

## 5

## Que faire en cas d'affections cardiovasculaires ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

**Dans la PR, le risque cardiovasculaire, principalement d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral est augmenté <sup>(1-3)</sup>. Il existe également une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire <sup>(4-6)</sup>.**

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 d'une plus grande prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires <sup>(2,3)</sup>. Certains traitements de fond de la PR, tels que le méthotrexate ou les anti-TNF $\alpha$ , ont montré leur capacité à réduire la fréquence des accidents cardiovasculaires ainsi que la mortalité qui leur est liée <sup>(7)</sup>.

### Interleukine-6 et pathologie cardiovasculaire

Si la CRP (C reactive protein) est un marqueur du risque cardiovasculaire qui peut être utile aussi bien en prévention primaire que secondaire, son implication dans l'augmentation du risque cardiovasculaire n'est actuellement plus retenue <sup>(8)</sup>.

A l'inverse l'IL-6 semble avoir un lien de causalité dans le risque cardiovasculaire. Chaque augmentation d'une déviation standard du log de l'IL-6 est associée à une augmentation de 25 % du risque d'événement cardiovasculaire dans la population générale. L'IL-6 est corrélée avec la dysfonction endothéliale, première étape de l'athérosclérose et avec la rigidité vasculaire <sup>(8)</sup>. Elle a été aussi impliquée dans la déstabilisation de la plaque d'athérome <sup>(8,11)</sup>.

L'élément le plus convaincant pour envisager un rôle direct de l'IL-6 dans l'athérosclérose provient des études génétiques utilisant le concept de la randomisation mendélienne <sup>(9,10)</sup>. Celles-ci ont pour but d'évaluer l'association entre le génotype, le phénotype et le risque de la maladie coronarienne, arguant du fait qu'un individu ayant une prédisposition génétique pour un facteur de risque cardiovasculaire élevé, doit avoir une augmentation proportionnelle du risque cardiovasculaire.

Ces études ont montré que ce n'était pas le cas pour la CRP, rendant peu probable son implication dans la genèse de l'athérome <sup>(11)</sup>. En revanche, les études génétiques ont montré que l'IL-6 semblait être impliquée dans l'athérome <sup>(9,10)</sup>. Ainsi, le variant Asp358Ala du gène du récepteur de l'IL-6 est associé à une augmentation du clivage du récepteur de l'IL-6 à la surface des cellules effectrices conduisant à des concentrations plus importantes de la forme soluble du récepteur de l'IL-6 <sup>(10)</sup>. Malgré une augmentation des concentrations d'IL-6, cette mutation diminue l'effet de l'IL-6 sur les hépatocytes, les monocytes, les macrophages et entraîne ainsi une diminution de la CRP et du fibrinogène, clairement associée à une diminution du risque cardiovasculaire. Le tocilizumab (TCZ) entraîne un profil identique à celui associé au variant Asp358Ala <sup>(10)</sup>.

## Interleukine-6 et métabolisme lipidique

Dans les essais randomisés contre placebo, les patients traités par TCZ ont un risque quatre fois plus important d'avoir une hypercholestérolémie (OR=4,64 ; IC95% : 2,71-7,95). Cette augmentation porte sur le HDL cholestérol (OR=2,25 ; 1,14-4,44), mais surtout sur le LDL cholestérol (OR=4,80 ; 3,27-7,05)<sup>(12)</sup>. Ceci n'est pas observé chez les patients traités par anti-TNF<sup>(12)</sup>.

Toutefois si le TCZ augmente de façon indiscutable le LDL et le HDL cholestérol, il n'est pas clairement établi que cela puisse avoir un effet délétère sur le risque cardiovasculaire observé dans la PR.

Dans l'étude MEASURE où 132 patients ont été traités par TCZ ou placebo, il a été observé une augmentation plus importante du cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides chez les patients traités par TCZ sans qu'il y ait de variation significative du HDL cholestérol, du rapport ApoB/ ApoA1, et des LDL oxydés<sup>(13)</sup>. Chez les patients recevant le TCZ, il existait une diminution de la SAA liée au HDL cholestérol et une élévation de la paraoxonase suggérant le passage d'un HDL cholestérol pro inflammatoire à un HDL cholestérol anti-inflammatoire<sup>(13)</sup>. Par ailleurs il existait une diminution de la phospholipase A2 et de la lipoprotéine-a Lp(a) qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire<sup>(13)</sup>.

Dans l'étude ADACTA, 364 patients ont reçu soit TCZ, soit adalimumab. Les patients traités par TCZ avaient une augmentation plus importante du LDL cholestérol, du HDL cholestérol, du cholestérol total, du ratio athérogène cholestérol total/HDL cholestérol et des triglycérides que les patients traités par adalimumab<sup>(14)</sup>. La SAA associée au HDL cholestérol, la phospholipase A2 et la Lp(a) étaient diminuées de façon significative dans le groupe recevant le TCZ par rapport aux patients recevant l'adalimumab<sup>(14)</sup>. Cette baisse de la SAA liée au HDL, de la lipoprotéine (a), de la phospholipase A2 survenait également chez les patients non répondeurs au TCZ suggérant que ces effets ne dépendaient pas de la réponse au traitement de la PR mais étaient propre au TCZ. Une inhibition de la synthèse de la Lp(a) a été démontrée récemment avec une inhibition du mRNA de la LPA (a) dans les hépatocytes<sup>(15)</sup>.

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

### ● Tocilizumab et pathologie athéromateuse

On ne dispose pas actuellement de données cliniques concernant un potentiel effet bénéfique du TCZ sur l'excès de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Dans les phases d'extension des études randomisées contre placebo après un suivi de 12 293 patients-année (PA), il n'existe pas d'augmentation significative des infarctus du myocarde (0,29 /100 PA), d'accident vasculaire cérébral (0,16 /100 PA)<sup>(16)</sup>. Ces taux sont similaires à ceux observés dans les études épidémiologiques concernant la PR<sup>(16)</sup>.

L'étude ENTRACTE a évalué les événements cardiovasculaires chez les patients ayant une PR avec facteur de risque cardiovasculaire, survenant sous TCZ ou sous étanercept (ETA)<sup>(17)</sup>. 3080 patients de plus de 50 ans ayant une PR active (articulations douloureuses et gonflées >8 et CRP >3 mg/l), et un ou plus facteur de risque cardiovasculaire, des manifestations extra articulaires ou des antécédents cardiovasculaires, et en échec des traitements de fond conventionnels ont reçu soit du TCZ à la posologie de 8mg/kg (n=1538) ou de l'étanercept (50 mg/semaine, n=1542). Après un suivi de 3,2 ans, le nombre d'événements cardiaques majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral non mortel) a été de 83 pour 4900 PA traités par TCZ et de 78 pour 4891 PA traités par étanercept (HR=1,05 ; 0,77-1,43). Une augmentation du LDL cholestérol a été observé chez 12% et 1% des patients traités par TCZ et ETA respectivement<sup>(17)</sup>. Il n'a pas été montré de sur-risque d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral non mortel) dans les bases de données (MEDICARE, IMS Health, Marketscan) chez les patients recevant du TCZ (n=8790) ou un anti-TNF (17821) après avoir reçu antérieurement un anti-TNF ou de l'abatcept ou du tofacinib (HR=0,690 [0,60-1,36])<sup>(18)</sup>.

Les résultats sur l'athérome infra clinique sont divergents. Le TCZ entraîne une amélioration de la fonction endothéliale, première étape de l'athérome et une amélioration de la compliance artérielle, facteur de risque cardiovasculaire, du même ordre que les anti-TNF dans certaines études<sup>(18, 19)</sup>. Dans l'étude MEASURE, la compliance artérielle s'est moins améliorée chez les patients recevant le TCZ que le placebo<sup>(13)</sup>.

- **Tocilizumab et insuffisance cardiaque**

Chez 17 patients ayant une PR, le TCZ a permis une amélioration de la fraction d'éjection de façon concomitante à la diminution de l'activité de la PR<sup>(20)</sup>. L'efficacité du TCZ a été rapportée chez un patient ayant une PR et un autre une maladie de Castleman associée à une insuffisance cardiaque<sup>(21, 22)</sup>.

- **Tocilizumab et troubles du rythme**

L'augmentation de l'intervalle QT corrigé (QTc) est bien documentée dans la PR : c'est un facteur prédictif de fibrillation auriculaire et de mort subite.

Le TCZ n'a pas en soi un effet anti-arythmique mais chez des patients ayant une PR, il permet de corriger l'intervalle QTc<sup>(23)</sup>.

**Peut-on prescrire du tocilizumab chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de troubles du rythme ?**

**Il ne semble pas exister de contre-indication à prescrire du TCZ, après avoir pris l'avis d'un cardiologue.**

- **Existe-t-il des interactions entre le tocilizumab et les médicaments à visée cardiovasculaire ?**

L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP450 (CYP1A2, CYP 2C9, CYP2C19 et CYP3A4) est réduite par l'IL-6 et peut être restaurée lors de la mise en place d'un

traitement par TCZ <sup>(24)</sup>. Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par TCZ, les patients recevant des médicaments métabolisés par ces isoenzymes (par exemple l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la warfarine, la théophylline, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) doivent être contrôlés, dans la mesure où la posologie de ces médicaments peut nécessiter un ajustement <sup>(24)</sup> (Voir fiche « Bilan préthérapeutique »). Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue, l'effet du TCZ sur l'activité des isoenzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement <sup>(24)</sup>.

### 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 PR <sup>(25)</sup>. La diminution du risque passe par un contrôle optimal de la PR. 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. Nous aborderons la prise en charge de la dyslipidémie, du diabète, et de l'hypertension artérielle qui a fait récemment l'objet d'une mise au point par des experts français <sup>(26)</sup>.



Pour rappel, la prise en charge du risque cardiovasculaire nécessite 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 il faut insister auprès de nos patients pour qu'ils aient une alimentation équilibrée, réalisent régulièrement de l'exercice physique et arrêtent le tabagisme <sup>(25)</sup>.

#### ● **Prise en charge de la dyslipidémie**

**La prise en charge de la dyslipidémie dépend du risque cardiovasculaire global <sup>(27)</sup>.**

- Les patients à très haut risque cardiovasculaire, qui doivent être suivis par un cardiologue, 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 et permet de définir :
  - ▷ les patients à très haut risque vasculaire (SCORE > 10%) ;
  - ▷ à haut risque cardiovasculaire (SCORE > 5% et < 10%,) ;
  - ▷ à risque modéré (SCORE > 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. 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 <sup>(25)</sup>.** 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).

Dans le cadre d'un traitement par TCZ, il faut vérifier le bilan lipidique au troisième mois car les perturbations lipidiques sont précoces. Il semble également utile de le vérifier à un an. En cas de traitement par statine, il faudra s'assurer au troisième mois que la cible du LDL cholestérol est bien obtenue. L'utilisation de pravastatine ou de rosuvastatine semble préférable car elles n'interagissent pas avec le cytochrome CYP 450.

● **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	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat

RHD : règles hygiéno-diététiques

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

**Les patients ayant un RIC doivent avoir un dépistage annuel de l'hypertension artérielle et à chaque consultation dans le lupus.**

Si la TA ≥ 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 ≥ 180/110 mmHg, il faut adresser d'emblée les patients 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. Il faudra être particulièrement

attentif chez les patients traités par TCZ car c'est un effet indésirable rapporté dans les RCP du produit <sup>(24)</sup>.

● **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, antécédent familial de diabète, antécédent personnel de glycémie élevée).**

Le diagnostic de diabète se fait en présence d'une glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/l (1,26 g/l) confirmée sur le 2<sup>ème</sup> prélèvement ou d'une glycémie  $\geq 11,1$  mmol/l (2 g/l).

En cas de découverte de diabète, il faudra référer au médecin traitant, à l'endocrinologue ou au diabétologue.

## Références

1. Aviña-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;59:1690-7.
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;8:180-91.
4. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum.* 2005;52:3039-44.
5. 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.
6. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of incident atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2015 Dec 22. [Epub ahead of print]
7. 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.
8. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118:145-56.
9. Collaboration IGCERF, others. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *The Lancet.* 2012;379:1205-13.
10. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JEL, Shah T et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Lond Engl.* 2012;379:1214-24.
11. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2011;342:d548.

12. Souto A, Salgado E, Maneiro JR et al. Lipid Profile Changes in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis Treated With Biologic Agents and Tofacitinib in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis: Lipid Changes and Treatment in Chronic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:117-27.
13. McInnes IB, Thompson L, Giles JT et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:694-702.
14. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1806-12.
15. Müller N, Schulte DM, Türk K et al. IL-6 blockade by monoclonal antibodies inhibits apolipoprotein (a) expression and lipoprotein (a) synthesis in humans. *J Lipid Res.* 2015;56:1034-42.
16. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cumulative Analysis of Up to 4.6 Years of Exposure. *J Rheumatol.* 2013;40:768-80.
17. Giles JT, Sattar N, Gabriel SE et al. Comparative Cardiovascular Safety of Tocilizumab Vs Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Results of a Randomized, Parallel-Group, Multicenter, Noninferiority, Phase 4 Clinical Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/comparative-cardiovascular-safety-of-tocilizumab-vs-etanercept-in-rheumatoid-arthritis-results-of-a-randomized-parallel-group-multicenter-noninferiority-phase-4-clinical-trial/>. Accessed November 17, 2016.
18. Kume K, Amano K, Yamada S et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2011;38:2169-71.
19. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K et al. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2011;219:734-6.
20. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT et al. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 Tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2014;41:1916-21.
21. Man L, Goudar RK. Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman's disease. *Eur J Haematol.* 2013;91:273-6.
22. Suzuki A, Tamamura T, Okai T. Five-year administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis complicated by severe chronic heart failure. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2014;37:488-92.
23. Lazzarini PE, Acampa M, Capocchi PL et al. Antiarrhythmic Potential of Anticytokine Therapy in Rheumatoid Arthritis: Tocilizumab Reduces Corrected QT Interval by Controlling Systemic Inflammation: Tocilizumab and QTc in RA. *Arthritis Care Res.* 2015;67:332-9.
24. Résumé des Caractéristiques du produit RoActemra® .
25. 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]
26. 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. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2016;83:501-9.
27. 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.