




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Éditorial

Le rhumatologue doit-il prescrire des statines ?[☆]

Mots clés :

Risque cardiovasculaire
 LDL-cholestérol
 HDL-cholestérol
 Polyarthrite rhumatoïde

Le risque cardiovasculaire est augmenté au cours des rhumatismes inflammatoires surtout dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux systémique (LES) mais aussi dans les spondylarthropathies (SpA).

La pathologie cardiovasculaire est la cause principale de l'augmentation de la mortalité au cours de la PR [1]. La mortalité par cardiopathie ischémique est augmentée de 59 et de 52 % pour les accidents ischémiques cérébraux par rapport à la population générale [2]. La morbidité cardiovasculaire est également augmentée et la PR est un facteur de risque cardiovasculaire aussi important que le diabète [3]. Le risque cardiovasculaire est d'autant plus important que la PR a une longue durée d'évolution, que les facteurs rhumatoïdes ou les anti-CCP sont positifs et qu'il existe des manifestations extra-articulaires [1]. Les données dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite sont plus limitées mais ces patients ont un excès de mortalité avec un taux de mortalité globale 1,6 à 1,9 fois supérieur à celui de la population générale et une surmortalité d'origine cardiovasculaire estimée entre 20 et 40 % [1]. Dans le LES, la morbidité mortalité cardiovasculaire est augmentée [3]. L'augmentation du risque cardiovasculaire très élevé dans les premières études publiées (risque de maladie cardiovasculaire multiplié par cinq ou six) surtout dans certaines tranches d'âge (risque de développer une affection cardiovasculaire est 50 fois plus élevé que les contrôles chez les patientes âgées de 35 à 44 ans) semble en fait moindre [3]. Ainsi, l'étude de la NHS montre un risque cardiovasculaire multiplié par deux [4].

Les facteurs de risque traditionnels (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie) pourraient être plus fréquents chez les patients ayant une PR, une SPA ou un LES. Cependant, ils n'expliquent pas à eux seuls l'augmentation du risque observé car, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (âge, sexe, tabagisme, diabète, hypercholestérolémie, pression artérielle systolique, le risque relatif [RR]) d'événements cardiaques n'est que très discrètement diminué [1,4]. L'élément déterminant qui semble expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire est l'inflammation qui, d'une part, joue un rôle important

dans toutes les phases de l'athérome, de son initiation jusqu'à la thrombose et qui, d'autre part, potentialise l'effet des facteurs de risque traditionnels [1]. L'inflammation entraîne une dyslipidémie qui se manifeste par une diminution du *high density lipoprotein* (HDL) cholestérol avec une augmentation de l'indice athérogène (cholestérol total/HDL-cholestérol) [1]. Il a été bien montré que la baisse du HDL-cholestérol est corrélée à la survenue d'accidents coronariens [5]. À l'inverse, une augmentation du HDL cholestérol de 1 % s'accompagne d'une réduction des accidents cardiaques de 2 % [6]. Toutefois, il s'agit d'une donnée d'observation et actuellement on ne dispose pas de preuve formelle que l'augmentation thérapeutique du HDL-c diminue le risque d'accident. C'est pour cette raison que le HDL-c, à la différence du *low density lipoprotein* (LDL)-cholestérol, n'est pas une cible des thérapeutiques médicamenteuses. Les mécanismes par lesquels le HDL-c assure une protection contre l'athérosclérose sont multiples. En plus de son rôle majeur dans la voie du transport reverse du cholestérol (de la plaque d'athérome vers le foie), le HDL-c a une action anti-oxydante (diminution de l'oxydation des LDL les rendant moins athérogènes) et anti-inflammatoires (inhibition de l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales) [6]. Au cours de la PR et du LES, le HDL devient pro-inflammatoire augmentant l'oxydation des LDL, l'inflammation de l'endothélium, et diminuant le transport reverse du cholestérol [7]. Le contrôle de l'activité de la PR par les traitements de fond conventionnels améliore le ratio CT/HDL-c [8]. Au cours du LES, la plaquénil a un effet bénéfique en augmentant le HDL-c [4]. L'effet des traitements anti-TNF- α sur le profil lipidique reste discuté. Le ratio CT/HDL s'améliore ou est stable dans les premiers mois [8]. À long terme, le ratio peut rester stable ou augmenter [8]. Les anti-TNF semblent toutefois capables de restaurer l'effet anti-inflammatoire du HDL-c [9]. Le traitement par tocilizumab entraîne une augmentation du ratio CT/HDL C dans 20 % des cas de façon très précoce sans pour l'instant d'augmentation de la morbimortalité cardiovasculaire. L'évaluation des paramètres lipidiques doit être effectuée après quatre à huit semaines de traitement.

Le rôle du LDL-c dans l'athérogenèse a été démontré dans de très nombreuses études épidémiologiques. La réduction du LDL-c par des mesures hygiéno-diététiques ou des moyens pharmacologiques entraîne une diminution de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire. Chaque baisse de 1 % du LDL-c fait diminuer le risque de survenue d'événements cardiovasculaires de 1 % [10]. La diminution du LDL-c, lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, passe par la prescription de statines. En France, l'objectif du LDL-c à obtenir dépend des autres facteurs de risque cardiovasculaires (Annexe 1) [11]. En France, il a été conseillé de considérer la PR comme un facteur de risque additionnel [12]. Si on évalue le risque cardiovasculaire global à partir d'une équation

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2010.01.003).

de risque, il faut selon les recommandations de l'Eular multiplier le risque par 1,5 lorsque la PR a deux des trois caractéristiques suivantes (évolution depuis plus dix ans, FR ou anti-CCP positifs, manifestations extra-articulaires) [1, 12]. L'Eular conseille d'évaluer le risque CV en utilisant l'équation de Score. En France, il est aussi possible d'utiliser l'équation de Framingham [12]. Celle-ci donne un risque d'évènement alors que l'équation Score donne un risque de mortalité cardiovasculaire. Si le risque cardiovasculaire est évalué selon l'équation de Framingham, il nous semble raisonnable par extrapolation de multiplier le risque par 1,5 lorsque le patient répond aux critères proposés par l'Eular. L'existence d'un risque d'évènements cardiovasculaires supérieur à 20% à dix ans doit faire considérer le patient à haut risque cardiovasculaire avec un objectif pour le LDL-c à 1 g/l (2,6 mmol/L) comme en prévention secondaire.

En considérant la PR comme un facteur de risque additionnel, nous avons montré que 20% des patients suivis en ambulatoire nécessiteraient la prescription de statines [13]. Les mêmes recommandations doivent s'appliquer aux SPA selon l'Eular [1]. Au cours du LES, les auteurs anglo-saxons considèrent que LDL-c doit être inférieur à 1 g/l (2,6 mmol/L) [14]. Les statines augmentent également le HDL-c de 8 à 15% selon les études et sont aussi capables de restaurer au moins en partie l'activité anti-inflammatoire du HDL-c [15]. Toutefois, il n'est pas démontré que cet effet soit associé à un bénéfice cardiovasculaire. Charles-Schoemans et al. ont étudié l'effet anti-inflammatoire de l'atorvastatine à la posologie de 80 mg chez des patients ayant une PR active sans dyslipidémie [16]. À la 12^e semaine, l'activité pro-inflammatoire du HDL-c a diminué de 14,8% en moyenne chez les 11 patients ayant reçu l'atorvastatine et a augmenté de 7,1% chez les neuf patients ayant reçu le placebo [16]. Au cours de la PR, les statines influencent de façon favorable la fonction endothéliale, la rigidité artérielle, qui sont des marqueurs d'athérome infraclinique [17]. L'effet des statines sur l'activité de la PR a été montré dans de nombreuses études ouvertes. Il n'y a pas eu d'amélioration de l'activité de la PR dans le groupe traité par 80 mg d'atorvastatine dans l'étude de Charles-Schoemans et al. [16]. L'atorvastatine à la posologie de 40 mg avait été étudiée dans une étude randomisée contre placebo par McCarey et al. [18]. Cent-seize patients ayant une PR définie selon les critères de l'ACR et active malgré un traitement de fond stable depuis trois mois, ont été traités pendant six mois par de l'atorvastatine 40 mg/j ou du placebo. Le DAS28 diminuait de 0,5 (IC 95% – 0,87 à 0,17) dans le groupe traité, alors qu'il n'existait pas de variation dans le groupe placebo (0,03, IC 95% – 0,23 à 0,28) traduisant une amélioration modeste mais significative ($p=0,004$). Le nombre de bon réponders ou de réponders modérés selon les critères de l'Eular était de 18 dans le groupe traité et de six dans le groupe placebo ($p=0,006$). Un effet bénéfique des statines dans l'évolution des SPA a également été rapporté [19].

Il n'est pas exclu que les statines soient dans l'avenir prescrites de façon systématique chez les patients ayant une PR ou une SPA [20]. L'essai Jupiter qui a inclus des patients n'ayant pas de dyslipidémie (LDL-c < 1,30 g/L) mais une CRPus supérieure à 2 mg/L a montré une réduction de 44% des évènements cardiovasculaires majeurs, de 54% des infarctus du myocarde, de 48% des accidents vasculaires cérébraux, de 46% des procédures de revascularisation et 20% de toutes les causes de mortalité chez les patients recevant 20 mg de rosuvastatine par rapport au placebo [20]. Cette réduction est retrouvée dans le sous-groupe de patients qui en dehors d'une CRPus élevée n'avaient pas d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (absence de tabagisme, d'hypertension artérielle, de diabète, un LDL-c bas et un HDL-c élevé) [20].

Les statines sont en moyenne associées à un risque faible d'effet secondaire. Le plus fréquent est l'intolérance musculaire dont la sémiologie est assez variable [21, 22]. Il peut être difficile de différencier les algies de la PR avec une éventuelle intolérance musculaire. De façon intéressante, il faut rappeler que la majorité

des effets secondaires musculaires survient en début de traitement. Des douleurs après plusieurs années de traitement sont donc le plus souvent non reliées au traitement. Enfin de façon pratique, les effets secondaires musculaires sont dose-dépendants et il est recommandé tout particulièrement dans cette population de débiter par de faibles doses. Les interférences médicamenteuses doivent être connues et sont surtout liées aux médicaments ayant un métabolisme par le cytochrome CYP3A4 (atorvastatine, simvastatine, lovastatine).

Dès maintenant, comme les rhumatismes inflammatoires sont un facteur de risque cardiovasculaire aussi important que le diabète, le rhumatologue comme l'endocrinologue ou le cardiologue doit connaître les règles de prescription des statines et s'assurer que les objectifs de prise en charge sont bien atteints en collaboration étroite avec le médecin référent.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Annexe 1. Facteurs de risque devant être pris en compte en dehors du LDL-cholestérol

- Âge :
 - homme de 50 ans ou plus ;
 - femme de 60 ans ou plus ou ménopausée.
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent de premier degré de sexe masculin ;
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent de premier degré de sexe féminin.
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans.
- Hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée.
- Diabète de type 2 traité ou non traité.
- HDL-c inférieur à 0,4 g/l (1 mmol/L) quel que soit le sexe.

Facteur protecteur : HDL-c supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/L) (soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque).

Patient à haut risque cardiovasculaire

- Antécédents de maladie cardiovasculaire avérée.
- Diabète de type 2 à haut risque.
 - Atteinte rénale.
 - Ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, hypertension artérielle, HDL-c inférieur à 0,40 g/L, microalbuminurie (> 30 mg/24 h).
- Risque de survenue d'un évènement coronarien dans les dix ans supérieur à 20% (établi par une équation de risque cardiovasculaire global).

Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs de LDL-c exprimées en g/L et mmol/L

| Intervention médicamenteuse | Objectifs thérapeutiques LDL-cholestérol [*] | |
|--|---|--------|
| | g/L | mmol/L |
| Sujet sans autre facteur de risque | < 2,20 | 5,7 |
| Sujet ayant un autre facteur de risque | < 1,90 | 4,9 |
| Sujet ayant deux autres facteurs de risque | < 1,60 | 4,1 |
| Sujet ayant plus de deux autres facteurs de risque | < 1,30 | 3,4 |
| Patient à haut risque cardiovasculaire | < 1,00 | 2,6 |

* La prise en charge diététique est de règle dès que le LDL-c supérieur à 1,6 g/l.

Références

- [1] Peters MJL, 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* (doi:10.1136/ard.2009.11396).
- [2] 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;59:1690–7.
- [3] Soubrier M, Mathieu S, Dubost JJ. Atheroma and systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2007;74:566–70.
- [4] Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, et al. Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1396–402.
- [5] Gordon DJ, Rifkin BM. High-density lipoprotein—the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321:1311–6.
- [6] Davidson MH, Toth PP. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets. *Am J Cardiol* 2007;100(11 A):n32–40.
- [7] Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, et al. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:213.
- [8] Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460–9.
- [9] Popa C, van Tits LJ, Barrera P, et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:868–72.
- [10] McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. *Am J Cardiol* 2005;96(4A):60E–6E.
- [11] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*. Mars 2005.
- [12] Anaes. *Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global*. Juin 2004.
- [13] Soubrier M, Zerkak D, Dougados M. Indications for lowering LDL-c in rheumatoid arthritis: an unrecognized problem. *J Rheumatol* 2006;33:1766–9.
- [14] Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:7–12.
- [15] Ansell BJ. Targeting the anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2007;100(11 A):n3–9.
- [16] Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, et al. Effects of high-dose atorvastatin on anti-inflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol* 2007;34:1459–64.
- [17] Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication. *Clin Rheumatol* 2008;27:281–7.
- [18] McCarey D, McInnes I, Madhok R, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double blind, randomized placebo-control LES trial. *Lancet* 2004;363:2015–21.
- [19] van Denderen JC, Peters MJ, van Halm VP, et al. Statin therapy might be beneficial for patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:695–6.
- [20] Ridker PM, Solomon DH. Should patients with rheumatoid arthritis receive statin therapy? *Arthritis Rheum* 2009;60:1205–9.
- [21] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–14.
- [22] Franc S, Dejager S, Bruckert E, et al. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:459–65.

Martin Soubrier^{a,*}

Éric Bruckert^b

^a Service de rhumatologie, hôpital G -Montpied, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^b Service d'endocrinologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

msoubrier@chu-clermont-ferrand.fr (M. Soubrier).

9 novembre 2009

Disponible sur Internet le 23 février 2010