



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'inflammation 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).

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'augmentation de la mortalité des patients par rapport à la population générale est bien établie (2). La pathologie cardiovasculaire rend compte d'environ 50 % de l'augmentation de la mortalité au cours de la PR dans une méta-analyse reprenant 24 études sur la mortalité de la PR publiées entre 1970 et 2005 (SMR : 1,5 ; 1,39-1,61) (3). Celle-ci concerne autant le risque de mortalité d'origine cardiaque (SMR : 1,59 ; 1,46-1,73) que neurologique (SMR : 1,52 ; 1,40-1,67) et ce aussi bien chez les femmes (SMR : 1,58 ; 1,35-1,84) que chez les hommes (SMR : 1,45 ; 1,11-1,90). La morbidité cardiovasculaire est également augmentée et la PR est un facteur de risque cardiovasculaire aussi important que le diabète (4-7). Les facteurs de risque traditionnels notamment le tabagisme sont augmentés dans la PR mais ils n'expliquent pas à eux seuls l'augmentation du risque observé (4-8). En effet, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, le risque relatif (RR) d'événements cardiovasculaires n'est que très discrètement diminué au cours de la PR (4-7). Le risque cardiovasculaire pourrait ainsi être expliqué par l'effet délétère de l'inflammation sur la paroi vasculaire. Le risque est d'autant plus important que la PR évolue depuis plus de 10 ans, a des manifestations extra-articulaires ou des facteurs rhumatoïdes ou des anti-CCP (9). L'atteinte coronarienne est plus souvent asymptomatique et plus grave que dans la population générale. Elle est plus souvent multi-tronculaire avec un risque augmenté de récurrence et de décès plus important après un premier infarctus du myocarde (2).

Le risque d'insuffisance cardiaque est également multiplié par 2 environ et s'observe chez les patients ayant une PR séropositive et un syndrome inflammatoire persistant (10, 11). L'insuffisance cardiaque au cours de la PR est atypique dans sa présentation puisqu'il existe moins souvent une orthopnée, des crépitations ou un reflux hépato-jugulaire. Enfin il s'agit le plus souvent d'une insuffisance cardiaque diastolique avec une fraction d'éjection conservée.

Interleukine-1 et pathologie cardiovasculaire

Plusieurs effets de l'interleukine-1 (IL1) rendent compte de son effet pro-athérogène. L'IL1 stimule la production de TNF- α et d'IL6, qui ont un rôle pro-athérogène (12). Elle entraîne une dysfonction endothéliale, première étape de l'athérome, en stimulant la synthèse de l'endothéline qui est un puissant vasoconstricteur. Elle stimule également l'oxyde nitrique synthétase inductible, qui augmente la formation d'oxygène réactif et de nitrotyrosine, augmentant ainsi le stress oxydatif et nitrique (12). Elle participe à d'autres étapes de

l'athérosclérose en augmentant l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, l'activation des cellules endothéliales, la prolifération de cellules musculaires lisses, l'activation des macrophages et la perméabilité vasculaire (12).

Le rôle de l'IL1 dans l'athérome a été démontré chez l'animal. Ainsi les rats génétiquement invalidés pour l'IL1 ou son récepteur, ont moins de lésions athéromateuses (13, 14). A l'inverse, les rats invalidés pour l'IL1 RA ont, après une agression endothéliale, une augmentation plus importante de l'athérome (15).

Dans les études cliniques, il existe une augmentation de l'IL1 β dans les plaques d'athérome. Une association entre le polymorphisme du gène de l'IL1 RA avec la sévérité de l'atteinte coronarienne et la survenue d'une re-sténose après la mise en place d'un stent, a été documentée (16-18).

Au cours des syndromes coronariens aigus, l'IL1 RA est relarguée de façon précoce, dès que les patients ont une surélévation du segment ST avant les autres marqueurs de nécrose myocardique (19).

L'IL1 RA 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 (20, 21). Dans un essai randomisé en aveugle contre placebo, l'anakinra à la posologie de 100 mg/j durant 14 jours, a diminué le remodelage cardiaque chez les patients ayant un infarctus du myocarde avec surélévation du ST. Les résultats de cette étude de très faible puissance (5 patients par groupe) demandent à être confirmés sur un plus large effectif (20).

Anakinra

Effets de l'anakinra sur la fonction cardiovasculaire 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. La première phase est une étude en double aveugle randomisée contre placebo où 23 patients ayant une PR ont été randomisés pour recevoir une simple injection d'anakinra puis après 48 heures, les patients ont reçu le placebo ou l'anakinra (22-24). Dans un second temps, tous les patients ont reçu de l'anakinra et ont été comparés à un groupe de 23 PR ayant des caractéristiques identiques (âge, sexe, activité inflammatoire), chez qui la posologie des corticoïdes a été augmentée de 5 mg.

Les premiers résultats publiés ont permis de montrer que dès la 3^{ème} heure, l'anakinra améliorait la fonction endothéliale, la fonction ventriculaire gauche, la réserve coronarienne et la fonction aortique (22). Cette amélioration était secondaire à une diminution du stress oxydatif et nitrique. Parallèlement, il existait une diminution de l'interleukine-6 et de l'endothéline 1. A un mois, les patients traités par anakinra avaient amélioré de façon significative leur réserve coronarienne, leur fonction systolique ventriculaire gauche, leur fonction endothéliale et les marqueurs de l'inflammation par rapport aux patients dont la

corticothérapie avait été majorée.

Dans la seconde publication, les auteurs rapportaient leurs résultats sur la déformation du myocarde, évaluée par l'échographie de stress (23). Celle-ci, bien qu'il n'existe pas d'insuffisance cardiaque clinique, était altérée chez les 46 patients ayant une PR par rapport à 23 sujets sains contrôles et était corrélée au stress nitro-oxydatif et à la dysfonction endothéliale. Elle s'améliorait chez les patients atteints de PR traités par l'anakinra alors que le traitement corticoïde était sans effet (23).

Dans la troisième publication, les auteurs ont montré que l'altération de la fonction systolique ou FE du ventricule gauche et la dysfonction diastolique du ventricule gauche étaient corrélées à une augmentation des marqueurs d'apoptose (Fas, Fas-L, capsase 9) (24). Sous anakinra, il existait une amélioration de la fonction myocardique corrélée à la diminution des facteurs d'apoptose dès la 3^{ème} heure après l'injection qui se maintenait à 30 jours (Ikonomidis 3). La corticothérapie était sans effet sur la fonction myocardique et les marqueurs d'apoptose. Il faut signaler les limites de ces études, qu'il s'agisse du faible effectif de patients étudiés ou de l'absence de randomisation dans la seconde phase.

Ces études ne suggèrent pas d'effet délétère sur la fonction cardiaque chez les PR traitées par anakinra.

Anakinra et pathologie cardiovasculaire en clinique

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 (25). 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 (25).

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 (24). Il n'est pas fait mention de la tolérance cardiovasculaire dans la dernière version des précautions d'emploi des traitements biologiques (26).

Dans la maladie de Still, nous ne disposons pas d'étude spécifique. Nous mentionnerons le décès sous anakinra de deux patients ayant une maladie de Still sans atteinte péricardique, secondaire à une myocardite chez un enfant et à une cardiomyopathie dilatée chez un adulte (27, 28).

L'anakinra pourrait quant à lui être un traitement des péricardites chroniques en cas d'échec des AINS, de la colchicine, de la corticothérapie et des immunosuppresseurs et son efficacité a été rapportée chez 3 enfants et 3 adultes (29, 30). Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour préciser sa place dans la prise en charge des péricardites récidivantes (31).

Il n'y a donc pas d'élément suggérant des précautions particulières d'emploi de l'anakinra. En cas d'insuffisance cardiaque, l'avis d'un cardiologue nous semble préférable. Cela ne dispense pas de la prise en charge stricte des facteurs de risque cardiovasculaire en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire au cours de la PR (32).

Canakinumab

Il n'existe pas de données concernant les effets indésirables cardiovasculaires du canakinumab mais celui-ci va faire l'objet d'un développement 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 (33). 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 (33).

Le canakinumab diminuant de façon importante la CRP, il a été testé dans un essai randomisé de phase IIb chez des patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé (34). 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. Par contre, 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 suggère que l'on puisse utiliser le canakinumab pour traiter la composante inflammatoire de l'athérome.

L'étude CANTOS est un essai randomisé contre placebo et devrait permettre de répondre (35). Il s'agit d'un essai randomisé contre placebo chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde et chez lequel il persiste une élévation de la CRP_{us}. Dans cette étude, 17200 patients seront randomisés pour recevoir un placebo ou du canakinumab à la posologie de 50, 150 ou 300 mg tous les trois mois. Les patients seront suivis durant quatre ans et le critère de jugement sera un critère composite incluant infarctus du myocarde mortel, AVC non mortel, décès de cause cardiovasculaire. Si cet essai est positif, la prise en charge de l'athérome pourrait être profondément modifiée.

Références

1. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II2-10.
2. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:399-408.
3. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-97.
4. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:929-34.
5. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1571-9.
6. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
7. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395-400.
8. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011;78:179-83.
9. Peters MJ, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
10. 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.

11. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:76-80.
12. Fearon WF, Fearon DT. Inflammation and cardiovascular disease: role of the interleukin-1 receptor antagonist. *Circulation* 2008;117:2577-9.
13. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:656-60.
14. Chamberlain J, Evans D, King A, et al. Interleukin-1beta and signaling of interleukin-1 in vascular wall and circulating cells modulates the extent of neointima formation in mice. *Am J Pathol* 2006;168:1396-403.
15. Isoda K, Sawada S, Ishigami N, et al. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1068-73.
16. Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:861-6.
17. Francis SE, Camp NJ, Burton AJ, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism and restenosis after coronary angioplasty. *Heart* 2001;86:336-40.
18. 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.
19. 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.
20. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al; VCU-ART Investigators. 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;105:1371-77.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 2):i2-45.
27. Ruiz PJ, Masliah E, Doherty TA, et al. Cardiac death in a patient with adult-onset Still's disease treated with the interleukin 1 receptor inhibitor anakinra. *Ann Rheum Dis* 2007;66:422-3.
28. Zeff AS, Menon SC, Miller D. Fatal myocarditis in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis during treatment with an interleukin 1 receptor antagonist. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012 Apr 10;10:8.
29. Picco P, Brisca G, Traverso F, et al. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum* 2009;60:264-8.
30. Vassilopoulos D, Lazaros G, et al. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int J Cardiol* 2012;160:66-8.
31. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, et al. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. *Heart Fail Rev*. 2012 Aug 2. [Epub ahead of print]
32. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 2011;78(Suppl 1):15-185.
33. Ridker PM. Moving Beyond JUPITER: Will Inhibiting Inflammation Reduce Vascular Event Rates? *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:295.
34. 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.
35. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011;162:597-605.