



Complications cardiovasculaires dans les maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont grevées d'un risque cardiovasculaire (CV) accru d'événements ischémiques et d'une mortalité CV augmentée. Cette augmentation du risque CV semble être directement liée à l'inflammation chronique. Différentes études ont démontré que réduire l'inflammation permet de diminuer l'incidence de complications CV. Nous allons passer en revue les évidences épidémiologiques liant maladies systémiques inflammatoires et complications CV, évoquer le rôle causal de l'inflammation dans l'étiopathogenèse et discuter les bénéfices potentiels de certaines thérapies anti-inflammatoires.

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LED), et en général les connectivites, peuvent être à l'origine de nombreuses complications cardiovasculaires (CV) telles que des péricardites, des myocardites spécifiques, des valvulopathies ou des endocardites (dites de Libman-Sacks), des troubles du rythme ou de

la conduction et des complications ischémiques.¹ Dans cette revue, nous allons nous focaliser sur les complications CV ischémiques, qui sont de loin les plus fréquentes et représentent la première cause de mortalité dans la plupart des maladies auto-immunes.

Les complications CV sont la principale cause de décès dans les pays industrialisés, toutes comorbidités confondues. Des stratégies de prévention ont été développées dans la population générale basée sur une estimation personnalisée du risque CV, à l'aide de scores tels que le score de risque CV de Framingham ou le modèle SCORE. Ces calculateurs de risque CV se basent sur des facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) dits classiques tels que l'âge, le sexe, le tabagisme, la tension artérielle et l'hypercholestérolémie. Plus récemment, on a constaté que les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique souffraient d'une surmortalité liée aux complications CV, ceci malgré la prise en compte des autres FRCV.² Cette observation a généré l'hypothèse d'une implication de l'inflammation dans le processus de l'athérosclérose (ATS) et a été confirmée dans de nombreuses études. Actuellement, les maladies auto-immunes sont considérées comme un FRCV indépendant, au même titre que le diabète ou l'hypertension. Une meilleure prise en charge du risque CV est indiquée chez les patients souffrant de maladies systémiques inflammatoires si on veut améliorer l'espérance de vie de cette population. Nous allons passer en revue les évidences épidémiologiques unissant maladies systémiques inflammatoires et complications CV, évoquer le rôle causal de l'inflammation dans l'étiopathogenèse des événements CV et discuter l'influence de certaines thérapies anti-inflammatoires.

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES ISCHÉMIQUES ET MALADIES SYSTÉMIQUES INFLAMMATOIRES

Les maladies auto-immunes ou les maladies systémiques inflammatoires sont un groupe hétérogène d'affections, caractérisées par une inflammation chronique.

Rev Med Suisse 2013; 9: 549-55

A. Finckh

Dr Axel Finckh
Service de rhumatologie
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
axel.finckh@hcuge.ch

Cardiovascular complications in immune mediated diseases

Immune mediated diseases carry an increased risk of major cardiovascular events (CV) and an increased risk of CV mortality. The increased CV risk appears to be linked directly to chronic inflammation. Various studies have demonstrated that reducing inflammation reduces the incidence of CV complications. We review the epidemiological evidence linking immune mediated diseases and increased CV risk, discuss the causal role of inflammation in the etiopathogenesis and appraise some potential benefits of specific anti-inflammatory therapies.



Certaines maladies auto-immunes comportent un risque accru de complications CV. Dans une étude épidémiologique récente, les auteurs ont comparé l'incidence d'événements CV (à la fois de maladie ischémique coronarienne³ et d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC)⁴) chez les patients hospitalisés avec un diagnostic de maladie auto-immune en Suède (n=336 479). Après ajustement pour de multiples facteurs confondants potentiels (âge, sexe, comorbidités...), ils ont calculé le risque (SIR) de complications CV attribuables à différentes maladies auto-immunes (**tableau 1**). Dans l'ensemble, le risque de maladie coronarienne nouvelle au cours de la première année de suivi était environ trois fois (SIR: 2,9) plus élevé chez des patients souffrant de maladies auto-immunes que dans la population générale.³ Le risque d'AVC ischémique aussi était doublé (SIR: 2) et le risque d'AVC hémorragique a été multiplié par 2,7.⁴ De façon intéressante, le risque de complications CV diminue progressivement après le diagnostic et au cours des dernières décennies. Alors que presque toutes les maladies auto-immunes sont associées à une augmentation significative du risque de complications CV (**tableau 1**), ce risque était le plus élevé chez les patients souffrant de pathologies telles que le LED, la thyroïdite de Hashimoto, la polymyosite/dermatomyosite, la périartérite noueuse, la polyarthrite rhumatoïde (PR), la sclérodermie, la cirrhose biliaire primitive, l'anémie hémolytique auto-immune, le psoriasis, la polymyalgia rheumatica et la spondylarthrite ankylosante. Non seulement l'incidence de complications CV est augmentée dans ce groupe de maladies, mais également la plupart des indicateurs précoces d'artériosclérose (ATS). C'est ainsi que la prévalence de plaques d'ATS carotidiennes est 4 à 5 fois plus commune chez des patients lupiques que chez des personnes du même âge.⁵ Les résultats de ces études suggèrent donc que la quasi-totalité des maladies auto-immunes ou systémiques inflammatoires sont associées avec un risque accru de complications CV. Dans la suite de cette revue, nous allons nous focaliser seulement sur quelques maladies auto-immunes dans lesquelles le risque CV a été mieux étudié, en particulier dans la PR et le LED.

RÔLE DE L'INFLAMMATION

Ridker et coll. ont montré, pour la première fois en 2003, que les taux circulants de *C-reactive protein* (CRP) ultrasensibles corrélaient fortement avec le risque subséquent de complications CV dans la population générale (**figure 1**).⁶ Des femmes ayant des taux de CRP au-dessus de 3 mg/l avaient par exemple une incidence de complication CV semblable à des personnes ayant un syndrome métabolique important. Le risque d'avoir un événement CV majeur est double (HR 2, IC 95%: 1,3-3) dans un groupe de patients ayant une CRP dans le tertile supérieur (**figure 1**).⁷ Certains auteurs conçoivent l'ATS comme fondamentalement une maladie inflammatoire, la CRP participant directement dans l'initiation précoce des lésions d'ATS et dans la conversion de plaques stables à instables.⁸ Il a été montré que la CRP peut augmenter la réponse inflammatoire innée, déclencher l'expression de molécules d'adhésion et chimiotactiques, atténuer l'expression de la NO synthétase endo-

théliale, induire le *plasminogen activator inhibitor-1*, et ainsi avoir un effet direct sur la thrombose artérielle.⁸

L'évaluation du taux de CRP pour prédire un futur événement CV est probablement peu utile chez des patients souffrant d'une maladie inflammatoire chronique. Dans une

Tableau 1. Risque de complication coronaire ischémique associé aux maladies auto-immunes inflammatoires au cours de la première année de suivi

(Reproduit avec autorisation³).

Maladies à médiation immune	Nombre de cas observés	SIR	IC 95%
Maladie d'Addison	36	3,06	2,14-4,24
Sclérose latérale amyotrophique	153	2,47	2,10-2,90
Spondylarthrite ankylosante	53	2,61	1,95-3,41
Anémie hémolytique auto-immune	32	3,17	2,16-4,47
Maladie de Behcet	55	3,13	2,36-4,08
Maladie coeliaque	37	2,57	1,81-3,54
Chorée de Sydenham	3	6,98	1,32-20,65
Maladie de Crohn	135	2,22	1,86-2,63
Diabète de type I	0		
Lupus érythémateux discoïde	5	1,85	0,58-4,34
Maladie de Basedow	474	2,43	2,21-2,66
Thyroïdite de Hashimoto	375	4,30	3,87-4,75
Purpura thrombocytopenique auto-immun	46	2,69	1,97-3,60
Sclérodermie localisée	11	1,82	0,90-3,26
Hépatite lupéïde	4	2,34	0,61-6,05
Sclérose en plaques	150	2,96	2,50-3,47
Myasthénie grave	47	2,46	1,81-3,28
Anémie pernicieuse	294	1,90	1,69-2,13
Périartérite noueuse	40	3,81	2,72-5,19
Polymyalgia rheumatica	468	2,18	1,98-2,38
Polymyosite/dermatomyosite	33	3,81	2,62-5,35
Cirrhose biliaire primitive	37	3,32	2,34-4,58
Psoriasis	305	2,99	2,67-3,35
Maladie de Reiter	2	2,02	0,19-7,43
Fièvre rhumatismale	58	4,65	3,53-6,01
Polyarthrite rhumatoïde	2088	3,72	3,56-3,88
Sarcoïdose	124	3,11	2,59-3,71
Syndrome de Sjögren	18	2,22	1,31-3,51
Lupus érythémateux systémique	138	4,94	4,15-5,83
Sclérose systémique	125	3,44	2,86-4,09
Colite ulcéreuse	205	2,07	1,80-2,38
Granulomatose de Wegener	333	2,21	1,98-2,46
Toutes	5884	2,92	2,84-2,99

SIR: «Standardized Incidence Ratio» ou ratio standardisé des taux d'incidence; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

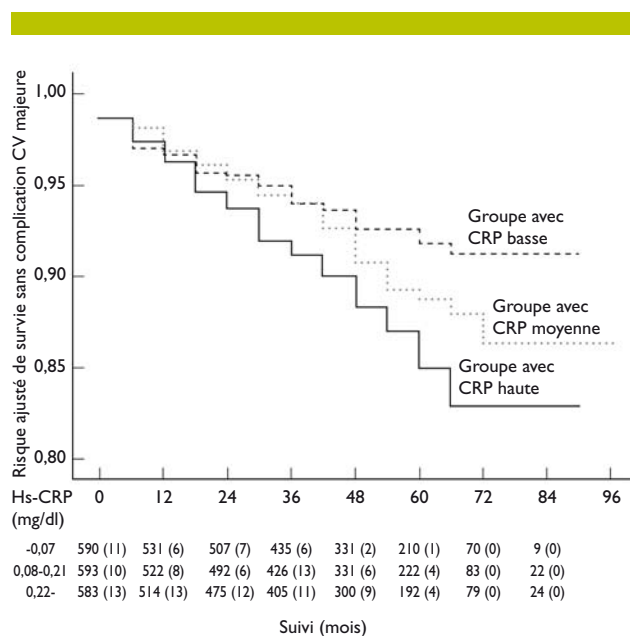


Figure 1. Incidence de complications cardiovasculaires stratifiée par niveau de CRP dans le sérum

Survie sans événement cardiovasculaire stratifiée par les taux de C-reative protein (CRP) bas, moyen, et élevé. (Reproduite d'après réf. 7).

étude américaine ayant suivi 158 patients atteints de PR,⁹ les taux moyens de CRP n'étaient globalement pas associés avec la progression de plaques d'ATS carotidiennes ou avec des changements de l'épaisseur intima-média (IMT). Cependant, il y avait une forte association entre les taux moyens de CRP et la probabilité de progression d'ATS carotidienne chez des patients ayant des scores élevés de risque CV de Framingham ou un diabète sucré.⁹ Cela suggère une interaction entre l'inflammation et les FRCV conventionnels sur l'athérogenèse, puisque les taux de CRP élevés étaient prédictifs de progression d'ATS carotidienne seulement chez les patients ayant déjà plusieurs autres facteurs de risque CV.⁹

RÔLE POTENTIEL DES TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

Chez les patients souffrant de maladies auto-immunes, le risque de complications CV décroît progressivement après la pose du diagnostic, suggérant que ce risque est diminué grâce à l'instauration d'un traitement anti-inflammatoire adapté.³ En outre, le risque de complications CV a diminué au cours des dernières décennies, ce qui évoque également que les traitements anti-inflammatoires récents pourraient avoir eu un impact favorable.³ Voyons brièvement les évidences scientifiques pour un rôle préventif CV de divers traitements anti-inflammatoires.

Médicaments biologiques

Des chercheurs zurichois ont montré, il y a dix ans déjà, que l'instauration d'un inhibiteur du TNF améliorait certains paramètres vasculaires.¹⁰ Ils ont mesuré la vasodilatation

de l'artère brachiale par échographie à haute résolution avant et après l'instauration d'un traitement par infliximab chez des patients souffrant d'une PR mal contrôlée et ont été les premiers à montrer que la fonction endothéliale s'améliorait parallèlement à la diminution de l'inflammation. Les études cliniques ayant étudié l'impact d'une inhibition du TNF sur la survenue de complications CV ont montré des résultats discordants, probablement en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées et des *endpoints* retenus. Une méta-analyse a néanmoins démontré que dans les études de cohorte, les anti-TNF étaient globalement associés à une diminution du risque d'événements CV (RR 0,46; IC 95%: 0,28-0,77), avec une réduction de l'incidence d'infarctus du myocarde (RR 0,81; IC 95%: 0,68-0,96) et de l'incidence d'AVC (RR 0,69; IC 95%: 0,53-0,89).¹¹ Dans les études randomisées contrôlées, la tendance va dans la même direction, même si le résultat n'était pas statistiquement significatif (RR 0,85; IC 95%: 0,3-2,6).¹¹

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes pourraient théoriquement avoir un effet protecteur CV en raison de leurs effets anti-inflammatoires ou un effet CV délétère par une péjoration des FRCV conventionnels. Les résultats des études ayant examiné l'impact des glucocorticoïdes sur les complications CV sont contradictoires, avec certaines études montrant une augmentation du risque¹² et d'autres une diminution ou une absence de risque.¹³ Il restera malheureusement difficile d'obtenir une réponse définitive à cette question par les études observationnelles à disposition en raison d'un fort biais de sélection (les patients les plus sévèrement atteints tendent à recevoir de la cortisone...) et d'autres facteurs confondants (dose, cothérapies); et une grande étude randomisée pour répondre à cette question est peu probable. Une étude américaine a étudié la relation entre ATS carotidienne et dose cumulée de prednisone et montré une progression plus rapide des plaques d'ATS chez les patients nécessitant des doses plus élevées de prednisone. L'effet délétère de la prednisone sur l'ATS carotidienne semblait pouvoir être en grande partie empêché par la prise concomitante de statines.⁹ A ce stade, les recommandations sont d'utiliser les corticoïdes avec parcimonie et aux doses minimales nécessaires.¹⁴

Méthotrexate

Une récente méta-analyse a examiné l'effet de ce médicament sur le risque CV. Le méthotrexate a été associé à une diminution du risque CV global de 21% (dix études; IC 95%: 0,73-0,87) et une diminution du risque de 18% pour l'infarctus du myocarde (cinq études; IC 95%: 0,71-0,96).¹⁵ Les auteurs concluent que l'utilisation du méthotrexate est associée à un risque diminué de maladie CV chez des patients présentant une inflammation chronique. Même si le mécanisme d'action du méthotrexate au niveau CV reste obscur, la plupart des auteurs s'accordent pour dire que le méthotrexate permet de réduire le risque de complications CV dans les maladies auto-immunes.¹⁶ L'effet protecteur du méthotrexate est suffisamment probant pour avoir convaincu plusieurs investigateurs à initier des études randomisées contre placebo dans des populations sans mala-



die auto-immune, en prévention secondaire, après un premier événement ischémique.^{17,18}

Hydroxychloroquine

L'utilité de l'hydroxychloroquine pour prévenir des complications CV dans le LED n'est pas établie. Tout au plus, une étude a montré que l'utilisation d'hydroxychloroquine est associée à une baisse du cholestérol sérique.¹⁹

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La plupart des AINS et des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2) (coxibes) sont associés à une augmentation du risque CV, en raison de leur effet prothrombotique lié à une inhibition de l'enzyme COX-2.²⁰ En outre, une interaction entre l'aspirine à dose antiagrégante et certains AINS a été rapportée, pouvant enrayer sa fonction antiplaquettaire.²¹ D'un autre côté, ces agents peuvent améliorer la mobilité de patients souvent arthralgiques, ce qui pourrait contrebalancer leurs effets prothrombotiques.²² La prudence est donc de mise dans la prescription d'AINS au long cours, en particulier chez des patients avec une maladie CV documentée ou en présence de plusieurs FRCV concomitants.

PRÉVENTION

A ce jour, aucune stratégie thérapeutique de prévention n'a été testée formellement dans une population souffrant de maladies auto-immunes. Néanmoins, il semble qu'une suppression rapide de l'activité inflammatoire, plus que l'utilisation d'un agent anti-inflammatoire particulier, ainsi qu'un bon contrôle des FRCV conventionnels soient les facteurs-clés pour une réduction du risque CV dans cette population.

CONCLUSIONS

Il existe des preuves solides que l'inflammation chronique est associée à un risque CV augmenté. Il existe également des preuves expérimentales et épidémiologiques confirmant que réduire l'inflammation permet de réduire

l'incidence de complications CV. Au niveau thérapeutique, les données disponibles suggèrent que les glucocorticoïdes pourraient accroître le risque CV, alors que le méthotrexate et les anti-TNF permettraient de réduire ce même risque.

Une meilleure prise en charge du risque CV est indiquée chez les patients souffrant de maladies systémiques inflammatoires, si l'on veut améliorer l'espérance de vie de cette population. Au vu des évidences à disposition actuellement, il paraît raisonnable: 1) de viser un contrôle rapide de l'activité inflammatoire par des thérapies adéquates et 2) de suivre des stratégies préventives ayant fait leurs preuves dans d'autres populations.¹⁴ En raison du risque accru de complications CV dans cette population, il est conseillé de considérer la présence d'une maladie auto-immune comme un FRCV indépendant supplémentaire, que l'on devrait intégrer dans l'estimation du risque de survenue d'événements CV.¹⁴ Concrètement, on peut multiplier le risque CV obtenu à l'aide de calculateurs, tels que proposé par exemple par le Groupe de travail Lipides et athérosclérose (GSLA, www.gsla.ch/p10-1.html), par 1,5 ou approximer le risque individuel en ajoutant un diagnostic de diabète dans l'équation.^{14,23} En particulier, l'utilisation de statines pourrait être utile dans cette population s'il existe une importante activité inflammatoire et/ou une utilisation de glucocorticoïdes au long cours. ■

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Les maladies auto-immunes, inflammatoires chroniques présentent un risque cardiovasculaire (CV) augmenté
- Un bon contrôle de l'activité inflammatoire permet de réduire l'incidence des complications CV
- Une suppression rapide de l'activité inflammatoire, plus que l'utilisation d'un agent anti-inflammatoire en particulier, ainsi qu'un bon contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) conventionnels sont les facteurs-clés pour une réduction du risque CV dans cette population

Bibliographie

- 1 Chappuis S, Vogt P, Petitpierre S, et al. Cardiac involvement in connective tissue disease: The example of systemic lupus erythematosus. *Rev Med Suisse* 2010;6: 804-11.
- 2 Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007;56:3583-7.
- 3 * Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: A nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One* 2012;7:e33442.
- 4 * Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: A nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol* 2012; 12:41.
- 5 Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.
- 6 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
- 7 Lee S, Kim IT, Park HB, et al. High-sensitivity C-reactive protein can predict major adverse cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011;26:1322-7.
- 8 Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.
- 9 Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3216-25.
- 10 Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7.
- 11 * Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:522-9.
- 12 * Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:576-82.
- 13 Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.
- 14 ** Peters MJ, Symmons DP, 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.

15 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.

16 * Kramer HR, Giles JT. Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: Progress, debate, and opportunity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:484-99.

17 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.

18 Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT).

NIH, 2012. (Accessed 4.1.2013, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01594333?term=Cardiovascular+Inflammation+Reduction+Trial&rank=1>.)

19 Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: A longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-9.

20 Finckh A, Aronson MD. Cardiovascular risks of cyclooxygenase-2 inhibitors: Where we stand now. *Ann Intern Med* 2005;142:212-4.

21 Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.

22 * Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP, Silman

AJ, Solomon DH. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: Results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:367-72.

23 * 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.

* à lire

** à lire absolument