

5

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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Il existe au cours de la PR une augmentation du risque cardiovasculaire, principalement dû au risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ⁽¹⁻³⁾. Ce sur-risque cardiovasculaire, dont la physiopathologie n'est pas totalement élucidée, est lié à l'inflammation systémique, laquelle est à l'origine d'altérations endothéliales et à une plus grande prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire ^(2, 3). Certains traitements de fond de la PR, tels que le méthotrexate ou les anti-TNF α , ont montré leur capacité à réduire ce sur-risque tant en ce qui concerne la fréquence des accidents cardiovasculaires ainsi que la mortalité qui leur est liée ⁽⁴⁾.

Le rituximab peut-il réduire le sur-risque cardiovasculaire au cours de la PR ?

- **L'évaluation du risque cardiovasculaire :**

On ne dispose pas actuellement de données cliniques concernant un potentiel effet bénéfique du rituximab sur l'excès de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Dans les études à long terme évaluant les effets indésirables du RTX dans les essais contre placebo, il n'y a pas plus d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients traités par RTX que chez ceux ayant reçu le placebo et l'incidence est similaire à celle des patients ayant une PR ^(5, 41). Une amélioration de la fonction endothéliale, première étape de l'athérome a été rapportée ⁽⁶⁻⁸⁾. Les résultats concernant l'amélioration de la compliance artérielle et la diminution de l'épaisseur média sont discordants ^(9, 10). Toutefois, ces études portent sur de faibles effectifs et avec un suivi ne dépassant pas 24 à 52 semaines.

- **L'évaluation de l'impact sur le métabolisme lipidique :**

Il existe dans la PR une dyslipidémie qui se caractérise par une diminution du HDL cholestérol et une augmentation de l'indice athérogène (Cholestérol total / HDL-cholestérol) ⁽¹¹⁾. Dans la PR, le RTX montre dans la plupart des études une amélioration du profil lipidique au sixième mois et il existe une augmentation du cholestérol total, du HDL-cholestérol mais une diminution de l'indice athérogène ^(6, 7, 9, 12-14). Ces modifications favorables sont également observées pour les apo-lipoprotéines avec une diminution du ratio apoB /Apo A-1 ⁽¹⁴⁾. Ces modifications favorables ne semblent être observées que chez les patients répondeurs au traitement ^(9, 14). Toutefois dans deux études, il n'existe aucune modification significative du bilan lipidique ^(8, 10). Par ailleurs le RTX pourrait modifier de façon favorable la fraction anti-inflammatoire du HDL cholestérol ⁽¹⁴⁾.

Au cours du lupus érythémateux systémique, une augmentation du HDL cholestérol avec une diminution de l'indice athérogène a été documentée chez douze patients après un an de traitement sans variation significative du cholestérol total ni du LDL-cholestérol et, dans une autre étude, il a été observé une diminution des triglycérides sans variation statistiquement significative des autres paramètres du bilan lipidique ^(15, 16).

Existe-t-il un risque d'accident cardiovasculaire lors d'un traitement par rituximab ?

Les effets indésirables cardiovasculaires sont exceptionnels sous rituximab. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive immédiate ou retardée, d'insuffisance coronarienne voire d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme (tachycardie ventriculaire, arythmie) ont parfois été rapportés, avec une fréquence inférieure à 1 pour 10000 ⁽¹⁷⁻²⁵⁾.

● Expérience au cours des lymphomes

La plupart de ces événements a été signalée chez des patients traités par une association RTX et chimiothérapie conventionnelle pour un lymphome non-hodgkinien, ayant par ailleurs des antécédents cardiovasculaires (insuffisance coronarienne ou insuffisance cardiaque congestive) ^(18,19). Leur survenue a été rapportée à la lyse cellulaire tumorale qui entraîne la libération d'une grande quantité d'interleukine 6 (IL-6) et de TNF α ^(18,19). Ces deux cytokines pro-inflammatoires sont inotropes négatives et pourraient de plus avoir plusieurs effets délétères potentiels : une action vasoconstrictrice sur les coronaires, une capacité activatrice sur les plaquettes et un effet déstabilisant sur la plaque athéromateuse ^(18,19).

● Expérience dans la PR

Lors des essais thérapeutiques effectués dans la PR, quelques rares effets cardiovasculaires (hypertension artérielle, tachycardie, arythmie, insuffisance coronarienne, tamponnade) ont été observés, sans aucune différence significative par rapport aux patients ayant reçu le placebo. La plupart des patients avaient des antécédents cardiovasculaires ^(26,27). Il est possible que la survenue de ces événements soit en partie imputable aux corticoïdes administrés conjointement au RTX (ou au placebo) dans ces études.

De ce fait, le RTX est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque sévère (stade IV NYHA) ou d'insuffisance coronarienne mal équilibrée (angor instable). En cas de doute, un avis spécialisé cardiologique est recommandé.

L'existence d'une hypertension artérielle, de troubles du rythme ou de la conduction ou d'une coronaropathie et/ou d'une maladie thromboembolique n'est pas une contre-indication au RTX si ces pathologies sont bien équilibrées. Dans le cas contraire, leur équilibration est nécessaire préalablement au traitement par RTX.

Existe-t-il des interactions entre le rituximab et les traitements cardiologiques ?

Les statines pourraient diminuer l'efficacité du RTX, au moins en théorie, mais cela n'est pas confirmé en pratique clinique.

En effet la déplétion en cellules B nécessite l'intégrité de la couche lipidique cellulaire qui est modifiée par l'hypocholestérolémie induite par les statines et il a été montré que l'association de statine au RTX diminuait in vitro la lyse de cellule de lymphomes B ⁽²⁸⁾. Toutefois, plusieurs études observationnelles n'ont pas montré de diminution de la survie chez les patients traités par RTX pour un lymphome selon qu'ils aient ou non un traitement par statines ⁽²⁹⁻³⁴⁾. Dans la PR, les premières données (registre DREAM) ont suggéré que les statines pourraient diminuer l'efficacité

du RTX ⁽³⁵⁾. Vingt trois patients exposés aux statines ont été comparés à 164 patients non exposés. A six mois, la diminution du DAS (Disease Activity Score) était moins importante chez les sujets exposés (0,5 +1,9 vs 1,0 +1,3), la durée de réponse plus courte (7 vs 9 mois ; $p < 0,001$) et le risque d'échec plus important (HR=2,3 ; IC95% 1,4-3,9 ; $p=0,002$). Cela n'a pas été confirmé par l'équipe de Emery et al, ni dans l'étude posthoc des essais randomisés contre placebo avec le RTX ^(36, 37).

En pratique, il n'y a donc pas de recommandation pour ne pas associer des statines au rituximab.

Existe-t-il des interactions entre le rituximab et les traitements anticoagulants ?

Il n'existe à ce jour aucune donnée mentionnant l'existence d'interactions entre le RTX et les anticoagulants oraux ou parentéraux.

Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire en pratique

Selon les dernières recommandations de l'EULAR, le rhumatologue doit être responsable de la gestion du risque cardiovasculaire chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ⁽³⁸⁾. La diminution du risque passe par un contrôle optimal de la polyarthrite. L'évaluation du risque est recommandée pour tous les patients tous les cinq ans et lorsque le traitement est modifié. La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire repose sur les recommandations spécifiques à chaque pays. La prise en charge de la dyslipidémie, du diabète, et de l'hypertension artérielle a fait récemment l'objet d'une mise au point par des experts français ⁽³⁹⁾.

La prise en charge du risque cardiovasculaire nécessite également de prescrire le moins longtemps possible et à la posologie la plus faible possible des corticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens surtout chez les patients qui ont des antécédents cardiovasculaires ou des facteurs de risque cardiovasculaire et qu'il faut insister auprès de nos patients pour qu'ils aient une alimentation équilibrée, réalisent régulièrement de l'exercice physique et arrêtent leur tabagisme ⁽³⁸⁾.

● **Prise en charge de la dyslipidémie**

La prise en charge de la dyslipidémie dépend du risque cardiovasculaire global ⁽⁴⁰⁾.

▷ Les patients à très haut risque cardiovasculaire sont les suivants : pathologies cardiovasculaires ischémiques incluant infarctus du myocarde, angine de poitrine, coronaropathie silencieuse ou stent, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, plaque carotidienne, insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire DFG < 60 ml/min), diabète de type 2 ou type 1.

▷ Chez les autres patients, le risque cardiovasculaire global doit être évalué par l'équation Heart SCORE qui permet de calculer le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. Cette équation prend en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique, le cholestérol total et le HDL-cholestérol. Elle

permet de définir :

- les patients à très haut risque vasculaire (SCORE $\geq 10\%$) ;
- à haut risque cardiovasculaire (SCORE $\geq 5\%$ et $< 10\%$) ;
- à risque modéré (SCORE $\geq 1\%$ et $< 5\%$) ;
- et à faible risque (SCORE $< 1\%$).

Le Heart Score peut être calculé en ligne <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>.

▷ L'évaluation du risque doit être réalisée quand le rhumatisme inflammatoire chronique est contrôlé car l'inflammation modifie les paramètres lipidiques. Ainsi le traitement hypolipémiant ne doit pas être discuté lorsque la PR est active et doit être traitée par RTX surtout s'il existe des incertitudes sur l'efficacité du RTX chez les patients sous statines. Le score obtenu doit être multiplié par 1,5 en cas de PR.

▷ **Le risque cardiovasculaire global doit être évalué au moins tous les 5 ans et après chaque changement majeur de traitement de fond du rhumatisme pour les PR et tous les ans pour les patients atteints de lupus⁽³⁸⁾.** A partir du risque cardiovasculaire global, des cibles pour le LDL cholestérol ont été définies ainsi que la prise en charge thérapeutique pour atteindre ces cibles (règles hygiéno-diététiques (RHD) et/ou statines) (Tableau 1). En cas de traitement par statine, il faudra s'assurer au troisième mois que la cible du LDL cholestérol est bien obtenue.

● **Tableau 1. Prise en charge de la dyslipidémie.**

Heart SCORE® (%) (x 1,5 si PR)	CIBLE	Valeurs de cholestérol LDL			
		< 0,70 g/L < 1,8 mmol/L	0,70 < 1,00 g/L 1,8 à < 2,5 mmol/L	1,00 à 1,90 g/L 2,5 à < 4,9 mmol/L	> 190 mg/dL > 4,9 mmol/L
< 1	1,15 g/l	pas d'intervention	pas d'intervention	RHD	RHD ± traitement si non contrôlé
≥ 1 à < 5	1,15 g/l	RHD	RHD	RHD ± traitement si non contrôlé	RHD ± traitement si non contrôlé
≥ 5 à < 10	1,00 g/l	RHD ± traitement	RHD ± traitement	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat
≥ 10 ou très haut risque CV	0,70 g/l	RHD ± traitement	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat

RHD : règles hygiéno-diététiques

● **Prise en charge de l'hypertension artérielle**

Les patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique doivent avoir un dépistage annuel de l'hypertension artérielle et à chaque consultation dans le lupus⁽³⁹⁾. Si la si TA $\geq 140/90$ mmHg, il faut confirmer par mesure hors du cabinet (auto-mesure ou Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) ou adresser au médecin traitant ou au cardiologue pour une prise en charge de l'hypertension.

En auto-mesure, la TA doit être <135/85 mmHg. Si la TA est $\geq 180/110$ mmHg, il faut adresser d'emblée au médecin traitant ou au cardiologue pour une prise en charge de l'hypertension. Les patients ayant une hypertension traitée doivent avoir une mesure tensionnelle pluriannuelle.

● **Prise en charge du diabète**

Il est recommandé de dépister un diabète tous les 1 à 3 ans, en fonction des facteurs de risque (surpoids, obésité, tour de taille élevé, corticoïdes, ATCD familial de diabète, ATCD personnel de glycémie élevée) ⁽³⁹⁾.

Le diagnostic de diabète se fait en présence d'une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l) confirmée sur 2^{ème} prélèvement ou d'une glycémie $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/l). En cas de découverte de diabète, se référer au médecin traitant, à l'endocrinologue ou au diabétologue.

En cas de diabète déséquilibré, il est important de discuter de l'opportunité d'un traitement par rituximab du fait des prémédications par méthylprednisolone.

Références

1. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-97.
2. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology* 2014;53:2143-54.
3. Tournadre A, Mathieu S, Soubrier M. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8:180-191.
4. Roubille C, Richer V, Starnino T et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480-9.
5. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial program with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1496-502.
6. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor α blocker therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:1821-24.
7. Kerekes G, Soltész P, Dér H et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:705-10.
8. Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C et al. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001267.
9. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci* 2016;31:202-7.

10. Mathieu S, Pereira B, Dubost JJ et al. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1107-11.
11. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460-9.
12. Naerr GW, Rein P, Saely CH, Drexel H. Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Vascul Pharmacol.* 2016;81:22-30.
13. Hassan E, Olusi S, Mokadem K et al. Long-term effects of rituximab-treatment on serum lipid profile in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (Suppl3).
14. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013;72:560-5.
15. Pego-Reigosa JM, Lu TY, Fontanillo MF et al. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:691-6.
16. Fernandez-Nebro A, Marengo JL, Lopez-Longo F et al. The effects of rituximab on the lipid profile of patients with active systemic lupus erythematosus: results from a nationwide cohort in Spain (LESIMAB). *Lupus* 2014;23:1014-22.
17. Résumé des Caractéristiques du Produit Mabthera® .
18. Tournamille JF, Rigal-Huguet F, Pathak A, et al. Cardiac effects of cytokines produced after rituximab infusion. *Bull Cancer* 2005;92:769-71.
19. Garypidou V, Perifanis V, Tziomalos K, Theodoridou S. Cardiac toxicity during rituximab administration. *Leuk Lymphoma* 2004;45:203-4.
20. Petrie CJ, Weir RA, Lindsay MM et al. Severe left ventricular dysfunction in a patient with a typical haemolytic- uremic syndrome treated with rituximab-coincidence or cause. *NDT plus* 2010;3:269-70.
21. Kanamori H, Tsutsumi Y, Mori A et al. Delayed reduction in left ventricular function following treatment of non- Hodgkin's lymphoma with chemotherapy and rituximab, unrelated to acute infusion reaction. *Cardiology* 2006;105:184-7.
22. Poterucha JT, Westberg M, Nerheim P, Lovell JP. Rituximab-induced polymorphic ventricular tachycardia. *Tex Heart Inst J* 2010;37:218-20.
23. Arai Y, Tadokoro J, Mitani K. Ventricular tachycardia associated with infusion of rituximab in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2005;78:317-8.
24. Cervera Grau JM, Esquerdo Galiana G, Belso Candela A et al. Complete atrioventricular block induced by rituximab in monotherapy in an aged patient with non-Hodgkin's diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2008;10:298-9.
25. Armitage JD, Montero C, Benner A et al. Acute coronary syndromes complicating the first infusion of rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8:253-5.
26. Cohen S, Emery P, Greenwald MW et al. Rituximab for rheumatoid arthritis to refractory-anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks (REFLEX). *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.

27. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment : results of a phase IIb double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
28. Winiarska M, Bil J, Wilczek E et al. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. *PLoS Med* 2008;5:e64.
29. Rabinowitz I. Interaction between statins and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5486; author reply 5486.
30. Nowakowski GS, Maurer MJ, Habermann TM et al. Statin use and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:412-17.
31. Samaras P, Heider H, Haile SR et al. Concomitant statin use does not impair the clinical outcome of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab-CHOP. *Ann Hematol* 2010;89:783-7.
32. Ennishi D, Asai H, Maeda Y et al. Statin-independent prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol* 2010;21:1217-21.
33. Koo YX, Tan DS, Tan IB et al. Effect of concomitant statin, metformin, or aspirin on rituximab treatment for diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1509-16.
34. Carver JR, Johnson T, Schuster SJ. Rituximab and statins. *J Clin Oncol*. 2010;28:e611; author reply e612.
35. Arts EE, Jansen TL, Broeder AD et al. Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:877-8.
36. Das S, Fernandez Matilla M, Dass S et al. Statins do not influence clinical response and B cell depletion after rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:463-4.
37. Lehane PB, Lacey S, Hessey EW, Jahreis A. Effect of concomitant statins on rituximab efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1906-8.
38. 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* 2016 Oct 3. [Epub ahead of print]
39. Gossec L, Baillet A, Dadoun S 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* 2016;83:501-9.
40. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Atherosclerosis* 2012;223:1-68.
41. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42:1761-6.