



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Athérome et IL17

- 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 α , 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, vasodilatatrices, anti-thrombotiques) qui vont modifier la plaque d'athérome, la déstabiliser et favoriser sa rupture.

- **Le rôle de l'IL17 dans l'athérome reste controversé avec des effets à la fois pro- et anti-athérogéniques** ^(2,3). Les taux d'IL17 sont corrélés à la sévérité et la progression des lésions coronariennes et l'IL17 peut induire la production de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de métalloprotéases par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les macrophages entraînant le recrutement de neutrophiles et de monocytes dans la plaque d'athérome et augmentant le risque d'instabilité.

Mais l'IL17 pourrait aussi avoir un rôle athéro-protecteur en stabilisant la plaque d'athérome par l'induction de la prolifération de cellules musculaires lisses et de collagène dans la plaque d'athérome, en diminuant l'expression des protéines d'adhésion vasculaires (VCAM-1), en diminuant la synthèse d'interféron γ et en augmentant la synthèse de cytokines antiathérogènes (IL5, IL10, TGF β). En réalité, il semble à la lumière des données disponibles que le rôle de l'IL17 dans l'athérosclérose soit dépendant du type cellulaire produisant l'IL17 et du microenvironnement. En effet, une augmentation de la production d'IL17 par des cellules produisant également de l'IL10 (cellules régulatrices Th17), associée à une réduction de production d'IFN γ , pourrait limiter l'évolution des lésions et stabiliser la plaque. En revanche, la présence de cellules produisant à la fois de l'IL17 et de l'IFN γ pourrait favoriser ces lésions et leur instabilité.

Risque cardiovasculaire dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, et la spondyloarthrite

- **Le psoriasis est associé à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire d'environ 25% indépendamment des autres facteurs de risque traditionnels** ⁽⁴⁾. Le risque cardiovasculaire augmente avec la sévérité du psoriasis et la mortalité globale et cardiovasculaire est plus élevée en cas de psoriasis sévère que modéré ⁽⁴⁾. Si le psoriasis sévère est un facteur de risque cardiovasculaire en soi, les patients ayant

un psoriasis ont davantage de facteurs de risque (obésité, syndrome métabolique, diabète, HTA, dyslipidémie) ⁽⁵⁾.

- **Dans le rhumatisme psoriasique**, le risque d'infarctus du myocarde est augmenté de 68%, celui d'accident vasculaire cérébral de 22% et il existe également une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque de 32% ⁽⁶⁾. Comme dans la PR, le risque est lié à la fois à l'activité du rhumatisme psoriasique et à une augmentation des facteurs de risque traditionnels.
- **Dans les spondyloarthrites**, la mortalité est augmentée de 53% (IC95% : 1,36-1,72) chez les hommes et de 83% (IC95% : 1,50-2,22) chez les femmes par rapport aux témoins avec des décès d'origine cardiovasculaire plus nombreux ⁽⁷⁾. De même, la morbidité cardiovasculaire est augmentée avec une augmentation du risque d'infarctus du myocarde de 60% et d'accident vasculaire cérébral de 50% ⁽⁸⁾.

Le traitement par anti-IL17 peut-il réduire le sur-risque cardiovasculaire ?

- **Modifications du bilan lipidique sous traitement**
 - Il ne semble pas exister de modifications significatives du bilan lipidique sous traitement anti-IL17 dans les études de phase III.
 - Dans la spondylarthrite ankylosante (études MEASURE 1 et 2) ⁽⁹⁾, l'incidence d'une dyslipidémie est de 4,8% dans le groupe sécukinumab contre 11,4% dans le groupe placebo, et de 1,8% vs 8,1% pour l'hypercholestérolémie (rapport EMA/CHMP/665405/2015). Les données poolées des études MEASURE dans la SA et FUTURE dans le rhumatisme psoriasique ne montrent pas de variation significative à 3 ans des taux de cholestérol total, LDL, LDL, triglycérides ^(10, 11) avec le sécukinumab. Il n'a pas non plus été observé de modification significative du cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides, glycémie sous traitement par ixékizumab dans le psoriasis ⁽¹²⁾. Dans le rhumatisme psoriasique ^(13, 14), une diminution plus importante du cholestérol total et des triglycérides a été observée dans le groupe traité par ixékizumab (Rapport GML_IXE332_CARDIOVASCULAR_SAFETY_PsO_PsA).
- **Sur l'athérome infra-clinique, très peu de données sont encore disponibles.** Dans le psoriasis, un traitement par sécukinumab pendant 1 an améliore la fonction endothéliale (même si la différence contre placebo à 12 semaines n'est pas significative), sans modification de la rigidité artérielle ni des plaques athéromateuses à l'IRM carotidienne ⁽¹⁵⁾. Une étude prospective contre placebo vient de s'achever dans le psoriasis (NCT 02690701). Toujours dans le psoriasis, dans une étude prospective observationnelle chez des patients traités par anti-TNF (n=48), anti-IL17 (n=22) ou anti-IL23 (n=19), une diminution de 12% des plaques coronariennes explorées par angioscanner était notée après 1 an de traitement par anti-IL17 (p<0,001), de 5% sous anti-TNF (p=0,06), et de 2% sous anti-IL23 (p=0,36) avec une différence significative entre anti-IL17 et anti-IL23 ⁽¹⁶⁾.
- **Prise de poids et syndrome métabolique.** Il n'y a pas actuellement de donnée sur les variations de composition corporelle au cours d'un traitement par anti-IL17. Dans l'analyse post-hoc des données poolées de MEASURE et FUTURE dans la SA et le rhumatisme psoriasique, il n'existe pas de variation significative de l'IMC

sous sécukinumab ^(10,11). Dans le rhumatisme psoriasique, une étude observationnelle de faible effectif ne rapporte pas de prise de poids sous sécukinumab contrairement à l'infliximab ⁽¹⁷⁾.

Les événements cardiovasculaires.

Que ce soit pour le sécukinumab ou l'ixékizumab, les patients avec une maladie cardiovasculaire non contrôlée ont été exclus des essais cliniques de phase III.

- **Sécukinumab** : dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite, il n'existe pas d'augmentation statistiquement significative du risque dans les phases randomisées, ni d'augmentation dans le temps lors les phases d'extension allant jusqu'à 5 ans pour le psoriasis et rhumatisme psoriasique, 4 ans pour la SA ⁽¹⁸⁾. Toutefois des événements cardiovasculaires majeurs ont été observés dans les phases randomisées (16 ou 24 semaines) des études pivotales du rhumatisme psoriasique (FUTURE 1 : 1 AVC, FUTURE 2 : 1 Infarctus du myocarde, 0 dans le groupe placebo) et durant la première année de traitement (FUTURE 1 : 2 infarctus du myocarde, 4 accidents vasculaires cérébraux) ^(19, 20). Dans les études pivotales sur la spondyloarthrite MEASURE 1 et 2, 2 patients traités par sécukinumab ont eu un infarctus du myocarde et 1 patient un accident vasculaire cérébral, 0 dans le groupe placebo, ce qui correspond à 0,4 événement pour 100 patient-années (PA) ⁽⁹⁾. Le risque observé est voisin de celui observé habituellement dans le rhumatisme psoriasique et les spondyloarthrites. Dans le psoriasis, l'analyse poolée des études de phase II et III, incluant 3430 patients, ne montre pas d'augmentation des événements cardiovasculaires, mais la durée d'observation est brève, de seulement 52 semaines ⁽²¹⁾. Dans l'étude FUTURE 1, il n'y a pas de différence pour la survenue d'une hypertension artérielle entre le groupe sécukinumab et le groupe placebo ⁽²⁰⁾.
- **Ixékizumab** : dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, les données poolées de phase II, III et des phases d'extension incluant respectivement 1373 PA et 12 061 PA sont également rassurantes et ne montrent pas d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires ⁽²²⁻²⁴⁾. Dans la spondyloarthrite, il n'a pas été rapporté d'événement cardiovasculaire majeur à 16 semaines dans les données des 3 études pivotales COAST ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Dans les analyses à 1 an de ces 3 études, 1 événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde) est rapporté ⁽²⁸⁾.

Il n'existe pas à notre connaissance de données sur l'effet des anti-IL17 sur la fonction myocardique ni sur son utilisation chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Il n'y a pas non plus suffisamment de données sur l'impact des anti-IL17 sur la survenue des événements cardiovasculaires.

Peut-on prescrire un anti-IL17 chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ?

- **Il n'existe pas de contre-indication d'ordre cardiovasculaire pour l'utilisation du sécukinumab et de l'ixékizumab.**

Toutefois, il n'est pas recommandé de débiter un traitement anti-IL17 en cas de maladie cardiovasculaire non contrôlée : infarctus du myocarde ou AVC <12 semaines, cardiopathie ischémique instable, insuffisance cardiaque classe IV.

- **Dans l'état actuel des connaissances apportées par les essais cliniques, le sécukinumab et l'ixékizumab ne semblent pas avoir d'effet délétère sur le risque cardiovasculaire.** En raison du rôle controversé de l'IL17 sur la plaque d'athérome, les données des registres seront importantes pour confirmer l'absence de sur-risque.
- En attendant les données des registres, il pourrait être plus prudent d'envisager un traitement anti-TNF en 1^{ère} intention chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, car les anti-TNF pourraient diminuer le sur-risque cardiovasculaire observé dans les spondyloarthrites.

Existe-t-il des interactions entre anti-IL17 et traitements cardiologiques?

- Un rôle potentiel de l'IL17 dans la régulation des enzymes CYP450 n'est pas formellement exclu. La formation de certaines enzymes CYP450 est inhibée par l'augmentation des taux de cytokines au cours de l'inflammation chronique. Ainsi, les traitements anti-inflammatoires, tels que l'inhibiteur de l'IL17A peuvent conduire à une normalisation des taux de CYP450 et, par conséquent, à une diminution de l'exposition des médicaments concomitants métabolisés par le CYP450. Par conséquent, un effet cliniquement significatif sur les substrats du cytochrome CYP450 à marge thérapeutique étroite, lorsque la dose est adaptée individuellement (par exemple, la warfarine), ne peut être exclu. A l'instauration du traitement, une surveillance thérapeutique doit être envisagée chez les patients traités par ces types de médicaments.
- Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse chez des patients atteints de psoriasis ont déterminé que l'administration d'ixékizumab avec des médicaments métabolisés par CYP3A4 (midazolam), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (oméprazole), CYP1A2 (caféine) ou CYP2D6 (dextrométhorphan) n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces médicaments ⁽²⁹⁾.

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 ⁽³⁰⁾. 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) ⁽³²⁾ (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) ⁽³²⁾

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 SCORE <5%	<1 g/L (2,6 mmol/L)	Si LDLc avant intervention $\geq 1,9$ g/l : modification mode de vie + traite- ment hypolipémiant d'emblée
	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de moins de 10 ans sans autre facteur de risque CV chez un patient jeune (<35 ans DT1, <50 ans DT2) 		
Elevé	5% \leq SCORE <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
	<ul style="list-style-type: none"> • FDR CV majeur : PA>180/110, triglycérides>3,1 g/L, LDLc>1,9 g/L • Diabète de plus de 10 ans ou avec un autre FDR CV, sans atteinte d'organe cible • Insuffisance rénale modérée avec $30 \leq$DFG<59 ml/mn • Hypercholestérolémie familiale sans autre FDR CV 		Si LDLc avant intervention ≥ 1 g/l : modification mode de vie + traite- ment hypolipémiant d'emblée
Très élevé	SCORE $\geq 10\%$	<0,55 g/L (1,4 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
	<ul style="list-style-type: none"> • 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/mn) 		Si LDLc avant intervention $\geq 0,7$ g/l : modification mode de vie + traite- ment 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 (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. Gong F, Liu Z, Liu J et al. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis. *Cell Immunol* 2015;297:33-9.
3. Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev* 2017;16:984-91.
4. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:345-52.
5. Takeshita J, Grewal S, Langan SM et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:377-90.
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* 2017;69:67-74.
7. Exarchou S, Lie E, Lindström U et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1466-72.
8. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:551-55.
9. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
10. Mc Innes et al. Effect of long-term treatment with secukinumab on lipid profile in patients with active ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: pooled 4 year analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78 Suppl2:886-87. Fri0401.
11. Mc Innes et al. Effect of Long-term Treatment with Secukinumab on Cardiometabolic Profile in Patients with Active Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis: Pooled 3 Year Analysis. *Arthritis Rheum* 2019;71(10). ACR 2019 Poster #1517.
12. Egeberg A, Wu JJ, Korman N et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:104-109.e8.
13. Nash P, Kirkham B, Okada M et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *The Lancet* 2017;389:2317-27.
14. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017;76:79-87.
15. Von Stebut E, Reich K, Thaçi D et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol* 2019;139:1054-62.
16. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*. 2019;115:721-28.
17. Takamura S, Takahashi A, Inoue Y et al. Effects of tumor necrosis factor- α , interleukin-23 and interleukin-17A inhibitors on bodyweight and body mass index in patients with psoriasis. *J Dermatol* 2018;45:1130-34.
18. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:111.

19. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2015;386:1137-46.
20. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
21. Van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98.e4.
22. Bernard Combe, Proton Rahman, Hideto Kameda et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:14.
23. Strober B, Leonardi C, Papp KA et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:432-440.e17.
24. Langley RG, Kimball AB, Nak H et al. Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:333-39.
25. Van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10163):2441-2451.
26. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: 16 week results of a phase 3 randomized, double-blind, placebo controlled trial in patients with prior inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(4):599-611.
27. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler et al.. Ixekizumab in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Primary Results from a Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/ixekizumab-in-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-primary-results-from-a-phase-3-trial/>. Accessed November 21, 2019.
28. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A et al. FRI0379 long-term evaluation of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year end-of-study efficacy and safety results from a phase 3 trial. In: *Spondyloarthritis – treatment.* BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism 2019. 873.1-873. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.5531.
29. « taltz-h-c-3943-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf ». https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-3943-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf
30. 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.
31. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/en/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
32. 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.