

## 5

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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Risque cardiovasculaire du psoriasis et du rhumatisme psoriasique

#### ● Psoriasis et risque cardiovasculaire

► Les patients avec un psoriasis ont un risque d'événements cardiovasculaires augmenté, qui dans certaines études persiste après ajustement des facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels, faisant considérer le psoriasis cutané comme un facteur de risque en soi <sup>(1-3)</sup>.

► Le risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, angor, accident vasculaire cérébral transitoire ou constitué) est augmenté de 30% dans la méta-analyse de Miller, celui d'infarctus du myocarde à 40% et d'accident vasculaire cérébral de 10% <sup>(4)</sup>. Le risque est plus important lorsque le psoriasis est sévère (risque d'infarctus du myocarde ; psoriasis modéré : RR=1,29 (IC95% : 1,02-1,63), psoriasis sévère : RR=1,70 (1,32-2,18) ; risque d'AVC ; psoriasis modéré RR=1,12 (1,08-1,16), psoriasis sévère : RR=1,56 (1,32-1,84) <sup>(5)</sup>.

► Si le psoriasis est un probable facteur de risque cardiovasculaire, les patients ayant un psoriasis ont quoiqu'il en soit une prévalence plus importante des facteurs de risque cardiovasculaire que la population générale <sup>(4)</sup>. De plus les patients avec un psoriasis ont des facteurs de risques cardiovasculaires sous diagnostiqués et mal pris en charge <sup>(7)</sup>. Il en est ainsi du diabète (RR=1,9 ; 1,4-2,4), de l'hypertension artérielle (RR=1,7 ; 1,5-2,0) de la prévalence d'une dyslipidémie (RR=1,5 ; 1,4-1,7), d'une obésité (RR=1,7 ; 1,4-2,2) et d'un syndrome métabolique (RR=1,9 ; 1,2-2,9) <sup>(4)</sup>.

#### ● Rhumatisme psoriasique et risque cardiovasculaire

► L'augmentation du risque est encore plus importante dans le rhumatisme psoriasique et son augmentation est chiffrée à 43% (OR=1,43 ; 1,24-1,66) <sup>(6)</sup>. Le risque d'infarctus du myocarde est augmenté de 55% (OR=1,68 ; 1,31-2,15), celui d'accident vasculaire cérébral de 22% (OR=1,22 ; 1,05-1,41) et il existe également une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (OR=1,30 ; 1,11-1,55) <sup>(6)</sup>.

Il existe une augmentation des facteurs de risque classique :

- diabète : RR=2,1 ; 1,4-3,0
- hypertension : RR=2,7 ; 1,7-4,2
- dyslipidémie : RR=1,4 ; 1,0-1,9
- obésité RR=1,8 ; 1,1-2,9
- syndrome métabolique : RR=1,8 ; 1,2-2,8 <sup>(4)</sup>

- **Impact des traitements sur le risque cardiovasculaire**

► L'effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire du méthotrexate et des anti-TNF semble également exister dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, mais les études sont beaucoup moins nombreuses que dans la polyarthrite rhumatoïde <sup>(1-3, 7, 8)</sup>.

- **Psoriasis :**

Dans les études, le **risque d'événements cardiovasculaires** est augmenté chez les patients avec un psoriasis, et **est plus augmenté si le psoriasis est sévère**.

- **Rhumatisme psoriasique :**

**Tous les facteurs de risque** classiques (diabète, hypertension, dyslipidémie, obésité et syndrome métabolique) et spécifiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) **sont augmentés chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique, ainsi que les maladies cardiovasculaires**.

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

- **Pathologie cardiovasculaire**

#### 1- Les essais randomisés - Etudes et méta-analyses dans le psoriasis :

► Il y a eu des controverses concernant le risque cardiovasculaire lié aux anti-IL12p40 dans le traitement du psoriasis <sup>(9, 10)</sup>. Deux méta-analyses ont été réalisées pour évaluer le risque cardiovasculaire associé à l'ustékinumab et au briakinumab dont le programme de développement a été interrompu en juin 2011. Dix événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire) sont survenus chez 3179 patients traités par anti-IL12-23 alors qu'aucun n'a été observé chez les 1474 patients ayant reçu le placebo. La méta-analyse de Ryan conclut à une différence non significative (différence du risque d'événements par patient années : 0,012 (-0,001-0,026 ; p=0,12), à l'inverse de celle de Tzellos (OR=4,23 (1,07 - 16,75) ; p=0,04) <sup>(9, 10)</sup>.

Ces deux analyses donnent des résultats divergents car elles n'ont pas été réalisées avec la même méthode statistique. La première l'a été par la méthode de Mantel-Hanzel, et la seconde par la méthode de Peto <sup>(9, 10)</sup>. Une analyse respective de la meilleure méthode statistique a été discutée par Dommasch <sup>(12)</sup> et pour cet auteur l'analyse statistique par la méthode de Mantel-Henzel est la plus appropriée. Toutefois il ne peut exclure qu'il existe quand même une augmentation du risque avec les anti IL12/23 <sup>(11)</sup>. Les deux auteurs se rejoignent en revanche sur le fait qu'il faut poursuivre des études de plus grande ampleur et conseillent de bien évaluer la balance bénéfique/risque surtout pour les sujets avec de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire <sup>(11, 12)</sup>.

► Le risque cardiovasculaire propre à l'ustékinumab a fait l'objet d'une méta-analyse spécifique à partir des études PHOENIX 1 et 2, ACCEPT et d'une étude de phase 2 <sup>(13)</sup>. Durant la phase contre placebo (12/20 semaines), 5 événements cardiovasculaires majeurs sont survenus chez 1582 patients traités (0,3% ; 0,1-0,7%) et aucun chez les patients ayant reçu le placebo (0,0% ; 0,0-0,5%). Ces évé-

nements ont tous été observés chez des patients ayant 3 facteurs de risque cardiovasculaire. Cette absence de différence statistiquement significative n'exclut cependant pas pour les auteurs une possible augmentation du risque <sup>(13)</sup>.

A 3 ans, les événements cardiovasculaires majeurs sont stables 0,44 (0,27-0,67) pour 100 patient-années <sup>(13, 14)</sup> :

- ustékinumab 45 mg : 0,60 (0,32-1,02)
- ustékinumab 90 mg : 0,31 (0,13-0,61) ainsi qu'à 5 ans 0,44 (0,32-0,61).

## 2- Les registres de psoriasis :

► Le registre PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) est un registre international soutenu par le laboratoire Janssen, qui a inclus 12095 patients recevant ou candidat à une biothérapie pour un psoriasis cutané associé dans 30% avec un rhumatisme psoriasique déclaré et confirmé par un spécialiste dans 14,2% des cas <sup>(15)</sup>. Après un suivi de 40.388 PA, le taux d'événements cardiovasculaires majeurs est de 0,33 pour 100 PA sans différence entre les diverses biothérapies <sup>(15)</sup>.

► Dans le registre allemand PsoBest qui a inclus, depuis 2008, 2444 patients ayant un psoriasis, les événements cardiaques majeurs sont de 0,56 pour 100 PA chez les patients recevant un traitement systémique conventionnel et de 0,77 pour ceux recevant une biothérapie, sans qu'il existe de différence entre les biothérapies <sup>(16)</sup>.

► Après un suivi de 5 ans dans une cohorte danoise, l'ustékinumab ne diminue pas le risque d'événements cardiovasculaires (HR=1,52 ; 0,47-4,94) à la différence du MTX (HR=0,53 ; 0,34-0,83) et des anti-TNF (HR=0,46 ; 0,22-0,98) <sup>(17)</sup>.

## 3- Les essais dans le rhumatisme psoriasique :

► Dans le rhumatisme psoriasique il n'a pas été rapporté d'événements cardiovasculaires majeurs dans les essais randomisés durant la phase contre placebo <sup>(17, 18)</sup>. Dans l'étude PSUMMIT 1, 3 patients qui avaient reçu initialement le placebo ont eu des événements cardiovasculaires (1 AVC, 2 IDM), et 3 patients qui avaient des facteurs de risque cardiovasculaire ont eu un IDM dans l'étude PSUMMIT 2 <sup>(18, 19)</sup>.

## 4- Les autres indications des études :

► Une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires n'a pas été documentée dans la phase contre placebo dans les essais sur la sclérose en plaques, ou la maladie de Crohn <sup>(20-22)</sup>.

### ● Insuffisance cardiaque

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'ustékinumab sur la fonction myocardique et de son utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

### ● Facteurs de risque cardiovasculaire

#### 1- Métabolisme lipidique :

► Les analyses rétrospectives du bilan lipidique ont montré au cours du traitement du psoriasis une augmentation du cholestérol total (TC), du LDL et du HDL

cholestérol et des triglycérides par rapport au placebo, mais le ratio TC /HDL-C (rapport athérogène) a été légèrement diminué. Toutefois en raison de la variabilité entre les études, les données concernant l'évolution du métabolisme lipidique, en particulier pour les taux de HDL doivent être interprétées avec précaution <sup>(13)</sup>.

## 2- Métabolisme glucidique :

► Dans les études PHOENIX 1 et 2 aucun effet sur le métabolisme du glucose n'a été observé <sup>(13)</sup>.

### Risque d'accident cardiovasculaire sous ustékinumab :

#### • Pathologie cardiovasculaire :

##### 1- Psoriasis :

Même si les résultats des études/méta-analyses ne sont pas significatifs et appellent d'autres investigations, les données des registres indiquent que **l'ustékinumab ne diminue pas le risque d'événements cardiovasculaires à la différence du méthotrexate et des anti-TNF.**

##### 2- Rhumatisme psoriasique :

Il n'a pas été rapporté d'événements cardiovasculaires majeurs dans les essais randomisés, dans la phase contre placebo.

#### • Insuffisance cardiaque :

Pas de données sur l'effet de l'ustékinumab sur la fonction myocardique et de son utilisation chez les patients insuffisants cardiaques.

#### • Facteurs de risque cardiovasculaire :

Aucun effet sur les métabolismes lipidique et glucidique au cours du traitement par ustékinumab dans les études.

## Que faire avant le traitement par ustékinumab en cas d'antécédent de maladie cardiovasculaire ?

**Il n'existe pas de contre-indication d'ordre cardiovasculaire pour l'utilisation de l'ustékinumab.**

► Toutefois chez les patients avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, il semble préférable d'initier un traitement par MTX ou anti-TNF <sup>(2)</sup>. Les facteurs de risque traditionnels doivent être recherchés et pris en charge.

► En cas de pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire, troubles du rythme) ou vasculaire (hypertension) mal équilibrée ou instable, il est recommandé une équilibration des traitements cardiologiques.

## Existe-t-il des interactions entre l'ustékinumab et les traitements cardiologiques ?

La pharmacocinétique de l'ustékinumab n'a pas été modifiée par l'acide acétylsalicylique ni par l'atorvastatine et il ne semble pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients recevant de manière concomitante des substrats du CYP <sup>(23)</sup>.

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

Il existe des recommandations pour la prise en charge des comorbidités au cours des maladies rhumatologiques chroniques. Celles-ci sont reprises ci-dessous.

### ● RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Selon les dernières recommandations de l'EULAR, le rhumatologue doit être responsable de la gestion du risque cardiovasculaire chez les patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique <sup>(24)</sup>. La diminution du risque passe par un contrôle optimal du rhumatisme psoriasique. 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>(25)</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. 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>(24)</sup>.

### ● DYSLIPIDEMIE

**La prise en charge de la dyslipidémie dépend du risque cardiovasculaire global <sup>(26)</sup>.**

- ▶ 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 > 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. Il n'existe pas de facteur multiplicatif à appliquer contrairement à la PR où le score obtenu doit être multiplié par 1,5.

**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 le rhumatisme psoriasique.**

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<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

## ● HYPERTENSION ARTERIELLE

**Les patients ayant un RIC doivent avoir un dépistage annuel de l'hypertension artérielle.**

- ▶ Si la si TA ≥ 140/90 mm Hg, 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 prise en charge de l'hypertension.
- ▶ En auto-mesure, la TA doit être <135/85 mm Hg. Si la TA ≥ 180/110 mm Hg, il faut adresser d'emblée au médecin traitant ou au cardiologue pour prise en charge de l'hypertension.
- ▶ Les patients ayant une hypertension traitée doivent avoir une mesure tensionnelle pluriannuelle.

## ● DIABETE

**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).**

► 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<sup>ème</sup> prélèvement ou d'une glycémie  $\geq 11,1$  mmol/l (2 g/l). Si découverte de diabète, référer au médecin traitant, à l'endocrinologue ou au diabétologue.

► Au cours du psoriasis, the National Psoriasis Fondation recommande une prise de la tension du pouls et une mesure de l'IMC tous les deux ans, un dosage de la glycémie et une exploration d'une anomalie lipidique tous les 5 ans ou tous les deux ans si le patient a des facteurs de risque cardiovasculaire additionnels <sup>(2)</sup>.

## Références

1. Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin* 2015;33:41-55.
2. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:168-77.
3. Eder L, Gladman DD. Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015;7:187-95.
4. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1014-24.
5. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:2340-6.
6. Polachek A, Touma Z, Anderson M et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr
7. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:76-85.
8. 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.
9. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:864-71.
10. Tzello T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:622-7.
11. Dommasch ED, Troxel AB, Gelfand JM. Major cardiovascular events associated with anti-IL12/23 agents: a tale of two meta-analyses. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:863-5.

12. Tzellos T, Kyrgidis A, Trigoni A, Zouboulis CC. Point: Major adverse cardiovascular events and anti-IL 12/23 agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:380-1.
13. Reich K, Langley RG, Lebwohl M et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol* 2011;164:862-7.
14. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168:844-54.
15. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-14.
16. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015;307:875-83.
17. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1128-34.
18. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780-9.
19. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
20. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008;7:796-804.
21. Sandborn W, Gasink C, Blank M et al. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23P40 mAB, in Moderate-to-Severe Crohn's Disease Refractory to Anti-TFN $\alpha$ : UNITI-1. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(Suppl 1):S1.
22. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130-41.
23. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Stelara® . Avis du 15 octobre 2014.
24. 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]
25. 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
26. 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.