

Dix choses à savoir (que les rhumatologues ne savent peut-être pas) sur l'inflammation et la maladie CV

par Michael C. Hartleib, M.Sc., M.D., FRCPC et Melinda Gooderham, M.Sc., M.D., FRCPC

Des récentes données ont démontré un lien de plus en plus évident entre les affections inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux disséminé (LED), l'arthrite psoriasique (APs)/psoriasis et la spondylite ankylosante (SA) et les événements vasculaires^{1,2}. De plus, on ne considère plus l'athérosclérose comme une maladie passive de séquestration de lipides dans les artères, mais plutôt comme un procédé inflammatoire actif qui semble partager les mêmes voies inflammatoires et immunitaires que d'autres affections inflammatoires chroniques. Cet article met en évidence quelques données pertinentes à propos de l'association entre la maladie inflammatoire chronique et l'athérosclérose et les issues cardiovasculaires (CV).

1. **La maladie CV est une cause principale de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire comme la PR et l'APs¹⁻⁵.** Les lignes directrices de l'EULAR (European League Against Rheumatism) suggèrent que la PR, la SA et l'APs devraient être considérées comme des affections associées à un plus haut risque de maladie CV, non seulement en raison des facteurs de risque traditionnels, mais également à cause du fardeau de la maladie inflammatoire².
2. **Le risque d'événements CV** chez les patients présentant une maladie inflammatoire (p. ex. la PR) ne s'explique pas entièrement par les facteurs de risque CV traditionnels à eux seuls^{6,7}.
3. **Les patients atteints d'arthrite inflammatoire ont un fardeau plus élevé d'anomalies sur le plan des marqueurs de substitution de l'athérosclérose**, incluant l'épaisseur intima-média carotidienne, le taux de calcium coronaire et l'indice cheville/bras, ainsi que les anomalies au niveau de la fonction endothéliale comme la dilatation dépendante du flux sanguin, l'analyse d'onde pulsatile et la réserve du flux coronaire⁸⁻¹⁰.

4. **La pathogenèse de l'arthrite inflammatoire et de l'athérosclérose ont de nombreuses similitudes**, notamment l'activation des cellules T et des mastocytes, la production de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha et IL-6, l'expression accrue de molécules d'adhésion leucocytes et l'expression accrue de marqueurs inflammatoires en aval comme la protéine C-réactive (PCR)^{11,12}.

5. **Le lien entre l'inflammation et le risque vasculaire** est de plus renforcé par le fait que les patients qui présentent un fardeau supérieur d'activité de la maladie semblent être plus à risque pour les événements cardiaques indésirables par rapport aux patients qui présentent une activité modérée ou aucune activité de la maladie^{13,14}.

6. **Le paradoxe lipidique observé avec l'arthrite inflammatoire**, où le taux de cholestérol semble être inversement lié au risque CV, pourrait avoir un lien avec l'influence de l'inflammation chronique sur les taux de lipide semblable à ce qu'on voit avec différentes maladies inflammatoires chroniques de même qu'avec les affections plus aiguës comme la septicémie, le cancer et après un infarctus du myocarde (IM). Notamment, la suppression de l'inflammation en contexte de PR a été associée à une hausse des taux de lipides, mais à une baisse du risque vasculaire^{15,16}.

7. **L'évaluation traditionnelle des facteurs de risque** (p. ex. le score du risque de Framingham) pourrait sous-évaluer le risque vasculaire global puisque l'impact de l'inflammation systémique n'est pas adéquatement pris en considération dans les algorithmes traditionnels. Par exemple dans le cas de la PR, les scores de risque devraient être multipliés par un facteur de 1,5 lorsque les patients présentent deux des caractéristiques suivantes :

- maladie qui dure depuis plus de 10 ans;
- test positif pour le facteur rhumatoïde (FR) ou anti-peptides cycliques citrullinés (anti-PCC); ou

- présence de certaines manifestations extra-articulaires.

Même avec cette modification, il est reconnu que le risque pourrait être sous-estimé. Les techniques d'imagerie non invasives comme l'échographie carotidienne pourraient être un outil précieux dans ce contexte; avoir une association avec une bonne clinique cardiaque ou de réduction du risque vasculaire pourrait être très utiles¹⁷⁻¹⁹.

8. Le traitement réussi de l'inflammation par des agents biologiques a été systématiquement associé à une baisse du risque de morbidité CV.

Les recommandations de l'EULAR pour la gestion du risque CV associé à l'arthrite inflammatoire² suggèrent qu'une maîtrise adéquate de la maladie est nécessaire pour réduire le risque vasculaire²⁰⁻²².

9. L'athérosclérose n'est plus considérée comme une maladie passive de séquestration de lipides dans l'endothélium, mais plutôt comme un procédé inflammatoire actif qui implique à la fois le système immunitaire inné et adaptatif et a de nombreuses similitudes avec différentes affections inflammatoires chroniques comme la PR et l'APs.

Les marqueurs d'inflammation en aval (p. ex. la PCR) peuvent révéler de l'information à propos du statut inflammatoire d'un individu et sont aussi efficace, sinon plus, que les facteurs de risque CV traditionnels pour prédire la maladie ainsi que quels patients sont susceptibles de bénéficier du traitement^{23,24}.

10. À l'heure actuelle, deux essais multicentriques d'envergure tentent de vérifier l'hypothèse voulant que la suppression de l'inflammation, soit par un anticorps monoclonal spécifique (IL-1)²⁵ ou une faible dose de méthotrexate²⁶,

chez les patients présentant un risque vasculaire élevé puisse réduire les issues CV chez les patients recevant déjà un traitement médical optimal.

Références :

1. Meune C, Touze E, Trinquart L, et coll. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103(4):253-61.
2. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et coll. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2):325-31.
3. Wong D, Gladman DD, Husted J, et coll. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10):1868-72.
4. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et coll. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2):326-32.
5. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et coll. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(Suppl 3):12-29.
6. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et coll. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(3):435-42.
7. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et coll. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011; 78(2):179-83.
8. Scarno A, Perrotta FM, Cardini F, et coll. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthoped* 2014; 5(3):328-35.
9. Tam LS, Shang Q, Li EK, et coll. Subclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(9):1322-31.
10. Beinsberger J, Heemskerk J, Cosemans J. Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(3):345-52.
11. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100(21):2124-6.
12. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(7):390-400.
13. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121(10 Suppl 1):S21-31.
14. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et coll. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheum* 2015; 67(6):1449-55.
15. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et coll. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):482-7.
16. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(3):446-51.
17. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, et coll. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4):668-74.
18. Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11):1743-6.
19. Gomez-Vaquero C, Robustillo M, Narvaez J, et coll. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol* 2012; 31(1):35-9.
20. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et coll. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2011; 50(3):518-31.
21. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumour necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63(4):522-9.
22. Roubille C, Richer V, Starnino T, et coll. 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(3):480-9.
23. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et coll. Inflammation and atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74(2):213-20.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et coll, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195-207.
25. Cardiovascular Risk Reduction Study (Reduction in Recurrent Major CV Disease Events) (CANTOS). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Event Driven Trial of Quarterly Subcutaneous Canakinumab in the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events Among Stable Post-Myocardial Infarction Patients With Elevated hsCRP Including Substudies to Evaluate the Effect of Canakinumab on Carotid Atherosclerosis, and on Glucose Control Following OGTT in T2DM. Clinicaltrials.gov; NCT01594333. Disponible à l'adresse : www.clinicaltrials.gov. Consulté le 6 juillet 2015.
26. Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Event-driven Trial of Weekly Low-dose Methotrexate (LDM) in the Prevention of Cardiovascular Events Among Stable Coronary Artery Disease Patients With Type 2 Diabetes or Metabolic Syndrome. Clinicaltrials.gov; NCT01594333. Disponible à l'adresse : www.clinicaltrials.gov. Consulté le 6 juillet 2015.

*Michael C. Hartleib, M.Sc., M.D., FRCPC
Cardiologue, Clinique de cardiologie Kawartha
Chef et directeur de médecine, Département de médecine,
Centre de la santé régional de Peterborough
Probitry Medical Research, Peterborough, Ontario*

*Melinda Gooderham, M.Sc., M.D., FRCPC
Département de médecine,
Centre de la santé régional de Peterborough
Centre de dermatologie SKiN, Probitry Medical Research
Peterborough, Ontario*