



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le traitement par anti-TNF 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 ⁽¹⁾. 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, vasodilatrices, anti-thrombotiques) qui vont modifier la plaque d'athérome, la déstabiliser et favoriser sa rupture.

L'effet cardiovasculaire potentiellement protecteur de ces molécules peut être lié à leur action directe anti-inflammatoire sur le processus athérosclérotique, au meilleur contrôle de la maladie ou à la combinaison des 2.

- **Modifications du bilan lipidique sous traitement.** Contrairement aux inhibiteurs de l'IL6 (tocilizumab, sarilumab) et inhibiteurs de JAK, il n'existe pas de modifications significatives du bilan lipidique (LDLc, index athérogénique) sous anti-TNF ^(2,3). L'effet des anti-TNF sur le profil lipidique a fait l'objet de nombreuses études observationnelles dont il ressort qu'il existe une augmentation du cholestérol total et du HDL cholestérol avec un indice athérogénique stable ^(2, 4, 5). Dans les études randomisées contre placebo, le traitement anti-TNF n'augmente pas le cholestérol total ni le LDL-cholestérol ⁽³⁾. Le traitement anti-TNF pourrait permettre de restaurer les propriétés anti-inflammatoires du HDL cholestérol ⁽⁴⁾.
- **Sur l'athérome infra-clinique** (fonction endothéliale, rigidité artérielle et épaisseur intima-média), les données avec les anti-TNF sont nombreuses, mais la plupart des études porte sur des effectifs faibles et les résultats sont contradictoires ⁽⁶⁻¹¹⁾. Même si plusieurs travaux sont en faveur d'un effet bénéfique des anti-TNF sur la fonction endothéliale et la rigidité artérielle ⁽¹¹⁻¹³⁾, l'effet protecteur anti-athéromateux n'est pas formellement démontré.
- **Prise de poids et syndrome métabolique.** Les prises de poids sont fréquemment rapportées sous traitements biologiques ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Les données sur les variations de composition corporelle sous traitement anti-TNF sont contradictoires, les études randomisées peu nombreuses et ne prennent pas en compte les variations d'activité physique ou alimentaires ni le type de graisse analysée (viscérale ou sous-cutanée). Toutefois, si 2 études randomisées n'ont pas montré d'effet après 1 an

de traitement, il pourrait exister une augmentation de la masse grasse après une utilisation plus prolongée au-delà de 2 ans ⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Par ailleurs les anti-TNF semblent améliorer l'insulinosensibilité ⁽²¹⁾.

- **Les anti-TNF diminuent le risque et les événements cardiovasculaires.**

- Dans la PR, la diminution globale du risque d'événements cardiovasculaires est chiffrée à 30% (IC95% : 0,54-0,90), qu'il s'agisse des événements cardiovasculaires majeurs (IDM, AVC mortels ou non) (OR 0,30 ; IC95% 0,30-0,57), des IDM (OR 0,59 ; IC95% 0,36-0,97), des AVC (OR 0,57 ; IC95% 0,35-0,92) ⁽²²⁾. Dans le registre britannique des biomédicaments, les patients traités par anti-TNF ont une réduction du risque d'infarctus du myocarde de 39% par rapport à ceux traités par traitement conventionnel, sans différence pour la sévérité ou la mortalité ⁽²³⁾.

- Les données de la cohorte nationale australienne regroupant 4 140 patients avec PR, rhumatisme psoriasique ou spondylarthrite ankylosante démontrent aussi une réduction du risque d'événements cardiovasculaires avec les anti-TNF (HR 0,85 ; IC95% 0,76-0,95) sans différence significative entre les 3 types de rhumatismes inflammatoires ⁽²⁴⁾. Pour la mortalité cardiovasculaire, l'étude transversale QUEST-RA ayant inclus plus de 4 300 patients avec PR dans 15 pays, a montré que l'exposition prolongée à un traitement de fond et en particulier aux anti-TNF était associée à une réduction du risque de morbidité cardiovasculaire (HR 0,42 ; IC95% 0,21-0,81) ⁽²⁵⁾. L'essai randomisé ENTRACTE demandé par la FDA qui a comparé les événements cardiovasculaires survenant sous traitement par tocilizumab et étanercept durant 5 ans chez des PR actives et à haut risque cardiovasculaire n'a pas montré de différence entre les 2 groupes de traitement (HR 1,05 ; IC95% 0,77-1,43) ⁽¹⁷⁾.

- **Cas particulier de l'insuffisance cardiaque.**

- Le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque au cours de la PR est augmenté, de 30 à 70% selon les cohortes par rapport à la population contrôle ^(26,27). Chez des patients sans antécédent cardiovasculaire et avec une fonction cardiaque globale par échocardiographie standard normale, une altération précoce infra clinique de la fonction myocardique peut être détectée par échocardiographie « strain » avec analyse de la déformation ⁽²⁸⁾.

- Les taux sériques de TNF α sont élevés dans l'insuffisance cardiaque et sont associés à une diminution de la survie. L'effet direct du TNF α sur le myocarde est complexe et controversé : il pourrait jouer un rôle inotropique, mais aussi aggraver la dysfonction contractile, le stress oxydant, la production d'autres cytokines proinflammatoires, l'hypertrophie myocardique et la fibrose ⁽²⁹⁾. Plusieurs essais cliniques conduits dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive sévère n'ont pas pu mettre en évidence l'efficacité de l'infliximab et de l'étanercept et même un surcroît de mortalité a été observé dans le groupe de patients traités par infliximab à la posologie de 10 mg/kg ⁽²⁹⁾.

- Bien que des observations troublantes de décompensations d'insuffisance cardiaque et d'insuffisances cardiaques *de novo* aient été exceptionnellement signalées avec l'infliximab et l'étanercept, parfois chez des patients n'ayant aucun facteur de risque cardiovasculaire, les données post-marketing des essais randomisés, des registres et cohortes sont rassurantes ^(29, 30).

Peut-on prescrire un anti-TNF chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ?

- **Un antécédent de maladie cardiovasculaire, d'insuffisance coronarienne, d'accident vasculaire cérébral constitué ou non, d'artérite des vaisseaux céphaliques et des membres inférieurs, ne contre-indique pas la mise en route d'un traitement par anti-TNF hors insuffisance cardiaque grade III ou IV, et maladie cardiovasculaire non contrôlée.**
- **Il ne faut pas initier de traitement anti-TNF en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (grades III et IV).** Il s'agit d'une contre-indication formelle en ce qui concerne l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab, golimumab et d'une simple recommandation pour l'éta nercept (Résumés des Caractéristiques des Produits).
- Une surveillance de la fonction cardiaque est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque minime à légère (grades I et II) traités par anti-TNF. Avant la mise en route du traitement par anti-TNF, il est conseillé :
 - de rechercher systématiquement des signes cliniques d'insuffisance cardiaque,
 - de ne pas faire d'échographie de dépistage chez les patients sans antécédent ni signe d'insuffisance cardiaque,
 - en cas de dyspnée d'effort, adresser le patient à un cardiologue pour avis, avant de débiter le traitement par anti-TNF.
- **Le risque d'événements thromboemboliques est augmenté dans la PR et les spondyloarthrites, mais ne semble pas directement lié au traitement anti-TNF ⁽³¹⁻³⁵⁾.**

- **Les pathologies cardiovasculaires, en dehors de l'insuffisance cardiaque modérée à sévère, ne sont pas une contre-indication aux anti-TNF.**
- **La PR, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante sont des facteurs de risque cardiovasculaire indépendants.**
- **Les anti-TNF au cours de la PR pourraient avoir un effet protecteur.**

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 ⁽³⁶⁾. Le risque cardiovasculaire doit être évalué au moins tous les 5 ans et à chaque modification du traitement de fond.**
- **Les paramètres lipidiques doivent être évalués en période de rémission ou lorsque la maladie est stable. La recherche de plaques athéromateuses par échographie carotidienne est recommandée pour une meilleure évaluation du risque chez les patients à risque faible ou modéré qui seront alors reclassés « à risque très élevé ».**
- **Quatre niveaux de risque cardiovasculaire (faible, modéré, élevé, très élevé) sont définis et déterminent l'objectif de LDLc à atteindre avec soit des modifications du mode de vie en 1^{ère} intention, soit d'emblée l'adjonction d'un traitement hypolipémiant de préférence une statine d'intensité forte (atorvastatine ou rosuvastatine) ⁽³⁷⁾ (Tableau).**

- 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 ⁽³¹⁾.
- 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.

Tableau. Objectifs de LDLc en fonction du risque cardiovasculaire évalué selon l'équation de risque cardiovasculaire SCORE (Recommandations 2019 de la société européenne de cardiologie et d'athérosclérose) ⁽³⁷⁾

Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif de LDLc	Intervention
Faible	SCORE <1%	<1,16 g/L (3 mmol/L)	Si LDLc avant intervention < 1,9 g/l : modification mode de vie en 1 ^{ère} intention
	1% \leq SCORE <5%		Si LDLc avant intervention $\geq 1,9$ g/l : modification mode de vie + traitement hypolipémiant d'emblée
Modéré	• Diabète de moins de 10 ans sans autre facteur de risque CV chez un patient jeune (<35 ans DT1, <50 ans DT2)	<1 g/L (2,6 mmol/L)	Si LDLc avant intervention $\geq 1,9$ g/l : modification mode de vie + traitement hypolipémiant d'emblée
	5% \leq SCORE <10%		Si LDLc avant intervention < 1 g/l : modification mode de vie en 1 ^{ère} intention
Elevé	• FDR CV majeur : PA>180/110, triglycérides>3,1 g/L, LDLc>1,9 g/L	<0,7 g/L (1,8 mmol/L)	Si LDLc avant intervention ≥ 1 g/l : modification mode de vie + traitement hypolipémiant d'emblée
	• Diabète de plus de 10 ans ou avec un autre FDR CV, sans atteinte d'organe cible		Si LDLc avant intervention < 1 g/l : modification mode de vie en 1 ^{ère} intention
Très élevé	• Insuffisance rénale modérée avec 30 \leq DFG<59 ml/mn	ET réduction du LDLc de plus de 50%	Si LDLc avant intervention ≥ 1 g/l : modification mode de vie + traitement hypolipémiant d'emblée
	• Hypercholestérolémie familiale sans autre FDR CV		Si LDLc avant intervention < 0,7 g/l : modification mode de vie en 1 ^{ère} intention
Très élevé	SCORE $\geq 10\%$	<0,55 g/L (1,4 mmol/L)	Si LDLc avant intervention $\geq 0,7$ g/l : modification mode de vie + traitement hypolipémiant d'emblée
	• Prévention secondaire : maladie cardiovasculaire clinique ou documentée en imagerie (Plaques athéromateuses en échographie des carotides, angioscanner coronaire ou coronarographie)		Si LDLc avant intervention < 0,7 g/l : modification mode de vie en 1 ^{ère} intention
Très élevé	• Diabète avec atteinte d'organe ou plus de 3 FDR CV, ou de type 1 d'une durée de plus de 20 ans	ET réduction du LDLc de plus de 50%	Si LDLc avant intervention $\geq 0,7$ g/l : modification mode de vie + traitement hypolipémiant d'emblée
	• Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère (DFG<30 ml/mn)		Si LDLc avant intervention < 0,7 g/l : modification mode de vie en 1 ^{ère} intention

- **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).

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. Daïen CI, Duny Y, Barnetche T et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:862-8.
3. 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.
4. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:513-23.
5. Payet S, Pereira B, Soubrier M et al. The effects of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Feb;41(4):e4-5; author reply e6.
6. Sandoo A, Zanten JJCSV van, Metsios GS et al. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2011;50:2125-39.
7. Mathieu S, Couderc M, Pereira B et al. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on arterial stiffness and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:e1-2.
8. Mathieu S, Pereira B, Couderc M et al. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;52:204-9.
9. Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ et al. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des* 2014;20:513-28.
10. Angel K, Provan SA, Gulseth HL et al. Tumor Necrosis Factor- Antagonists Improve Aortic Stiffness in Patients With Inflammatory Arthropathies: A Controlled Study. *Hypertension* 2010;55:333-8.
11. Van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJL et al. Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:119-23.
12. Ursini F, Loporini C, Bene F et al. Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:5346.
13. Vlachopoulos C, Gravos A, Georgiopoulos G et al. The effect of TNF-a antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2018;37:515-26.
14. Alcorn N, Tierney A, Wu O et al. Impact of anti-tumour necrosis factor therapy on the weight of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1571.
15. Brown RA, Spina D, Butt S et al. Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012;31:455-61.
16. Sfriso P, Caso F, Filardo GS et al. Impact of 24 months of anti-TNF therapy versus methotrexate on body weight in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2016 Jun;35(6):1615-8.
17. Marcora S, Casanova F, Williams E et al. Preliminary evidence for cachexia in patients with well-established ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:1385-8.
18. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Douglas KMJ et al. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46:1824-7.

19. Engvall I-L, Tengstrand B, Brismar K et al. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R197.
20. Marouen S, Barnetche T, Combe B et al. TNF inhibitors increase fat mass in inflammatory rheumatic disease: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:337-43.
21. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0128889.
22. 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.
23. Low ASL, Symmons DPM, Lunt M et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:654-60.
24. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R et al. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:171.
25. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
26. Khalid U, Egeberg A, Ahlehoff O et al. Incident Heart Failure in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jan 19;7(2).
27. 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.
28. Fine NM, Crowson CS, Lin G et al. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1833-9.
29. Sinagra E, Perricone G, Romano C et al. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med* 2013;24:385-92.
30. Champs B, Degboé Y, Barnetche T et al. Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open* 2019;5:e000763.
31. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME et al. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:892-900.
32. Aviña-Zubieta JA, Chan J, De Vera M et al. Risk of venous thromboembolism in ankylosing spondylitis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis* 2019;78:480-5.
33. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J et al. The risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1600-7.
34. Davies R, Galloway JB, Watson KD et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1831-4.
35. Kim SC, Solomon DH, Liu J et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med* 2015;128:539.e7-17.
36. 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.
37. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290:140-205.