau de risque.**

**Dans le cadre d'un traitement par tofacitinib ou baricitinib, les paramètres lipidiques doivent être évalués 8 à 12 semaines après l'initiation du traitement.**

L'hypertension artérielle, définie de manière consensuelle comme une pression artérielle  $\geq 140/90$  mmHg mesurée en consultation et persistant dans le temps, est prise en charge selon les recommandations de la HAS datant de septembre 2016 ([https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2059286/en/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/en/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte))

Des conseils diététiques et l'activité physique sont à promouvoir. Il faut réduire la sédentarité, lutter contre le surpoids et l'obésité, diminuer la consommation d'alcool, de tabac, d'aliments gras, salés et sucrés.

L'équation de risque cardiovasculaire **SCORE** estime le risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans, en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), de la pression artérielle systolique, du cholestérol total, du statut tabagique et de la concentration en HDLc ([http://www.heartscore.org/fr\\_FR/access](http://www.heartscore.org/fr_FR/access))

**4 niveaux de risque** (faible, modéré, élevé, très élevé) ont ainsi été définis **en fonction du risque des objectifs de LDLc à atteindre (HAS 2017 <https://www.has-sante.fr>)**





	Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de 1 <sup>ère</sup> intention	Intervention de 2 <sup>nde</sup> intention
<b>Faible</b>	SCORE <1 %	<1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
	1 % $\leq$ SCORE <5 % Diabète de type 1 ou 2 <40 ans, sans facteur de risque CV ni atteinte organe cible	<1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
<b>Élevé</b>	5 % $\leq$ SCORE <10 % Diabète de type 1 ou 2 <40 ans avec $\geq 1$ facteur de RCV ou atteinte d'organe cible $\geq 40$ ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	<1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
	TA $\geq 180/110$ mm Hg			
	SCORE $\geq 10$ % Diabète de type 1 ou 2 $\geq 40$ ans avec $\geq 1$ facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
<b>Très élevé</b>	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère	<0,70 g/L (1,8 mmol/L)		
	Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)			

**En 1<sup>ère</sup> intention, une modification du mode de vie** est recommandée lorsque le LDL-C est supérieur à l'objectif, seule lorsque le risque est faible ou modéré, associée au traitement hypolipémiant lorsque le risque est élevé ou très élevé.

**En 2<sup>ème</sup> intention, lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de 3 mois d'une intervention de 1<sup>ère</sup> intention bien suivie par le patient, un traitement hypolipémiant sera instauré ou intensifié selon le niveau de risque.**

**Les statines recommandées** (meilleur coût-efficacité) sont la simvastatine et l'atorvastatine. Une autre statine peut être utilisée en cas d'intolérance. Le choix de la dose de simvastatine ou d'atorvastatine se fait en tenant compte du niveau initial du LDL-C du patient, du niveau initial du risque cardiovasculaire et de l'objectif visé.

Médicament	Posologie (mg.j <sup>-1</sup> )				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		√	√	√	
Atorvastatine		√	√	√	√
Rosuvastatine					

-  Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
  -  Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
  -  Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : >40 %)
  -  Hors AMM/non recommandé
  - √ Statines les plus efficaces
- L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire

## Références

1. Tournadre A, Mathieu S, Soubrier M. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016;8:180-91.
2. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:71-80.
3. Kremer JM, Genovese MC, Keystone E et al. Effects of Baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase IIb Study of Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:943-52.
4. Taylor PC, Kremer JM, Emery P et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. *Ann Rheum Dis* 2018;0:1-8.
5. Gladman DD, Charles-Schoeman C, McInnes IB et al. Changes in Lipid Levels and Incidence of Cardiovascular Events Following Tofacitinib Treatment in Patients with Psoriatic Arthritis: An Integrated Analysis across Phase 3 and Long-Term Extension Studies [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017 69 Suppl 10.



6. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2015;67:616-25.
7. Robertson J, Porter D, Sattar N et al. Interleukin-6 blockade raises LDL via reduced catabolism rather than via increased synthesis: a cytokine-specific mechanism for cholesterol changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1949-52.
8. Pérez-Baos S, Barrasa JI, Gratal P et al. Tofacitinib restores the inhibition of reverse cholesterol transport induced by inflammation: understanding the lipid paradox associated with rheumatoid arthritis. *Br J Pharmacol* 2017;174:3018-31.
9. Kume K, Amano K, Yamada S et al. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int* 2017;37:2079-85.
10. Kume K, Amano K, Yamada S et al. Tofacitinib Monotherapy Improves Arterial Stiffness in Conventional Dmards Active Rheumatoid Arthritis Patients. a Cohort Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017 69 Suppl 10.
11. Wang Z, Wang S, Wang Z et al. Tofacitinib ameliorates atherosclerosis and reduces foam cell formation in apoE deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;490:194-201.
12. Furumoto Y, Smith CK, Blanco L et al. Tofacitinib Ameliorates Murine Lupus and Its Associated Vascular Dysfunction. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2017;69:148-60.
13. Nurmohamed M, Choy E, Charles-Schoeman C et al. Impact of Tofacitinib Treatment Compared with Placebo or Methotrexate on Cardiovascular Risk Scores in Six Phase 3 Randomized Controlled Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017 69 Suppl 10.
14. EPAR - Public assessment report [Internet]. ema.europa.eu. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/004085/WC500223725.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf)
15. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:261-71.
16. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253-62.
17. Weinblatt M, Taylor PC, Burmester GR et al. Cardiovascular Safety during Treatment with Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10).
18. Mease PJ, Kremer J, Cohen S et al. Incidence of Thromboembolic Events in the Tofacitinib Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ulcerative Colitis Development Programs [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017 69 Suppl 10.
19. Verden A, Dimbil M, Kyle R et al. Analysis of Spontaneous Postmarket Case Reports Submitted to the FDA Regarding Thromboembolic Adverse Events and JAK Inhibitors. *Drug Saf* 2017 Dec 2.[Epub ahead of print]
20. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S 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;76:17-28.
21. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis [abstract 511]. *Arthritis Rheumatol* 2017;69 (suppl 10).