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

Evidence Based Medicine | Recommandations officielles | Avis d'experts

Méthotrexate et pathologies cardiovasculaires

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

L'effet du méthotrexate (MTX) sur le risque cardiovasculaire a fait l'objet de deux méta-analyses [1, 2]. Dans la première, seuls les résultats des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) sont disponibles [1]. La seconde prenait en compte les patients ayant une PR mais également un psoriasis [2].

- ***Evénements cardiovasculaires globaux***

  Le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et/ou les événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, revascularisation) est diminué de 28 % par le MTX dans la méta-analyse concernant la PR (RR=0,72 ; IC95 % : 0,57-0, 91) et de 21 % (RR=0,79 ; IC95 % : 0,73-0,87) dans l'autre [1, 2].

- ***Evénements cardiaques majeurs***

  Le risque n'est pas diminué de façon significative (RR=0,38 ; 0,05-2,84) par le MTX dans le traitement de la PR [1].

- ***Infarctus du myocarde***

  Le MTX diminue le risque d'infarctus du myocarde de 19 % (RR=0,81 ; 0,68-0,96) dans la PR et de 18 % (RR=0,79 ; 0,73-0,87) en prenant en compte en plus le psoriasis [1, 2].

- ***Accident vasculaire cérébral***

  Le risque n'est pas diminué de façon significative par le MTX dans la PR (RR=0,78 ; 0,40-1,50) [1].

- ***Insuffisance cardiaque***

  Dans la PR, le traitement par MTX diminue le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 20 % (RR=0,8 ; 0,6-1,0) [1].

Quel est l'effet du méthotrexate dans l'insuffisance cardiaque et dans les cardiopathies ischémiques ?

Dans l'insuffisance cardiaque, le MTX associé aux traitements usuels améliore la dyspnée et le test de marche par rapport au placebo dans une étude, et uniquement la dyspnée dans une autre [3, 4].

Le MTX est en cours d'évaluation chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et un diabète de type 2 ou un syndrome métabolique [5]. Dans cette étude qui ne concerne pas la PR, 7000 patients reçoivent soit du MTX (15-20 mg/semaine) soit du placebo pour une durée de 3 à 5 ans. Le critère de jugement principal est un indice composite (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral non mortel et décès de cause cardiovasculaire).

Méthotrexate et risque cardiovasculaire : pour en savoir plus

Les effets bénéfiques du MTX sur le risque cardiovasculaire pourraient résulter d'une libération accrue d'adénosine qui à son tour permet la facilitation de l'efflux de cholestérol de la paroi artérielle et le transport reverse du cholestérol ceci par la surexpression de la cholestérol 27-hydroxylase et du transporteur à ATP Binding Cassette [5]. D'autres travaux suggèrent que le MTX a des effets directs sur l'apoptose et sur la suppression de la fonction des molécules d'adhésion qui sont impliquées dans l'athérome [5].

Méthotrexate et facteurs de risque cardiovasculaire

Tension artérielle

Le MTX n'influence pas la tension artérielle [6].

Lipides

Le profil lipidique a été analysé dans l'étude TEAR dans laquelle 459 patients ayant PR débutantes actives ont été randomisés pour recevoir du MTX, l'association MTX + étanercept ou une triple thérapie par MTX + salalazopyrine + hydroxychloroquine. A 24 semaines, les variations du bilan lipidique sont identiques avec une augmentation du cholestérol total ainsi que du LDL et HDL cholestérol, une diminution de l'indice athérogène traduisant l'effet du contrôle de l'inflammation sur le bilan lipidique [7]. Par contre, à la semaine 102, les patients recevant la triple thérapie ont un HDL cholestérol plus élevé et des taux de LDL cholestérol plus abaissés [8]. Ceci pourrait être secondaire à un effet favorable de l'hydroxychloroquine sur le profil lipidique.

Insulinorésistance et Diabète

Une étude transversale ayant inclus 400 patients atteints de PR a montré que le syndrome métabolique était moins fréquent, et la glycémie à jeun moins élevée chez les utilisateurs de MTX (OR=0,517 ; IC95 % : 0,33-0,81 ; p=0,004) comparativement aux patients naïfs de MTX [9]. A l'inverse, une étude rétrospective réalisée chez 121 340 patients ayant une PR ou psoriasis suivis entre 1996 et 2008, n'a pas montré que le MTX diminuait le risque de diabète de type 2 comparativement aux autres DMARDS synthétiques (OR=0,77 ; IC95 % : 0,53-1,13) [10].

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

Il n'existe pas de contre-indication d'ordre cardiovasculaire pour l'utilisation du MTX. En cas de pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, troubles du rythme) ou vasculaire (hypertension) mal équilibrée ou instable, le bon sens recommande une équilibration des traitements cardiologiques.

Existe-t-il des interactions entre le méthotrexate et les traitements cardiologiques ?

Dans le Vidal, il est signalé que l'acide acétylsalicylique utilisé à doses anti-agrégantes plaquettaires pourrait majorer la toxicité hématologique du méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine en raison de la diminution de sa clairance rénale. Il est ainsi recommandé de contrôler de façon hebdomadaire l'hémogramme durant les premières

semaines de l'association et de réaliser une surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire en pratique dans la PR [11]

Que faire en cas de dyslipidémie ?

La prise en charge de la dyslipidémie dépend du risque cardiovasculaire global. Les patients à très haut risque cardiovasculaire sont les suivants :

- pathologies cardiovasculaires ischémiques incluant infarctus du myocarde,
- angine de poitrine,
- coronaropathie silencieuse ou stent,
- accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire,
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs,
- plaque carotidienne,
- insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire DFG < 60 ml/min),
- diabète de type 2 ou type 1.

Chez les autres patients le risque cardiovasculaire global doit être évalué par l'équation Heart SCORE qui permet de calculer le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. Cette équation prend en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique, le cholestérol total et le HDL-cholestérol. Elle permet de définir les patients à très haut risque vasculaire (SCORE > 10 %), à haut risque cardiovasculaire (SCORE > 5 % et < 10 %,), à risque modéré (SCORE > 1 % et < 5 %) et à faible risque (SCORE < 1 %). Le heart SCORE peut être calculée en ligne http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx. **L'évaluation du risque doit être réalisée quand le rhumatisme inflammatoire chronique est contrôlé car l'inflammation modifie les paramètres lipidiques.** Le score obtenu doit être multiplié par 1,5 en cas de PR. Le risque cardiovasculaire global doit être évalué au moins tous les 5 ans et après chaque changement majeur de traitement de fond du rhumatisme pour les PR, SA et Rhum Pso et tous les ans pour les patients atteints de lupus. A partir du risque cardiovasculaire global, des valeurs cibles ont été définies pour le LDL cholestérol ainsi que la prise en charge thérapeutique pour les atteindre (règles hygiénodiététiques (RHD) et/ou statines).

Que faire en cas d'hypertension artérielle ?

Heart SCORE® (%) (x 1.5 si PR)	CIBLE	Valeurs de cholestérol LDL			
		< 0,70 g/L < 1,8 mmol/L	0,70 < 1,00 g/L 1,8 à < 2,5 mmol/L	1,00 à 1,90 g/L 2,5 à < 4,9 mmol/L	> 190 mg/dL > 4,9 mmol/L
< 1	1,15 g/l	pas d'intervention	pas d'intervention	RHD	RHD ± traitement si non contrôlé
≥ 1 à < 5	1,15 g/l	RHD	RHD	RHD ± traitement si non contrôlé	RHD ± traitement si non contrôlé
≥ 5 à < 10	1,00 g/l	RHD ± traitement	RHD ± traitement	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat
≥ 10 ou très haut risque CV	0,70 g/l	RHD ± traitement	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat

Les patients ayant un RIC doivent avoir un dépistage annuel de l'hypertension artérielle et à chaque consultation dans le lupus. Si la TA ≥ 140/90 mmHg, il faut confirmer par mesure hors du cabinet (auto-mesure ou Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) ou adresser au médecin traitant ou cardiologue pour prise en charge de l'hypertension. En auto-mesure, la TA doit être < 135/85 mmHg. Si la TA ≥ 180/110 mmHg, il faut adresser d'emblée au médecin traitant ou cardiologue pour prise en charge de l'hypertension.

Les patients ayant une hypertension traitée doivent avoir une mesure tensionnelle pluriannuelle.

Que faire en cas de diabète ?

Il est recommandé de dépister un diabète tous les 1 à 3 ans, en fonction des facteurs de risque (surpoids, obésité, tour de taille élevé, corticoïdes, ATCD familial de diabète, ATCD personnel de glycémie élevée). Le diagnostic de diabète se fait en présence d'une glycémie à jeun ≥ 7,0 mmol/l (1,26 g/l) confirmée sur 2e prélèvement ou d'une glycémie ≥ 11,1 mmol/l (2 g/l). Si découverte de diabète, référer au médecin traitant, à l'endocrinologue ou au diabétologue.

Références

1. 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.
2. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2011;108:1362-70.
3. Gong K, Zhang Z, Sun X et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. Am Heart J. 2006;151:62-8.
4. Moreira DM, Vieira JL, Gottschall CA. The effects of METhotrexate therapy on the physical capacity of patients with ISchemic heart failure: a randomized double blind, placebo-controlled trial (METIS trial). J Card Fail. 2009;15:828-34.
5. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. Am Heart J. 2013;166:199-207.e15
6. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology (Oxford). 2010;49:295-307.
7. Navarro-Millán I, Charles-Schoeman C, Yang S et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. Arthritis Rheum. 2013;65:1430-8.
8. Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY et al. Association of Triple Therapy With Improvement in Cholesterol Profiles Over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum. 2016;68:577-86.
9. Toms TE, Panoulas VF, John H et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60 more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. Arthritis Res Ther 2009;11:R110.
10. Solomon DH, Massarotti E, Garg R et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. JAMA 2011;305:2525-31.
11. Gossec L, Baillet A, Dadoun S et al. Collection and management of selected comorbidities and their risk factors in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice in France. Joint Bone Spine (in press).