

Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'affections cardiovasculaires chez des patients traités par anti-interleukine 1 ?

How to care for patients treated with anti-interleukin-1 therapy who have a current or past history of cardiovascular disease

Stéphane Mitrovic^{1,®}, Marion Delplanque², Hang-Korng Ea³, Marie-Louise Frémond⁴, Sophie Georgin-Lavialle⁵, Véronique Hentgen⁶, Yvan Jamilloux⁷, Isabelle Koné-Paut⁸, Tristan Pascart⁹, Pierre Quartier¹⁰, Pascal Richette¹¹, Marie-Elise Truchetet¹², Bruno Fautrel¹³

® auteur correspondant

¹ Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filières Maladies Rares FAI2R, INSERM UMRS 959, Immunologie – Immunopathologie – Immunothérapie (i3), Sorbonne Université, Paris, France.

² Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne Université, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Paris, France.

³ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁴ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Réseau F-CRIN CRI-IMIDIATE, Université Paris Cité, Institut Imagine, Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, INSERM UMR 1163, F-75015 Paris, France.

⁵ Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, FHU INFLAMME, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), INSERM UMRS 1155, Sorbonne Université, Paris, France.

⁶ Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Centre hospitalier de Versailles, France.

⁷ Service de médecine interne, Hôpital de la Croix Rousse, CHU Lyon, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Inserm U1111 (CIRI), CNRS UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon-1, Lyon, France.

⁸ Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Kremlin-Bicêtre, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

⁹ Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

¹⁰ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Université Paris Cité, Paris, France.

¹¹ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

¹² Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux, Centre National de Référence Des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest (RESO), Université de Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, Bordeaux, France.

¹³ Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Réseau de Recherche Clinique CRI-IMIDIATE, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filière Maladies Rares FAI2R, Institut d'Épidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis, UMR S1136, Équipe PEPITES, Sorbonne Université, Paris, France.

Auteur correspondant :

Stéphane Mitrovic, Department of Rheumatology, Pitié-Salpêtrière Hospital, 83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Email: stephane.mitrovic@aphp.fr

Mots clés

anti-IL1, anakinra, canakinumab, athérosclérose, facteurs de risques cardiovasculaires, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, bilan lipidique, interactions médicamenteuses

Key words

IL-1 inhibitors, anakinra, canakinumab, atherosclerosis, cardiovascular risk factors, myocardial infarction, stroke, lipid profile, drug interactions

Déclaration de liens d'intérêt :

S. Mitrovic : SM a reçu des honoraires de consultant de BMS, Lilly, Pfizer, Sobi et UCB. M. Delplanque : aucun. H-K. Ea : aucun. M-L. Frémond : aucun. S. Georgin-Lavialle : oratrice et experte pour Sobi et Novartis. V. Hentgen : conseil scientifique pour Sobi et Novartis. Y. Jamilloux : consultant, orateur, et/ou frais de congrès pour Sobi, Novartis, Amgen, Chugai, AstraZeneca, Oseus, Eusapharma, DrugFarm. I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, Sobi, Amgen, Pfizer, Fresenius Kabi, Pfizer et LFB. T. Pascart : honoraires et conseil pour Novartis, Conseil pour Avalo Therapeutics. P. Quartier : Expertises sur les 3 dernières années pour Sobi, Lilly, Kiniksa et Chugai-Roche. Participation à un comité de surveillance d'essai clinique pour Sanofi. Prise en charge pour participation à un congrès par Pfizer et un autre par Biocon. P. Richette : aucun. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. B. Fautrel : BF reports a relationship with AbbVie, Lilly, MSD and Pfizer, AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Genzyme, Sobi, UCB and Viatris that includes: consulting or advisory and funding grants.

Financements

Cet article est publié dans le cadre d'un supplément développé et soutenu par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Le financement de la publication a été assuré par NOVARTIS et SOBI. Le contenu de cet article relève de la seule responsabilité des auteurs. Les sponsors ne sont pas intervenus dans le contenu ou la rédaction de l'article.

Résumé

L'IL-1 β a un effet pro-athérogène. Les anti-IL1 n'augmentent pas le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires et pourraient même avoir un effet protecteur sur le risque cardiovasculaire. Bien que des modifications du bilan lipidique (élévation du cholestérol total, triglycérides) soient possibles sous anakinra et canakinumab, elles ne semblent pas s'accompagner d'une augmentation des événements cardiovasculaires. Toutefois, les maladies inflammatoires étant en elles-mêmes un facteur de risque cardiovasculaire, on recommande comme pour les autres biothérapies de contrôler les paramètres lipidiques 12 semaines après la mise sous anti-IL1, et de contrôler tous les facteurs de risque cardiovasculaires, comme dans toutes les maladies inflammatoires chroniques. L'introduction d'un traitement par anti-IL1 peut diminuer les concentrations de certains médicaments, notamment de la warfarine, l'atorvastatine et la simvastatine ce qui justifie une réadaptation des doses, ou un changement pour un autre anticoagulant ou une autre statine (rosuvastatine, pravastatine) non métabolisés par le cytochrome P450.

Abstract

IL-1 β has a pro-atherogenic effect. IL-1 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events and may even have a protective effect on cardiovascular risk. Although changes in lipid profile (increased total cholesterol, triglycerides) are possible with anakinra and canakinumab, they do not appear to be accompanied by an increase in cardiovascular events. However, as inflammatory diseases are themselves a cardiovascular risk factor, it is recommended, as with other biotherapies, to monitor lipid parameters 12 weeks after starting anti-IL1 treatment and to monitor all cardiovascular risk factors, as in all chronic inflammatory diseases. The introduction of anti-IL1 treatment may reduce the concentrations of certain drugs, including warfarin, atorvastatin, and simvastatin, which warrants dose adjustment or a switch to another anticoagulant or statin (rosuvastatin, pravastatin) that is not metabolized by cytochrome P450.

L'inflammation chronique joue un rôle important dans le développement et la progression des maladies cardiovasculaires, qu'il s'agisse de l'athérome ou de l'insuffisance cardiaque [1]. Si le surrisque cardiovasculaire est bien établi dans les rhumatismes inflammatoires fréquents, en premier lieu la polyarthrite rhumatoïde (PR) [2], il semblerait qu'il intéresse également les maladies auto-inflammatoires [3-5].

Il est en effet important de distinguer :

- le risque cardiovasculaire lié aux complications directes de la maladie auto-inflammatoire sous-jacente, en premier lieu l'atteinte du péricarde (péricardite), mais également des autres tuniques (myocarde, endocarde),
- des complications liées à l'athérosclérose accélérée, elle-même favorisée par l'inflammation chronique.

Dans les deux cas, le contrôle de l'inflammation systémique s'avère nécessaire, ce d'autant que la voie de l'inflammasome et de l'IL1 β occupe une place capitale dans la physiopathologie de ces maladies auto-inflammatoires mais également dans celle de l'athérogénèse.

1. Données de tolérance des anti-IL1 sur le plan cardiovasculaire

Les anti-IL1 ne semblent pas augmenter le risque cardiovasculaire, et certaines données de la littérature suggèrent qu'ils pourraient même avoir un rôle cardioprotecteur. Bien que des modifications du bilan lipidique soient possibles sous traitement anti-IL1 (augmentation du cholestérol total et des triglycérides), celles-ci ne semblent pas s'accompagner d'événements cardiovasculaires.

1.1. Les anti-IL1 ne semblent pas augmenter le risque cardiovasculaire

1.1.1. Données des registres dans la PR

La tolérance de l'anakinra en fonction des comorbidités a été évaluée dans la PR à partir des études randomisées contre placebo, ayant duré six mois [6]. Chez les 1 116 patients ayant reçu de l'anakinra, 7,5 % avaient des antécédents de cardiopathie ischémique et 3,2 % des antécédents d'insuffisance cardiaque. Ces antécédents étaient respectivement de 5,7 % et de 3,2 % chez les patients ayant reçu un placebo [6]. Dans le groupe

comorbidités, seul un patient traité par anakinra, a eu des douleurs thoraciques (2 dans le groupe placebo). Dans le groupe sans comorbidité, une douleur thoracique a été observée une fois dans le groupe traité par anakinra, alors qu'il n'y a pas eu de douleur dans le groupe placebo.

1.1.2. Données des registres dans les maladies auto-inflammatoires

Les données de registres ou des essais cliniques ne montrent pas de surrisque cardiovasculaire de l'anakinra ou du canakinumab chez les patients avec maladie de Still [7,8] ou le CAPS [9]. D'ailleurs, le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) de ces médicaments ne fait pas mention de problème de tolérance cardiovasculaire [10,11].

A noter que des atteintes cardiaques graves, comme la myocardite ou l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peuvent survenir chez des patients avec maladie de Still sous anti-IL1 [12,13]. L'apparition de l'une de ses complications doit faire rechercher un mauvais contrôle de la maladie sous-jacente et non un effet secondaire de l'anti-IL1 [13,14] (pour plus de détail, voir le paragraphe 4 « Conduite à tenir en cas d'apparition d'une affection cardiovasculaire sous anti-IL1 »).

1.2. Données suggérant un rôle potentiellement cardioprotecteur des anti-IL1

De nombreuses données suggèrent un rôle pro-athérogène de l'IL-1 β , et *contrario* un rôle potentiellement cardioprotecteur des anti-IL1, qui visent à bloquer cette cytokine.

1.2.1. Rôle pro-athérogène de l'IL-1 β

- L'athérome est un processus inflammatoire au cours duquel les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17) 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 [15].
- Lors de l'inflammation, cette dysfonction endothéliale s'associe en outre à des modifications de composition et de qualité des lipoprotéines déterminantes dans le surrisque cardiovasculaire associé à l'inflammation chronique [15].
- 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, vasodilatatrices, antithrombotiques) qui vont modifier la plaque d'athérome, la déstabiliser et favoriser sa rupture [15].

- Au sein de ce processus complexe, la voie de l'inflammasome NLRP3 (complexe protéique entraînant l'activation de la caspase 1 et ainsi le clivage de la pro-IL1 β en IL-1 β) et donc l'IL-1 β semble particulièrement impliqué dans le développement de la maladie athéromateuse [16,17].

Ainsi, il existe de nombreuses données (*in vitro*, modèles animaux et études cliniques) témoignant des effets pro-athérogène de l'IL-1 β [18-20].

1.2.2. Données sur le canakinumab dans l'athérosclérose et les événements cardiovasculaires

Plusieurs essais ont été réalisés dans le développement du canakinumab en pathologie cardiovasculaire. En effet, l'inflammation joue un rôle dans toutes les phases de l'athérome et les patients ayant une augmentation de la CRP ultrasensible (CRP_{us}) ont un risque cardiovasculaire plus élevé [21]. L'IL-1 joue un rôle dans l'athérome et l'augmentation de l'IL-1 pourrait être secondaire à l'activation de l'inflammasome par les cristaux de cholestérol [21].

Ainsi, puisque le canakinumab diminuant de façon importante la CRP, il a été initialement testé dans un essai randomisé de phase IIb chez 556 patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé [22]. Les patients ont reçu du placebo ou du canakinumab à la posologie de 5, 10, 50 ou 100 mg mensuellement et ont été suivis plus de quatre mois. Il n'y a pas eu de variation significative des paramètres glycémiques ni lipidiques dans le groupe traité, en dehors d'une élévation des triglycérides dans le groupe recevant 50 ou 100 mg de canakinumab. En revanche, il y a eu une baisse de la CRP, du fibrinogène et de l'interleukine-6 dans tous les groupes traités. Cet essai de phase 2 a été le premier à suggérer que l'on puisse utiliser le canakinumab pour traiter la composante inflammatoire de l'athérome.

L'étude la plus importante qui a confirmé l'hypothèse inflammatoire de l'athérosclérose en établissant un bénéfice direct sur les résultats des patients en ciblant sélectivement l'IL-1 β est l'étude CANTOS (*Canakinumab AntiInflammatory Thrombosis Outcome Study*). CANTOS était une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, étudiant le traitement par canakinumab chez des patients avec antécédent d'infarctus et un taux de CRP_{us} de 2 mg ou plus par litre. L'essai a comparé le canakinumab, administré par voie sous-cutanée à trois doses différentes

(50, 150 et 300 mg) tous les trois mois, à un placebo [23]. Les critères d'évaluation primaires étaient un infarctus du myocarde non fatal, un accident vasculaire cérébral non fatal ou un décès cardiovasculaire. Seule la dose de 150 mg a atteint les critères d'évaluation primaires en atteignant le seuil de significativité pré-spécifié. Après un suivi médian de 3,7 ans, le taux d'incidence du critère d'évaluation primaire était de 4,50 événements pour 100 personnes-année (PA) dans le groupe placebo contre 3,86 événements pour 100 PA dans le groupe 150 mg. L'effet global était une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires récurrents, principalement sous forme d'infarctus du myocarde non fatal, alors qu'aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux, les décès d'origine cardiovasculaire et la mortalité globale. Enfin, le groupe canakinumab a été associé à une incidence plus élevée d'infections mortelles que le groupe placebo. Un bénéfice clinique plus important était associé à une réduction plus significative de la CRP, indépendamment des taux de lipides [23]. Dans une sous-analyse complémentaire, seuls les patients ayant atteint des concentrations de CRP inférieures à 2 mg/L présentaient une réduction de 25 % des événements cardiovasculaires, alors qu'aucun bénéfice significatif n'a été observé chez les patients qui présentaient des concentrations de 2 mg/L ou plus en cours de traitement [24].

1.2.3. Données des études cardiologiques (hors indication)

L'effet potentiellement bénéfique du blocage de la voie de l'IL-1 β a d'abord été décrit de façon indirecte dans la PR. Les effets de l'anakinra sur la fonction cardiaque et la fonction endothéliale dans la PR ont fait l'objet de trois publications par la même équipe avec les mêmes patients [25–27]. En dépit de leur limites (faibles effectifs, absence de randomisation), ces études ont non seulement démontré qu'il n'y avait pas d'effet délétère sur la fonction cardiaque chez les PR traitées par anakinra, mais ont également suggéré que l'anakinra pouvait améliorer la fonction endothéliale, la fonction ventriculaire gauche, la réserve coronarienne et la fonction aortique.

Ces résultats ont encouragé plusieurs essais cliniques avec l'anakinra dans différentes indications cardiologiques :

- Dans l'infarctus du myocarde : il a été suggéré que l'anakinra pourrait stabiliser les plaques d'athérome et atténuer le remodelage du muscle cardiaque post-infarctus, qui conduit à l'insuffisance cardiaque post-ischémique en inhibant l'apoptose des cellules myocardiques [28–30].
- Dans l'insuffisance cardiaque : le rôle de l'IL-1 β a été établi chez les

patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique ou décompensée. De plus, l'augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires est généralement corrélée au degré de sévérité de la maladie, quelle qu'en soit l'étiologie (ischémique, hypertensive, cardiomyopathie idiopathique dilatée ou inflammatoire) [31].

- Dans les arythmies cardiaques : des études récentes ont suggéré que l'IL-1 β pourrait avoir des effets électrophysiologiques en jouant sur le Ca²⁺ et la connexion cellule-cellule [31,32].

Il est important de préciser que bien qu'il s'agisse d'une piste de recherche intéressante, les résultats des différents essais de l'anakinra en cardiologie sont discordants, et qu'à ce jour il n'y a aucune indication validée de cette molécule dans ces pathologies cardiaques.

1.3. Effets sur le bilan lipidique et les modifications métaboliques

Le RCP de l'anakinra fait mention d'une élévation fréquente (1 patient sur 10) du cholestérol total [33], et celui du canakinumab d'une augmentation des triglycérides de signification clinique inconnue [34].

En outre, des prises de poids sont possibles sous anti-IL1, comme sous traitement biologique (anti-TNF, anti-IL6).

2. 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*), disponible gratuitement en ligne http://www.heartscore.org/fr_FR/access. Le tableau ci-dessous résume les objectifs de LDL cholestérol (et les interventions médicamenteuses et non médicamenteuses pour les atteindre) en fonction du risque de chaque patient. Pour les patients atteints de PR, le score obtenu avec l'outil SCORE doit être multiplié par un facteur de 1,5 [35]. Pour les maladies auto-inflammatoires, plus rares, le facteur de multiplication n'a pas été établi ; cependant, il semble raisonnable, par analogie avec les propositions de l'EULAR pour la PR (qui s'appliquent également à la spondyloarthrite et au

rhumatisme psoriasique) de multiplier également le score obtenu par l'outil score par un facteur de 1,5. 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. Le suivi cardiovasculaire est par ailleurs le même que chez des personnes ne recevant pas d'anti-IL1. 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 LDL cholestérol (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) [36] (**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

(https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/en/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte).

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 LDL cholestérol (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) [36]

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
Modéré	$1\% \leq \text{SCORE} \leq 5\%$	< 1 g/L (2,6 mmol/L)	Si LDLc avant intervention $\geq 1,9$ g/L : modification mode de vie + traitement
	• Diabète de moins de 10 ans sans autre		

	facteur de risque CV chez un patient jeune (< 35 ans DT1, <50 ans DT2)		hypolipémiant d'emblée
Élevé	$5\% \leq \text{SCORE} \leq 10\%$	< 0,7 g/L (1,8 mmol/L) ET réduction du LDLc de plus de 50%	Si LDLc avant intervention < 1 g/L : modification mode de vie en 1 ^{ère} intention
	- FDR CV majeur : PA>180/110, TG>3,1 g/L, LDLc>1,9 g/L - Diabète de plus de 10 ans ou avec un autre DRC CV, sans atteinte d'organe cible - Insuffisance rénale modérée avec $30 \leq \text{DFG} < 59$ mL/min - Hypercholestérolémie familiale sans autre FDR CV		Si LDLc avant intervention ≥ 1 g/L : modification mode de vie + traitement hypolipémiant d'emblée
Très élevé	$\text{SCORE} \geq 10\%$	< 0,55 g/L (1,44 mmol/L) ET réduction du LDLc de plus de 50%	Si LDLc avant intervention < 0,7 g/L : modification mode de vie en 1 ^{ère} intention
	- Prévention secondaire : maladie cardiovasculaire clinique ou documentée en imagerie (plaques athéromateuses en échographie des carotides, angioscanner coronaire ou coronarographie) - Diabète avec atteinte d'organe ou plus de 3 FDR CV, ou de type 1 d'une durée de plus de 20 ans - Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère (DFG<30 mL/min)		Si LDLc avant intervention $\geq 0,7$ g/L : modification mode de vie + traitement hypolipémiant d'emblée

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. Il est calculable en ligne gratuitement sur le site : http://www.heartscore.org/fr_FR/access. Pour les patients avec rhumatismes inflammatoires ou maladies auto-inflammatoires, on conseille de multiplier le score obtenu par l'outil score par un facteur de 1,5. Par exemple : si le score obtenu par le logiciel en ligne est 3,8% chez un patient avec PR, le score corrigé est de $1,5 \times 3,8 = 5,7\%$.

3. Peut-on prescrire un anti-IL1 chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ?

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'augmentation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires sous traitement par anti-IL1, qui pourraient même avoir un effet protecteur sur le risque cardiovasculaire (voir paragraphe 1 : « Données de tolérance des anti-IL1 sur le plan cardiovasculaire »).

Les anti-IL1 ne sont pas contre-indiqués en cas d'antécédents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme. Toutefois, en cas de maladie cardiovasculaire non contrôlée (infarctus du myocarde ou AVC <12 semaines, cardiopathie ischémique instable, insuffisance cardiaque de classe IV), le bon sens recommande une équilibration des traitements cardiologiques et une évaluation du rapport bénéfice/risque. Celle-ci devra tenir compte de l'état d'activité de la maladie inflammatoire sous-jacente et si besoin de l'avis du cardiologue.

4. Conduite à tenir en cas d'apparition d'une affection cardiovasculaire sous anti-IL1

La découverte d'une hypertension artérielle doit conduire à ajuster ou à introduire un traitement antihypertenseur. En cas de doute ou de difficultés d'équilibration, l'avis du cardiologue ou du néphrologue est justifié.

La survenue d'un événement cardiovasculaire tel qu'une cardiopathie ischémique instable, un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque ou un AVC, doit faire l'objet d'une prise en charge cardiologique ou

neurologique spécialisée. Il faudra dans les suites veiller à corriger tous les facteurs de risque en optimisant la prévention secondaire (cf. paragraphe 2 « Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire en pratique »).

Dans la maladie de Still, des atteintes cardiaques graves, telles que la myocardite ou l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), peuvent survenir chez des patients avec maladie de Still sous anti-IL1 [12,13]. Ces atteintes doivent faire rechercher un mauvais contrôle de la maladie inflammatoire sous-jacente et une autre complication associée de la maladie de Still, en premier lieu le syndrome d'activation macrophagique. La prise en charge doit se faire en concertation avec l'un des centres de référence de la filière FAI2R (<https://www.fai2r.org/>) et le CEREMAIA (<https://www.ceremaia.fr/>).

5. Existe-t-il des interactions entre anti-IL1 et traitements cardiologiques ?

L'expression des enzymes hépatiques du CYP450 peut être inhibée par les cytokines responsables de la réponse inflammatoire, comme l'IL1 β .

Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par anti-IL1, les patients recevant des médicaments métabolisés par ces isoenzymes (par exemple l'atorvastatine, la simvastatine, 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 [33,34]. A noter que ces associations ne sont pas contre-indiquées, mais doivent entraîner une surveillance accrue et un ajustement posologique si nécessaire.

Ainsi, une surveillance thérapeutique des effets ou de la concentration en substance active devra être effectuée et, si nécessaire, la dose individuelle du médicament devra être ajustée. Compte tenu de la demi-vie d'élimination relativement longue du canakinumab, l'effet sur l'activité des isoenzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

6. Données sur les anti-IL1 dans les péricardites récidivantes

Celles-ci sont détaillées dans la fiche correspondante (cf. fiche « Utilisation des anti-IL-1 dans les péricardites récidivantes »).

7. Conclusion : anti-IL1 et risque cardiovasculaire en pratique

- Les anti-IL1 n'augmentent pas le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires et pourraient même avoir un effet protecteur sur le risque cardiovasculaire.
- Des modifications du bilan lipidique (élévation du cholestérol total, triglycérides) sont possibles sous anakinra et canakinumab et ne semblent pas s'accompagner d'une augmentation des évènements cardiovasculaires. Toutefois, les maladies inflammatoires étant un facteur de risque cardiovasculaire, on recommande comme pour les autres biothérapies de contrôler les paramètres lipidiques 12 semaines après la mise sous anti-IL1.
- Comme pour toutes les maladies inflammatoires chroniques, on recommande le contrôle de tous les facteurs de risque cardiovasculaire. La prise en charge et la stratification du risque cardiovasculaire est détaillée dans le paragraphe 2 « Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire en pratique » de cette fiche. Si les objectifs de LDL cholestérol ne sont pas atteints en fonction du risque propre de chaque patient, un traitement par statine peut être indiqué.
- Les anti-IL1 ne sont pas contre-indiqués en cas d'antécédents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme. Toutefois, en cas de maladie cardiovasculaire non contrôlée (infarctus du myocarde ou AVC <12 semaines, cardiopathie ischémique instable, insuffisance cardiaque de classe IV), le bon sens recommande une équilibration des traitements cardiologiques et une évaluation du rapport bénéfice/risque. Celle-ci devra tenir compte de l'état d'activité de la maladie inflammatoire sous-jacente et si besoin de l'avis du cardiologue.
- L'introduction d'un traitement par anti-IL1 peut diminuer les concentrations de certains médicaments, notamment de la warfarine, l'atorvastatine et la simvastatine ce qui justifie une réadaptation des doses, ou un changement pour un autre anticoagulant ou une autre statine (rosuvastatine, pravastatine) non métabolisés par le cytochrome P450.

Références

- [1] Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation* 2004;109.
- [2] Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:399–408.
- [3] Alsarah A, Alsara O, Laird-Fick HS. Cardiac manifestations of Familial Mediterranean fever. *Avicenna J Med* 2017;07:158–63.
- [4] Gendelman O, Shapira R, Tiosano S, et al. Familial Mediterranean fever is associated with increased risk for ischaemic heart disease and mortality–Perspective derived from a large database. *Int J Clin Pract* 2020;74.
- [5] Ververs FA, Eikendal ALM, Kofink D, et al. Preclinical Aortic Atherosclerosis in Adolescents With Chronic Disease. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024675.
- [6] Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: Six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum* 2004;50:1752–60.
- [7] Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still’s disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:295–302.
- [8] Feist E, Quartier P, Fautrel B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still’s disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:668–75.
- [9] Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the β -Confident Registry. *RMD Open* 2021;7:e001663.
- [10] Résumé caractéristiques produits de l’anakinra. Consultable sur le site :
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf
- [11] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf
- [12] Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still’s disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:351–65.
- [13] Boucly A, Mitrovic S, Carmagnat M, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults with Still’s disease: another pulmonary manifestation associated with HLA-DRB1*15. *Ann Rheum Dis* 2025:S0003-4967(25)00905-7.
- [14] Mitrovic S, Boucly A, Sitbon O, Fautrel B, Montani D. Correspondence on: Pulmonary arterial hypertension in adults with Still’s disease: another pulmonary manifestation associated with HLA-DRB1*15—Reply. *Ann Rheum Dis* 2025:S0003496725042372.
<https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.07.003>.

- [15]Tournadre A, Mathieu S, Soubrier M. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016;8:180–91.
- [16]Baragetti A, Catapano AL, Magni P. Multifactorial Activation of NLRP3 Inflammasome: Relevance for a Precision Approach to Atherosclerotic Cardiovascular Risk and Disease. *Int J Mol Sci* 2020;21:4459.
- [17]Andreotti F, Maggioni AP, Campeggi A, Iervolino A, Scambia G, Massetti M. Anti-inflammatory therapy in ischaemic heart disease: from canakinumab to colchicine. *Eur Heart J Suppl* 2021;23:E13–8.
- [18]Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease. *Circulation* 1999;99:861–6.
- [19]Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2168–73.
- [20]Patti G, D'Ambrosio A, Mega S, et al. Early interleukin-1 receptor antagonist elevation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:35–8.
- [21]Ridker PM. Moving Beyond JUPITER: Will Inhibiting Inflammation Reduce Vascular Event Rates? *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:295.
- [22]Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of Interleukin-1 β Inhibition With Canakinumab on Hemoglobin A1c, Lipids, C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen: A Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 2012;126:2739–48.
- [23]Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
- [24]Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *The Lancet* 2018;391:319–28.
- [25]Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Association of soluble apoptotic markers with impaired left ventricular deformation in patients with rheumatoid arthritis. Effects of inhibition of interleukin-1 activity by anakinra. *Thromb Haemost* 2011;106:959–67.
- [26]Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart* 2009;95:1502–7.
- [27]Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, et al. Inhibition of Interleukin-1 by Anakinra Improves Vascular and Left Ventricular Function in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 2008;117:2662–9.
- [28]Salloum FN, Chau V, Varma A, et al. Anakinra in Experimental Acute Myocardial Infarction—Does Dosage or Duration of Treatment Matter? *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:129–35.
- [29]Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 Blockade With Anakinra to Prevent Adverse Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot Study). *Am J Cardiol* 2010;105:1371–

1377.e1.

- [30] Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014941.
- [31] Szekely Y, Arbel Y. A Review of Interleukin-1 in Heart Disease – Where Do We Stand Today? *Adis Journals*; 2018.
<https://doi.org/10.6084/M9.FIGSHARE.5811330>.
- [32] Francis Stuart SD, De Jesus NM, Lindsey ML, Ripplinger CM. The crossroads of inflammation, fibrosis, and arrhythmia following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2016;91:114–22.
- [33]

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf

- [34] Résumé caractéristiques produits du Canakinumab. Consultable sur le site :
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160801135455/anx_135455_fr.pdf
- [35] 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.
- [36] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.