

Risque cardiovasculaire et maladies inflammatoires chroniques



S. Rivière

Cardiovascular risk and immune-mediated inflammatory diseases

S. Rivière

Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, groupe hospitalier Sorbonne-université, (AP-HP), 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 11 octobre 2021

Les maladies systémiques médiées par le système immunitaire regroupent les pathologies dans lesquelles se développent de l'auto-immunité et de l'auto-inflammation, avec un *continuum* entre celles où domine l'auto-inflammation (par exemple les maladies inflammatoires chroniques intestinales, la maladie de Horton) ou l'auto-immunité (comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique) [1]. Depuis que le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de l'athérome a été mis évidence, le risque cardiovasculaire a fait l'objet de nombreuses études dans ces pathologies, ayant mis en avant que l'athérome et les maladies cardiovasculaires qui y sont liées sont accrues dans plusieurs d'entre elles [2,3]. Les données les plus larges dans la littérature concernent la polyarthrite rhumatoïde, les spondyloarthrites (parmi lesquelles la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique), le lupus érythémateux systémique et les maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), qui seront abordées ici. Les mécanismes physiopathologiques participant à l'athérome sont complexes et intriqués. Bien que le risque cardiovasculaire paraisse accru dans ces populations de patients, l'évaluation individuelle du risque est plus difficile qu'en population générale. Des recommandations nationales et européennes visent à améliorer

cette évaluation ainsi que la mise en place des mesures de prévention.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Ces dernières années, plusieurs larges études cas-contrôle menées sur des bases de données de soins primaires aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, au Danemark et en Espagne [3–6] ont permis de d'améliorer les connaissances épidémiologiques. Les données les plus importantes concernent les rhumatismes inflammatoires, en premier lieu la polyarthrite rhumatoïde (PR), mais aussi les spondyloarthrites. Dans ces pathologies, la prévalence et l'incidence des pathologies cardiovasculaires est augmentée de 30 % par rapport à la population générale, voire de 50 % chez les patients ayant une autre maladie auto-immune associée [5]. Dans le lupus érythémateux systémique (LES), le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique était deux fois plus élevé que dans la population générale dans une étude de cohorte danoise [4]. Les données sont moins claires pour les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Une méta-analyse de 2017 [7] montrait une augmentation du risque de maladie coronarienne, en particulier chez les femmes. Mais cela n'a pas été confirmé dans une étude plus récente [3], qui a en revanche mis en évidence une augmentation de 20 % du risque d'AVC.

La mortalité cardiovasculaire est augmentée dans la PR, dont elle représente la principale cause de décès, et la spondylarthrite ankylosante [8]. Un excès de mortalité est également observé dans le LES

La prévalence et l'incidence des pathologies cardiovasculaires au cours des rhumatismes inflammatoires est augmentée de 30 % par rapport à la population générale.

Adresse e-mail :
sebastien.riviere@aphp.fr

comparativement à la population générale, plus marqué chez les sujets de moins de 50 ans [9]. Une surmortalité cardiovasculaire n'a en revanche pas été démontré dans les MICI [8].

PHYSIOPATHOLOGIE : FACTEURS DE RISQUES TRADITIONNELS ET INFLAMMATION

Des mécanismes physiopathologiques sont communs à l'athérome et aux maladies systémiques médiées par le système immunitaire. L'augmentation de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha, Interleukine-1, Interleukine-6) a des conséquences vasculaires, provoquant une dysfonction endothéliale, l'augmentation du stress oxydatif dans les cellules de la paroi vasculaire et l'accumulation de macrophages. L'inflammation prolongée pourrait donc contribuer à l'accélération de la formation des plaques d'athéromes. Des études physiopathologiques menées très majoritairement dans la polyarthrite rhumatoïde ont montré une modification des plaques d'athérome avec une tendance plus marquée à l'instabilité. De plus, l'inflammation provoquant un état d'hypercoagulabilité, le risque d'évènement ischémique après rupture de plaque est accentué [10]. L'intensité de l'activité inflammatoire de ces maladies et *a contrario* l'efficacité des traitements spécifiques sur leur activité influencent donc le développement de l'athérome et le risque cardiovasculaire (cf infra).

Le rôle des facteurs de risque traditionnels doit également être souligné, leur prévalence pouvant être supérieure à celle observée dans la population générale (Tableau I). La baisse d'activité physique est notamment un point commun à ces pathologies inflammatoires chroniques [8,9,11], pouvant contribuer à une prise de poids et au développement d'une insulino-résistance. Des modifications du profil lipidique sont observées dans les pathologies inflammatoires. Dans la PR, le cholestérol total et le LDL-cholestérol baissent pendant les phases inflammatoires de la maladie, où le risque cardiovasculaire est pourtant le plus significativement majoré [10], ce qui a parfois été nommé « le paradoxe des lipides » dans cette maladie, puisque dans les phases de rémission, le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont augmentés. Dans le LES, des modifications lipidiques sont observées, avec une augmentation du cholestérol total et des triglycérides, ainsi que des LDL oxydées et des HDL pro-inflammatoires [12]. Indépendamment des

manifestations thrombotiques (qui ne seront pas abordées ici) directement liées à un syndrome des antiphospholipides, la présence d'anticorps-anti-beta2GPI chez les patients atteints de LES, pouvant se complexer aux LDL oxydées, pourraient contribuer à l'athérome accéléré au cours de cette maladie [13].

ÉVALUATION ET PRÉVENTION : QUELLES SPÉCIFICITÉS ?

Une évaluation difficile...

L'évaluation individuelle du risque cardiovasculaire chez ces patients est complexe, car les outils d'évaluation utilisés en population générale n'ont pas été validés, et ne permettent notamment pas de prendre en compte le degré d'activité de la maladie. Pour les rhumatismes inflammatoires, l'European League Against Rheumatism (EULAR) a recommandé pour les patients atteints de PR de multiplier par 1,5 le risque obtenu par les algorithmes d'estimation usuels tel que le Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE), sauf si la PR est considérée comme un facteur de risque indépendant dans l'algorithme (comme le QRISK® 3) [14]. La Société européenne de cardiologie recommande elle aussi de multiplier le risque par 1,5 chez les patients atteints de PR et d'envisager la même multiplication chez les patients atteints d'autres pathologies auto-immunes si la maladie est sévère et/ou active [15]. Les difficultés d'évaluation du risque par les outils usuels ont conduit à envisager le dépistage de l'athérome asymptomatique, notamment par doppler carotidien. Cette stratégie permet d'augmenter la sensibilité en classant d'avantage de patients comme étant à haut-risque, mais le bénéfice en termes de morbidité cardiovasculaire n'est pas démontré [10] et aucune étude coût-efficacité n'a été menée.

...et une prévention à plusieurs facettes

Malgré la sensibilisation concernant le risque accru pour ces patients, la prise en charge des facteurs de risque reste encore insuffisante [16]. Les recommandations européennes pour les rhumatismes inflammatoires proposent une évaluation du risque cardiovasculaire au minimum tous les 5 ans et à chaque changement du traitement de fond [14] et les recommandations françaises du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour le LES tous les ans, afin de mettre en place les mesures de prévention. La modification du mode de vie, avec le sevrage tabagique, les mesures diététiques, la lutte contre la

Tableau I. Facteurs de risque cardiovasculaires et maladies systémiques médiées par le système immunitaire (d'après [4,7,8,11]).

	Polyarthrite rhumatoïde	Spondylarthrite ankylosante	Rhumatisme psoriasique	Lupus érythémateux systémique	Maladies inflammatoires chroniques intestinales
Facteurs de risque cardiovasculaire de prévalence augmentée	Tabagisme Dyslipidémie Obésité Diabète	Dyslipidémie	Dyslipidémie Hypertension artérielle Obésité Diabète	Dyslipidémie Hypertension artérielle	Dyslipidémie Hypertension artérielle Diabète

Tableau II. Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels au cours du lupus systémique. Adapté d'après le Protocole National de Diagnostic et de Soins Lupus systémique, mise à jour février 2020.

Objectifs lipidiques	Prévention primaire	Cible de LDL-cholestérol selon le nombre de facteurs de risque (âge, tabac, antécédents familiaux, diabète, HDL < 0,40 g/L) + 1 (lupus) (-1 si HDL > 0,60 g/L)
	Prévention secondaire	LDL-cholestérol < 0,7 g/L
Objectifs tensionnels (si âge < 80 ans)	Envisager PAs < 130 mmHg si présence d'une protéinurie (Privilégier les inhibiteurs du système rénine-angiotensine)	
Prévention primaire par aspirine	En présence d'un anticoagulant circulant lupique et/ou d'un anticorps anti-cardiolipine persistant à titre modéré à élevé et/ou si risque d'évènement cardiovasculaire fatal > 5 % à 10 ans selon l'algorithme SCORE	

PAs : pression artérielle systolique ; SCORE : Systemic Coronary Risk Estimation.

sédentarité sont nécessaires au même titre qu'en population générale. Le contrôle de l'hypertension artérielle doit être optimisé. Les statines, dont l'efficacité est similaire à celle observée en population générale, doivent être utilisées selon les mêmes modalités [14]. Le PNDS français pour le LES, actualisé en 2020, a émis des recommandations pour la prise en charge cardiovasculaire de ces patients (Tableau II).

En plus du contrôle des facteurs de risque traditionnels, la prévention passe par un contrôle optimal de l'activité de la maladie, qui doit être obtenu le plus précocement possible dans la prise en charge [8,14]. La question de l'impact des thérapeutiques spécifiques sur le risque cardiovasculaire est donc primordiale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes à dose élevée peuvent être associés à une augmentation du risque cardiovasculaire, leur utilisation doit donc être limitée à des durées les plus courtes possibles. Les risques associés à la corticothérapie à dose faible (inférieure à 7,5 mg/jour) sont en revanche débattus. Des études concernant l'impact cardiovasculaire des traitements de fond sont principalement disponibles dans la PR. Elles ont montré une diminution du risque cardiovasculaire chez les patients sous méthotrexate en comparaison aux patients n'en recevant pas [17]. Concernant les biothérapies, les anti-TNFalpha sont associés à une diminution du risque cardiovasculaire, plus importante que les traitements de fonds conventionnels tels que le méthotrexate [17]. Des données plus limitées suggèrent un bénéfice d'autres biothérapies, comme le tocilizumab (anticorps monoclonal ciblant la voie de l'interleukine-6), ou le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD 20 ciblant les lymphocytes B) [18].

Concernant le LES, le traitement de fond par hydroxychloroquine, recommandé chez tous les patients en dehors de très rares contre-indications, pourrait jouer un rôle protecteur par son efficacité sur le contrôle de la maladie et en améliorant le profil lipidique. Les études évaluant son bénéfice en prévention des évènements cardiovasculaires ne sont toutefois pas concordantes [13].

Ces dernières années, une nouvelle famille de thérapie ciblée, les inhibiteurs de Janus kinase (JAK), ont pris une place dans le traitement de plusieurs de ces maladies. Une ou plusieurs molécules de cette famille ont l'autorisation de mise sur le marché dans la PR, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et la rectocolite hémorragique. Si des complications thromboemboliques veineuses ont été décrites avec certaines molécules, le risque d'évènement cardiovasculaire n'était pas décrit comme augmenté [19]. Les résultats

d'une étude de suivi d'une de ces molécules, le tofacitinib, ont montré une augmentation des évènements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les patients sous ce traitement en comparaison aux patients sous anti-TNFalpha (ORAL surveillance, non publiée à ce jour). D'autres études concernant cette molécule et les autres traitements de cette classe seront nécessaires pour en apprécier les risques.

CONCLUSION

En pratique

Au contrôle des facteurs de risque traditionnels, la prévention passe par un contrôle optimal de l'activité de la maladie inflammatoire.

Les maladies cardiovasculaires sont un enjeu majeur en termes de morbidité, voire de mortalité pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques médiées par le système immunitaire. La sensibilisation et l'implication des tous les médecins en charge de ces patients est nécessaire car leur prévention passe par la prise en charge optimale à la fois de la maladie inflammatoire et des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3:e297.
- [2] Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One* 2012;7:e33442.

- [3] Baena-Díez JM, Garcia-Gil M, Comas-Cufí M, et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart Br Card Soc* 2018;104:119–26.
- [4] Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, et al. Long-term cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1717–27.
- [5] Heslinga M, Nielen MMJ, Smulders Y, Simsek S, Nurmohamed MT. Amplified prevalence and incidence of cardiovascular disease in patients with inflammatory arthritis and coexistent autoimmune disorders. *Rheumatol Oxf Engl* 2020;59:2448–54.
- [6] Dregan A, Charlton J, Chowieńczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:837–44.
- [7] Feng W, Chen G, Cai D, Zhao S, Cheng J, Shen H. Inflammatory bowel disease and risk of ischemic heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005892.
- [8] Agca R, Smulders Y, Nurmohamed M. Cardiovascular disease risk in immune-mediated inflammatory diseases: recommendations for clinical practice. *Heart Br Card Soc* 2021;0:1–7.
- [9] Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:77–95.
- [10] Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:693–704.
- [11] Agrawal T, Acquah I, Dey AK, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in a nationally representative adult population with inflammatory bowel disease without atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Prev Cardiol* 2021;6:100171.
- [12] Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfikakis PP. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: the paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. *Int J Mol Sci* 2018;19:1890.
- [13] Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:441–8.
- [14] 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.
- [15] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
- [16] Emanuel G, Charlton J, Ashworth M, Gulliford MC, Dregan A. Cardiovascular risk assessment and treatment in chronic inflammatory disorders in primary care. *Heart Br Card Soc* 2016;102:1957–62.
- [17] 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.
- [18] Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:270–90.
- [19] Nurmohamed M, Choy E, Lula S, Kola B, DeMasi R, Accossato P. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: a systematic literature review. *Drug Saf* 2018;41:473–88.