



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le traitement par anti-IL6R 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. 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 mais doit être analysé au regard des modifications du bilan lipidique sous traitement ⁽⁴⁾.

- **Modifications du bilan lipidique sous traitement.** Le traitement par tocilizumab entraîne une augmentation du cholestérol total (CT), LDLc, HDLc et triglycérides ⁽²⁻⁵⁾. L'augmentation du LDLc est rapportée chez environ 30 % des patients après 3 à 4 mois de traitement ⁽³⁾. Le ratio CT/HDL-C (index athérogénique) s'élève de façon inconstante, dans 12 % à 17 % des cas et ce dès la 6^{ème} semaine de traitement ⁽³⁾ surtout chez les patients avec une dyslipidémie initiale. Les anomalies du profil lipidique répondent au traitement par statine ^(2, 3). Des modifications similaires du bilan lipidique sont observées avec le sarilumab ⁽⁶⁾.

Ces modifications quantitatives traduisent également des modifications qualitatives des lipoprotéines LDL et HDL. Les anti-IL6R pourraient améliorer l'activité anti-inflammatoire du HDL cholestérol même si les résultats sont divergents selon les études ^(5, 7). La dyslipidémie induite par le tocilizumab pourrait résulter d'une diminution de la clairance du cholestérol, secondaire à une diminution des récepteurs hépatiques du LDL cholestérol ^(5, 7, 8). Cela semble lié en partie à une normalisation de l'hypercatabolisme des particules LDLc et HDLc induit par l'IL6 et pourrait traduire une restauration de la fonction anti-athérogénique du HDLc.

- **Sur l'athérome infra-clinique,** plusieurs études avec le tocilizumab démontrent une amélioration de la fonction endothéliale, première étape de l'athérome ^(9, 10) et de la compliance artérielle ^(11, 12), facteur de risque cardiovasculaire, du même ordre que les anti-TNF, même si dans l'étude MEASURE, la compliance artérielle s'est moins améliorée chez les patients recevant le tocilizumab plutôt que le placebo ⁽⁵⁾.

- **Concernant les événements cardiovasculaires**, les données sont rassurantes et plusieurs études récentes incluant des méta-analyses des essais randomisés et études de cohortes ne montrent pas d'augmentation des événements cardiovasculaires sous traitement par tocilizumab ⁽¹³⁻¹⁶⁾. Dans une méta-analyse reprenant les études de cohortes, Sing et al. rapportent même une diminution des événements cardiaques majeurs (infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, mort cardiovasculaire, insuffisance cardiaque) sous tocilizumab par rapport aux anti-TNF (OR 0,59 ; IC95% : 0,34-1) alors qu'il existe déjà une diminution du risque sous anti-TNF par rapport au méthotrexate (MTX). L'essai randomisé ENTRACTE demandé par la FDA et 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⁾. Les données observationnelles françaises trans-registres ⁽¹⁸⁾ retrouvent une tolérance cardiovasculaire similaire pour le tocilizumab, le rituximab et l'abatacept. Avec le sarilumab, les données à long terme des études d'extension sont également rassurantes et ne montrent pas d'augmentation des événements cardiovasculaires malgré les modifications lipidiques ⁽¹⁹⁾.
- **Cas particulier de l'insuffisance cardiaque** : 2 études pilotes avec un faible effectif provenant de la même équipe rapportent une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire en échographie et de la fonction myocardique en IRM ^(20, 21) et une amélioration du NT-ProBNP ⁽²²⁾.
Le tocilizumab n'a pas en soi un effet anti-arythmique, mais chez des patients ayant une PR, il permet de corriger l'intervalle QTc facteur prédictif de fibrillation auriculaire et de mort subite ⁽²³⁾.
- **Prise de poids et syndrome métabolique**. Si des prises de poids sont fréquemment rapportées au cours des traitements par anti-TNF ou anti-IL6R ⁽²⁴⁻²⁸⁾, l'inhibition de l'IL6 pourrait permettre un gain de masse maigre sans augmentation de la masse grasse et avec un profil de tolérance cardiométabolique satisfaisant ⁽²⁹⁾. L'inhibition de l'IL6 semble améliorer l'insulinosensibilité ⁽¹⁰⁾.

- **Des modifications du bilan lipidique (élévation du cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides) surviennent sous traitement par tocilizumab ou sarilumab**. Elles sont maximales après 12 semaines de traitement. Elles ne s'accompagnent pas d'une augmentation des événements cardiovasculaires et pourraient traduire une restauration des fonctions protectrices anti-athérogéniques.
- **Les paramètres lipidiques doivent être contrôlés 12 semaines après la mise sous anti-IL6R. Un traitement par statine permet de normaliser les valeurs de LDLc.**
- **Les anti-IL6R au cours de la PR n'augmentent pas le risque de survenue d'événements cardiovasculaires après deux ans de traitement et pourraient même avoir un effet protecteur sur le risque cardiovasculaire à l'image des anti-TNF.**

Peut-on prescrire un anti-IL6R 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-IL6R.
- Les anti-IL6R ne sont pas contre-indiqués en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou de troubles du rythme. Toutefois, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par anti-IL6R en cas de maladie cardiovasculaire non contrôlée : infarctus du myocarde ou AVC <12 semaines, cardiopathie ischémique instable, insuffisance cardiaque classe IV.
- Les anti-IL6R au cours de la PR n'augmentent pas le risque de survenue d'événements cardiovasculaires après deux ans de traitement et pourraient même avoir un effet protecteur sur le risque cardiovasculaire à l'image des anti-TNF.

Existe-t-il des interactions entre anti-IL6R et traitements cardiologiques ?

L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP450 (CYP1A2, CYP 2C9, CYP2C19 et CYP3A4) est réduite par l'IL-6 et peut être restaurée lors de la mise en place d'un traitement par anti-IL6R.

Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par tocilizumab ou sarilumab, 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. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue, l'effet sur l'activité des isoenzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

L'introduction d'un traitement par anti-IL6R 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.

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)⁽³¹⁾ (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 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) ⁽³¹⁾

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 + traitement 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 + traitement 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 + 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 (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. 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.
3. Soubrier M, Pei J, Durand F et al. Concomitant Use of Statins in Tocilizumab-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis. *Rheumatol Ther* 2017;4:133-49.
4. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1806-12.
5. McInnes IB, Thompson L, Giles JT et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:694-702.
6. Emery P, Rondon J, Parrino J et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58:849-58.
7. Strang AC, Bisioendial RJ, Kootte RS et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2013;229:174-81.
8. Robertson J, Porter D, Sattar N et al. Interleukin-6 blockade raises LDL via reduced catabolism rather than via increased synthesis: a cytokine-specific mechanism for cholesterol changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1949-52.
9. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJG et al. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 13;6(3).
10. Ursini F, Ruscitti P, Caio GPI et al. The effect of non-TNF-targeted biologics on vascular dysfunction in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev* 2019;18:501-9.
11. Kume K, Amano K, Yamada S et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:2169-71.
12. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K et al. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011;219:734-6.
13. Xie F, Yun H, Levitan EB et al. Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res* 2019;71:1004-18.
14. Singh S, Fumery M, Singh AG et al. Comparative Risk of Cardiovascular Events with Biologic and Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Mar 15. [Epub ahead of print]
15. Castagné B, Viprey M, Martin J et al. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0220178.
16. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR et al. No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:399-405.
17. Giles JT, Sattar N, Gabriel S et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Aug 30. [Epub ahead of print]

18. Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ*. 2019;364:l67.
19. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jul 15. [Epub ahead of print]
20. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT et al. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2014;41:1916-21.
21. Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles JT et al. Association of tocilizumab treatment with changes in measures of regional left ventricular function in rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Rheum Dis* 2016;19:1169-74.
22. Yokoe I, Kobayashi H, Kobayashi Y et al. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol* 2018;47:364-70.
23. Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL et al. Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation. *Arthritis Care Res* 2015;67:332-9.
24. 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;35:1615-8.
25. Younis S, Rosner I, Rimar D et al. Weight change during pharmacological blockade of interleukin-6 or tumor necrosis factor- in patients with inflammatory rheumatic disorders: A 16-week comparative study. *Cytokine* 2013;61:353-5.
26. Younis S, Rosner I, Rimar D et al. Interleukin 6 blockade-associated weight gain with abdominal enlargement in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2013;19:48-9.
27. 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.
28. 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;69:1571-71.
29. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F et al. Changes in body composition and metabolic profile during IL6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8:639-46.
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. 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.