



Disponible en ligne
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Revue générale

Le risque cardiovasculaire au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde

Cardiovascular risk in Rheumatoid Arthritis

GOURINE Mouna

Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1, Oran 31 000, Algérie

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique dont la prévalence varie entre 0,5 à 1%. D'origine multifactorielle, elle implique des facteurs environnementaux sur un terrain génétique à risque, et entraîne des destructions articulaires responsables d'un handicap fonctionnel important. Elle est également associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire importantes. Après une brève introduction sur l'épidémiologie de l'affection, cette revue a pour but d'illustrer un processus d'athérosclérose accélérée au cours de la polyarthrite rhumatoïde, responsable de la genèse de complications cardiovasculaires. Plusieurs facteurs y concourent, notamment les facteurs de risque cardiovasculaires dits classiques, avec en particulier le tabagisme dont l'association avec le déclenchement et la sévérité de la maladie sont reconnus, et le profil lipidique « paradoxal » rencontré au cours de cette affection. Ces facteurs n'expliquent néanmoins pas à eux seuls l'excès de risque cardiovasculaire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le processus inflammatoire impliqué dans la pathogénie de l'affection joue le rôle d'un « accélérateur » du processus d'athérogenèse. Ainsi, l'évaluation et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires des patients doit être systématique et régulière, de même qu'il est essentiel de contrôler cette maladie inflammatoire. Enfin, les traitements de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas neutres, certains ayant des effets néfastes, d'autres des effets plutôt bénéfiques sur le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire.

MOTS CLES: Polyarthrite Rhumatoïde, Risque Cardio-Vasculaire, Evènement Cardio-vasculaire, Inflammation

ABSTRACT:

Rheumatoid Arthritis is a chronic inflammatory disease whose prevalence varies between 0.5 and 1%. It involves environmental and genetic risk factors causing joint destructions and important disability. It is also associated with important cardiovascular morbidity and mortality. After a brief introduction to epidemiology, this review aims to illustrate an accelerated atherosclerosis process implicated in the genesis of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis patients. Several factors are involved including classic cardiovascular risk factors, with two mentions for smoking first, whose involvement in the onset and severity of the disease are recognized, and the "paradoxical" lipid profile encountered during rheumatoid arthritis. Nevertheless, these risk factors do not fully explain the excess of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients. The inflammatory process involved in the pathogenic pathway appears to be an "accelerator" of atherogenesis. Thus, cardiovascular evaluation and the management of cardiovascular risk factors have to be systematic and regular, as well as the control of this inflammatory disease is essential. Finally, rheumatoid arthritis treatments are not neutral, some having adverse effects and other beneficial effects on the risk of cardiovascular events.

KEYWORDS: Rheumatoid Arthritis, Cardiovascular risk, Cardiovascular event, Inflammation

1. Données épidémiologiques

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire systémique appartenant au groupe des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle évolue par poussée rémission et entraîne une destruction articulaire, source importante de handicap fonctionnel. Sa prévalence est diversement appréciée en raison de l'hétérogénéité des présentations possibles de la maladie, de l'absence de test diagnostique de certitude, et enfin de l'évolution des différents critères de classification établis et utilisés au cours du temps [1]. Elle est globalement estimée à 0,5% avec une prévalence plus élevée dans les pays développés comparativement aux pays en voie de développement, avec un gradient Nord-Sud [2]. Au sein des populations, une fréquence plus élevée est retrouvée en milieu urbain comparativement au milieu rural. Ainsi, en Europe et en Amérique du Nord, sa prévalence serait estimée entre 0,5 et 1% alors qu'en Afrique, elle serait de 0,7%. Peu d'études ont été menées en région Nord-Africaine pour l'estimer. Il est à noter néanmoins cette étude Algérienne réalisée en 2014 en population, qui a permis d'estimer la prévalence de la PR à 0,13% à Barika. A l'échelle de la population Algérienne, la prévalence serait de 0,15% [3]. Cette étude ayant utilisé les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987, moins sensibles que les récents critères de classification de l'European League Against Rheumatism (EULAR) pour le diagnostic des formes débutantes de PR, cette estimation est probablement en deçà de la prévalence réelle de la pathologie.

Des facteurs génétiques sont impliqués dans la pathogénie de la maladie car elle est retrouvée avec un taux de concordance élevé chez les jumeaux [4], de même qu'un antécédent familial de PR est associé à un doublement du risque de survenue de PR [5]. Parmi les facteurs de susceptibilité, l'on peut citer le rôle des allèles HLA DRB1, lesquels n'expliqueraient que 50% de la part contributive des facteurs génétiques dans la pathogénie de la maladie. D'autres facteurs, non encore clairement identifiés semblent également intervenir, notamment ceux des voies de costimulation, celle des cytokines, et celle de l'activation de l'immunité innée [5,6].

Parmi les facteurs environnementaux, le tabac est associé à une augmentation du risque de survenue de PR. Les facteurs hormonaux semblent également intervenir, avec une majoration du risque associé à la grossesse, ou une réduction du risque liée à l'utilisation de contraceptifs oraux. Le mode alimentaire avec une richesse en oméga 3 ainsi que le rôle d'agents infectieux ont également été avancés comme voies possibles pour le développement de PR [5]. L'espérance de vie des patients atteint de PR est également plus courte que celle de la population générale, avec une mortalité d'origine cardiovasculaire (CV) comptant pour 35 à 50 % des décès [2,7-9].

2. Association Polyarthrite Rhumatoïde et risque cardiovasculaire

2.1. La Polyarthrite Rhumatoïde est associée à un risque plus élevé de mortalité d'origine cardiovasculaire

De nombreuses études ont été réalisées depuis les années 1950 afin d'estimer la mortalité associée à la PR. Il a ainsi été établi une mortalité 1,5 fois plus élevée comparativement à la population générale, notamment dans une méta-analyse publiée en 2008 réalisée sur 24 études observationnelles. Les causes de cet excès de mortalité sont multiples parmi lesquelles les maladies cardiovasculaires (MCV), les atteintes respiratoires, musculosquelettiques, et digestives.

Plus spécifiquement sur le risque cardiovasculaire (RCV), le risque de mortalité par maladie ischémique cardiaque est augmenté de 59%, celui d'AVC de 52% [7]. Une autre méta-analyse datant de 2011, estime à 48% l'excès de risque incident de MCV comparativement à la population générale [10]. Toutefois, une tendance à une réduction de cet excès de risque est signalée ces dernières décades. En effet, il a été distingué dans la méta-analyse de Dadoun et al. trois périodes d'analyses pour l'estimation du taux incident de mortalité au cours de la PR : Les études ayant débuté avant 1970, celles entre 1970 et 1983 et enfin celles après 1983 [11]. 15 cohortes ont été incluses, pour un total de 51 819 patients, dont 71% de femmes. Le suivi moyen des patients était de 10,4 ans. Le taux global incident de mortalité était estimé

à 2,7 /100 personne/année (PA) (Intervalle de Confiance à 95% IC 95% = 2,2-3,3), mais des différences significatives étaient enregistrées entre les trois périodes étudiées. Ainsi, pour les études ayant débuté avant 1970, le taux incident de mortalité était de 4,7/100 PA (IC 95% : 4,0-5,4), de 3,0 pour 100 PA pour la période entre 1970 et 1983 (IC 95% : 2,3 – 4,0) et de 2,00 PA (IC 95% : 1,3-2,8) pour la période après 1983. Cependant, le taux standardisé de mortalité ne semblait pas être modifié et restait deux fois plus élevé par rapport à la population générale [11]. Cette réduction de l'excès de surmortalité d'origine CV a été plus récemment confirmée dans une méta-analyse, comparant les populations suivies avant et après l'an 2000 [12].

Il existe une hétérogénéité de de la pathologie dans la population de patients atteints de PR. Ainsi, les patients ayant une longue durée de la maladie [13,14], ayant une immunologie positive (Facteurs rhumatoïdes, anticorps (Ac) anti-peptides cycliques citrullinés (anti CCP)) [15,16], ayant des manifestations extra-articulaires [15], et/ou ayant un score en faveur d'une altération de la qualité de vie (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ) ≥ 1.5) [17] sont ceux qui connaissent le plus de complications CV. Par ailleurs, il semble que le tabagisme joue un rôle dans la sévérité de la maladie ainsi que dans la survenue de manifestations extra-articulaires. Ces dernières sont également plus fréquemment rencontrées chez les patients ayant une incapacité fonctionnelle d'installation précoce au cours de la PR [18].

2.2. Un risque similaire à celui du diabète

Le diabète est reconnu comme un FDR CV majeur et indépendant, associé à un excès de RCV comparativement à la population générale. Afin d'estimer l'impact de la PR sur le RCV, plusieurs études ont réalisé des comparaisons entre ces deux populations. Pour exemple, cette étude prospective d'une durée de 3 ans réalisée sur 353 patients PR comparés à 1852 patients issus d'une cohorte en population dont 155 patients diabétiques, a confirmé un doublement du risque d'incidence d'ECV chez les patients PR, risque d'amplitude similaire à celui retrouvé pour les patients diabétiques suivis durant la même période [19].

Dans une autre étude, Danoise, le risque de survenue d'infarctus du myocarde (IDM) a été évalué également entre ces populations comparativement à celui de la population générale et apparaît également de même amplitude, avec une augmentation du risque de 70% [20]. La population féminine semble y être particulièrement sujette, avec une multiplication du risque par 6 comparativement à leurs homologues non atteintes de PR. Leur risque est ainsi identique à celui de femmes non diabétiques et sans PR mais plus âgées de 10 ans [20].

3. Rôle des facteurs de risque cardiovasculaires classiques

Parmi les facteurs explicatifs de cet excès de RCV identifié chez les patients atteints de PR, l'hypothèse d'une plus grande fréquence et/ou d'une plus grande sévérité des FDR CV a été suggérée à l'appui de différentes études observationnelles.

a. Tabagisme

Une méta-analyse basée sur des études ayant estimé la prévalence des FDR CV chez les patients avec PR incluant un total de 2956 patients et 3713 témoins a retrouvé dans la population de patients PR une prévalence plus élevée du tabagisme avec un Odd Ratio (OR) estimé à 1,56 (IC 95% = 1,35–1,80) [21]. Le tabagisme est un facteur fréquemment associé à la maladie, objectivé dans de nombreuses études. Une autre méta-analyse confirme elle, l'effet néfaste du tabagisme sur la morbidité CV avec un RR associé estimé à 1,50 (IC 95% : 1,15-1,84) [22].

Indépendamment de son statut reconnu de FDR CV majeur, le tabagisme est également un facteur associé au risque de survenue d'une PR et de sa sévérité [23-27]. L'étude prospective de Gonzalez et al., menée sur une cohorte incidente de 603 patients atteints de PR et 603 témoins, avec un suivi sur une période de 15 ans environ, confirme cette association avec une fréquence plus élevée de fumeurs ou anciennement fumeurs (53%) comparativement aux patients contrôles (43%) ($p < 0,001$), mais aussi une plus grande sévérité de la maladie constatée chez les patients fumeurs comparativement aux non-fumeurs [18, 28].

b. Indice de masse corporelle

On retrouve chez les patients atteints de PR une prévalence plus élevée de syndrome métabolique comparativement à la population générale [29]. Ce syndrome associe plusieurs facteurs tels que le surpoids/obésité, l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie et/ou l'intolérance au glucose, tous incriminés dans la survenue d'ECV. Au cours de la PR, ce n'est pas un Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé qui est associé à un risque plus élevé de mortalité d'origine CV, tel que l'on pourrait s'attendre, mais plutôt un IMC bas. Cette association persiste même après ajustement sur les facteurs confondants potentiels [28, 30]. La notion de perte pondérale avec une réduction de l'IMC est également associée à ce risque comparativement à la population de patients ayant maintenu un IMC stable au cours d'une période de suivi de près de 40 ans [30].

Dans l'étude de Gonzalez et al., les patients atteints de PR avaient un IMC significativement plus faible comparativement aux patients contrôles, de même qu'un moindre risque de développer un diabète. La fréquence de la dyslipidémie était également significativement moins importante. Par contre, concernant l'HTA, sa fréquence de survenue était similaire entre les deux populations dans le temps [28]. Cette étude révèle néanmoins que les FDR CV classiques ont un impact moins sévère chez les patients atteints de PR sur la survenue d'ECV (IDM, insuffisance cardiaque, décès d'origine cardiovasculaire) comparativement à la population témoin [28].

c. Diabète

Certaines études ont souligné une plus grande fréquence du diabète au cours de la PR. Cependant, des facteurs confondants semblent intervenir, tels que le mode de vie, l'obésité lesquels sont associés au risque de survenue d'un diabète de type 2, ainsi que l'utilisation des glucocorticoïdes [31,32]. Ces derniers altèrent le métabolisme glucidique en réduisant l'insulinosensibilité et en augmentant la néoglucogenèse hépatique. Par ailleurs, l'environnement inflammatoire de la PR, avec des taux élevés d'interleukines 6 (IL6) et de protéine C réactive (CRP) est également décrit comme favorisant un processus diabétogène, passant par un état d'insulinorésistance [33-35].

Il n'en demeure pas moins que le diabète reste associé à un risque significativement plus élevé d'IDM et de survenue de MCV comparativement aux patients non diabétiques atteints de PR [22].

Cependant, l'impact des FDR CV semble être moindre chez les patients atteints de PR par rapport aux patients contrôles, en particulier en ce qui concerne le sexe masculin, le tabagisme et un antécédent personnel de maladie cardiaque. En effet, le risque absolu associé à la survenue d'ECV attribuable à chacun de ces facteurs semble moins élevé comparativement à ces mêmes facteurs retrouvés chez les patients contrôles. Une autre différence retrouvée intéresse l'IMC dont la faible valeur ($< 20 \text{ kg/m}^2$) est associée au cours de la PR à un risque plus élevé d'ECV, élément non retrouvé chez les patients contrôles. La morbi-mortalité CV au cours de la PR reste néanmoins plus élevée, ce qui suppose l'intervention d'autres facteurs dans la survenue d'ECV [28].

d. Le paradoxe lipidique

Le profil lipidique des patients atteints de PR diffère de celui classiquement retrouvé en population générale, avec des taux généralement plus bas alors même que le RCV y est plus élevé. Pour exemple, cette étude de cohorte, menée chez 1 779 patients avec PR comparés à 478 627 patients sans PR, inclus entre 1976 et 1996 et suivis jusqu'en 2002 [36]. Les patients atteints de PR avaient un risque d'IDM et d'AVC respectivement 1,7 fois et 1,6 fois plus élevé comparativement aux patients sans PR après ajustement sur l'âge [36]. Sur le plan lipidique, les taux de cholestérol total (CT) et de Triglycérides (TG) y étaient significativement plus bas chez les patients atteints de PR comparativement aux patients contrôles, association au demeurant significative après ajustement multiple sur l'âge, l'HTA et le diabète [36].

Il a été en effet démontré que parmi les patients atteints de PR, ceux ayant des taux de LDL cholestérol (LDL-c) les plus bas avait un risque d'ECV similaire à ceux ayant des taux de LDL-c les plus élevés (supérieurs à $1,90 \text{ g/l}$). Après une étude plus fine des fractions lipidiques, il apparaît que ce taux plus bas de CT est lié à des taux de LDL et de non-HDL cholestérol plus bas [37]. L'apoB y est également significativement plus basse comparativement aux patients sans PR. L'apoA-I,

composant anti-inflammatoire principal du HDL cholestérol, a également des taux significativement plus bas chez les patients atteints de PR [36].

Ainsi, le risque calculé associé à la survenue d'ECV (IDM, AVC ischémiques) n'est pas significatif pour les différentes fractions lipidiques. Seul le Hazard Ratio (HR) associé au CT apparaît à la limite de la significativité pour l'IDM (HR = 1,13 (IC 95% : 0,99-1,29) alors que le HR associé aux TG est non significatif (HR = 1,07 -IC 95% : 0,94 – 1,21). Seuls ces deux paramètres lipidiques sont statistiquement associés au risque de survenue d'AVC ischémique (HR CT = 1,20 (IC 95% : 1,03-1,40) et (HR TG = 1,13 (IC 95% : 0,99-1,27)). Par contre, chez les patients témoins, ce sont les taux élevés de CT et de TG qui sont significativement associés au risque de survenue d'IDM avec un HR associé respectivement de 1,34 (IC95% : 1,33 – 1,36) et de 1,08 (IC 95% : 1,07-1,08), mais aussi d'AVC ischémique avec des HR respectivement pour le CT et les TG de 1,14 (IC 95% : 1,12 – 1,14) et de 1,08 (IC 95% : 1,08 – 1,09) [36].

Il est donc recommandé d'explorer le bilan lipidique, en dehors des poussées inflammatoires. Il est également important de traiter les patients ayant une dyslipidémie après stratification de leur RCV par les statines. De nombreuses études ont confirmé un bénéfice significatif sur la morbidité et la mortalité CV au cours de la PR. Elles sont aussi efficaces que dans la population générale. Il est par ailleurs établi que l'arrêt du traitement par statines est associé à une ascension du risque d'IDM ou de mortalité CV [37].

e. Hypertension artérielle

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de l'hypertension artérielle (HTA) sur la morbidité et la mortalité CV avec des résultats parfois conflictuels [22]. L'HTA est significativement associée au risque de survenue d'ECV au cours de la PR [30, 39-41]. Une méta-analyse récente dont l'objectif était d'estimer la force d'association entre les principaux FDR CV et la survenue d'IDM, la morbidité CV (IDM, angor, insuffisance cardiaque, AVC, AOMI) et la mortalité CV chez les patients atteints de PR évalue le risque associé à l'HTA pour la survenue d'un IDM à 1,84 (IC 95% : 1,38-2,46) et de morbidité CV à 2,24 (IC 95% : 1,42-3,02) [22].

f. Inactivité physique

L'inactivité physique est un autre FDR CV largement décrit, retrouvé plus fréquemment au cours de la PR comparativement à la population générale. Elle est en partie expliquée par la limitation fonctionnelle induite par la maladie. Le profil CV des patients inactifs semble plus sévère comparativement aux patients actifs atteints de PR [42]. Cependant, son impact réel sur la morbidité et la mortalité CV au cours de la PR est diversement apprécié, neutre au cours d'une méta-analyse récente [22].

La prise en considération de ce facteur dans le traitement des patients est importante, car une reprise progressive de l'activité physique et son maintien dans le temps a des effets favorables non seulement sur la fonction endothéliale et la progression de l'athérosclérose mais également sur la qualité de vie des patients, la perception douloureuse, ainsi que sur les symptômes dépressifs [43].

4. Rôle de l'inflammation

Si les FDR CV n'expliquent qu'en partie l'excès de RCV des patients atteints de PR, l'inflammation systémique de haut grade qui caractérise cette affection constitue un second coupable potentiel [39, 40, 44]. Crowson illustre bien cela dans son étude réalisée sur 5 638 patients PR sans antécédent d'ECV, dont 76% de femmes, suivis prospectivement sur 5,8 ans en moyenne, et dont l'objectif était d'évaluer l'impact de chacun des FDR dans la survenue d'un ECV. Il y conclut que 30% du RCV est lié aux caractéristiques de la PR, incluant le DAS 28 (Disease Activity Score 28) ainsi que la présence de Facteurs rhumatoïdes et/ou d'Ac anti-CCP [45].

Au cours de l'étude de cohorte de la Nurses' Health Study, ont été analysées les caractéristiques des patientes ayant une PR comparativement aux patientes indemnes. Aucune différence significative n'était objectivée dans la répartition des FDR CV classiques hormis la consommation actuelle ou ancienne du tabac, plus fréquente chez les patientes avec PR, la consommation moins fréquente d'alcool et un niveau d'activité plus faible. Toutefois, les marqueurs inflammatoires tels que la CRP, le taux de fibrinogène et la vitaminémie B12, étaient significativement plus élevés dans le groupe de patientes ayant une PR (n= 69) comparativement au groupe de patientes sans PR (n= 491). Le rôle probable de l'inflammation dans la survenue d'ECV

au cours de la PR y est avancé comme explication plausible, d'autant que cette association est également décrite dans la population générale [39]. La présence de marqueurs systémiques de l'inflammation est associée à une augmentation du risque de décès d'origine CV. Une élévation de la VS ≥ 60 mm la 1^{ère} heure, la présence d'une vascularite rhumatoïde ou d'une atteinte pulmonaire en rapport avec la PR multiplie le risque de 2 à 2,5 [9]. Il est également décrit le rôle de plusieurs cytokines inflammatoires dans la pathogénie de la PR telles que le TNF, l'IL-1B et l'IL-6. Ces dernières sont aussi connues pour exercer un effet pro-athérogène [29].

Parmi les hypothèses explicatives du phénomène d'athérosclérose accélérée au cours de la PR, on retrouve le rôle du foie, producteur de protéines de l'inflammation telles que la CRP et le fibrinogène, mais également l'augmentation du stress oxydatif observé en réponse à l'insulinorésistance musculaire, et enfin le rôle central du tissu adipeux qui favorise la production d'acides gras libres, de lipides oxydés, de particules petites et denses de LDL cholestérol, de triglycérides mais aussi d'une baisse de production de HDL cholestérol. L'ensemble de ces éléments concourent à la constitution de cellules spumeuses au niveau endothélial, à la dysfonction endothéliale et participe au processus d'athérogenèse. Toutes ces voies sont stimulées en réponse à la synovite inflammatoire observée au cours de la PR, laquelle favorise la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL1 et l'IL6 qui ont pour cible, entre autres, le foie, le muscle et le tissu adipeux [46]. Elles favorisent l'infiltration des parois vasculaires par les monocytes et les lymphocytes T, à l'origine d'une dysfonction endothéliale, de la prolifération de cellules musculaires lisses et de la constitution de plaques d'athérome [47] (Figure 1).

Dans le groupe des paramètres inflammatoires dosés en routine clinique, la CRP est un paramètre extrêmement utile, car est à la fois un témoin de l'inflammation synoviale et systémique, mais aussi un prédicteur d'évènements coronaires et de la réponse clinique au traitement [48,49].

Un lien a également été objectivé entre le niveau des fluctuations du DAS au cours de la maladie lors des

poussées, la sévérité de la PR et le risque de survenue d'ECV [50,51]. A chaque poussée de la maladie, l'augmentation du RCV associé serait de 7%, expliquant ainsi au fur et à mesure des poussées de la maladie l'excès de RCV identifié unanimement chez les patients atteints de PR [50]. Inversement, une étude démontre que la rémission de la maladie est associée à une réduction du risque d'ECV de 35% dans le groupe de patients dont le niveau d'activité au cours du suivi est inférieur à 3,2 comparativement au groupe de patients dont le DAS moyen est supérieur ou égal à 3,2 [52].

Il est admis aujourd'hui qu'une rémission précoce et maintenue dans le temps a un impact favorable sur la survie des patients (réduction de 28 à 42% de la mortalité à 3 ans de suivi), et pourrait expliquer en partie l'amélioration de la mortalité CV observée au cours de ces deux dernières décades chez les patients atteints de PR. Ces derniers bénéficient d'une meilleure prise en charge et de l'efficacité des nouveaux traitements de la PR sur l'évolution de la maladie [53].

5. Evaluation du risque cardiovasculaire

En 2016, les recommandations de l'EULAR ont indiqué la nécessité d'une évaluation du RCV des patients atteints de PR, selon le score SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Européen [54] (Figure 2).

A ce sujet, des études ont été réalisées spécifiquement chez les patients atteints de PR afin de déterminer si les scores de risque développés pour la prédictibilité du RCV en population générale taient applicables pour les patients atteints de PR. Parmi elles, cette étude réalisée sur 7 cohortes de PR (Grande-Bretagne, Norvège, Pays-Bas, Etats-Unis, Afrique du Sud, Canada et Mexique), soit près de 1800 patients avec un suivi médian de près de 7 ans, a permis de vérifier la validité des algorithmes tels que QRISK2, EULAR multiplier and ERS-RA et leur possible utilisation pour les patients atteints de PR [55]. Cette étude semble cependant contredite par d'autres dont cette récente étude, parue en 2019, laquelle met en évidence tantôt une sous-estimation du risque, tantôt une surestimation du RCV des patients atteints de PR [56].

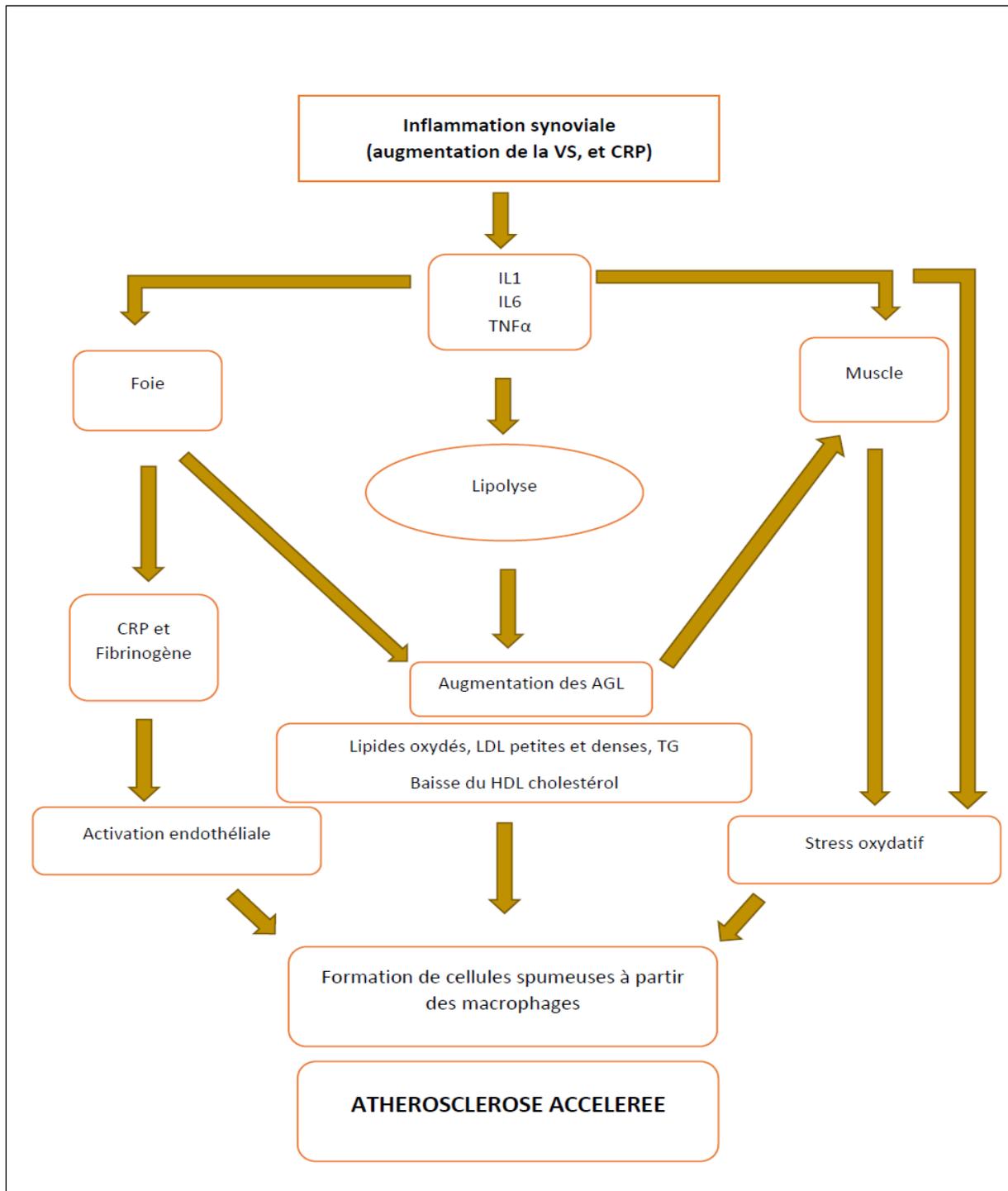


Figure 1 : Processus d'athérosclérose accélérée au cours de la PR, adapté de [46]

*AGL : Acides Gras Libres, IL1 : Interleukine 1, IL6 : Interleukine 2, TNF α : Tumor Necrosis Factor.

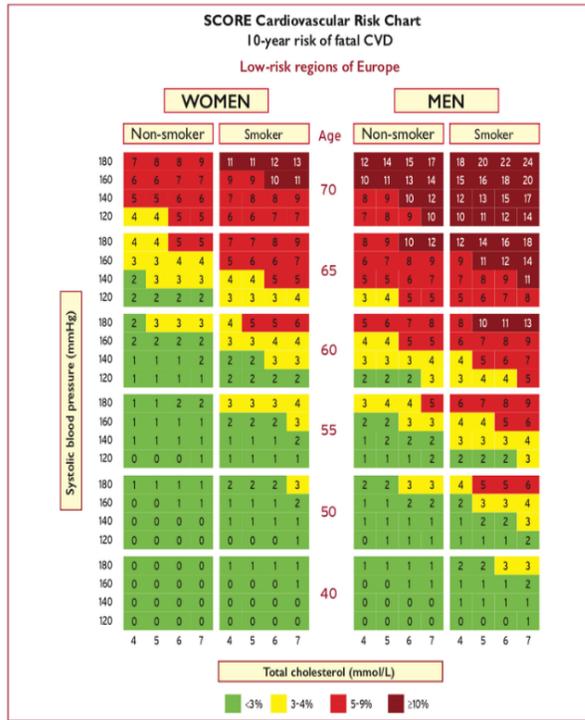


Figure 2: Score SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Européen, tiré de [54]

Toujours est-il que les recommandations actuellement en vigueur sont celles de l'EULAR, parues en 2016 et qui stipulent, avec des niveaux de preuve globalement moyens (entre 2a et 4), que [54] :

- L'activité inflammatoire de la maladie doit être contrôlée afin de réduire le RCV associé des patients.
- L'évaluation du RCV est recommandée pour les patients atteints de PR au diagnostic puis doit être réévaluée tous les 5 ans, et en cas de changement important dans le traitement de la PR.
- L'évaluation du RCV chez les patients atteints de PR doit être réalisée selon les recommandations nationales. Le modèle de risque SCORE doit être utilisé en l'absence de recommandations disponibles.
- La réalisation du bilan lipidique doit avoir lieu au cours des phases de rémission ou de stabilisation de la maladie. Sont pris en considération les taux de Cholestérol total et de la fraction HDL cholestérol.

- Les modèles de prédiction du RCV doivent être adaptés, avec une multiplication du risque par 1,5 si cela n'est pas déjà inclus dans le modèle.
- La recherche de plaques d'athérosclérose asymptomatiques par échodoppler peut être prise en considération dans l'évaluation du RCV au cours de la PR.
- Les mesures hygiéno-diététiques incluant une alimentation saine, l'activité physique et l'arrêt du tabac doivent être préconisées.
- La prise en charge CV doit répondre aux standards de prise en charge de tous les FDR CV. Les traitements anti-hypertenseurs et les statines peuvent être prescrits de la même manière que pour la population générale.
- La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être prudente, en particulier chez les patients ayant un antécédent de MCV documentée ou en présence de FDR CV.
- Corticoïdes : lors des traitements prolongés, la corticothérapie doit être réduite à la dose minimale efficace, voire être arrêtée en cas de rémission ou de faible activité de la maladie. Les motifs du maintien de la corticothérapie doivent être régulièrement évalués.

6. Implication des traitements dans le RCV au cours de la PR

6.1. AINS

Les AINS sont largement utilisés en rhumatologie pour traiter les poussées articulaires, notamment au cours de la PR. Ils exercent des effets anti-inflammatoires et antalgiques en inhibant la cyclo-oxygénase (Cox) qui transforme l'acide arachidonique en prostaglandines. Les AINS classiques inhibent à la fois l'isoforme Cox-1 dite constitutive et l'isoforme Cox-2 induite par une agression tissulaire. Les Coxibs, sont des AINS sélectifs, et inhibent spécifiquement la Cox2 [57,58]. Ils sont utilisés comme traitement symptomatique, et sont sans effet structural au cours de la PR.

De nombreuses études ont étudié l'impact des AINS sur le risque d'ECV, notamment chez les patients atteints de PR [59]. Cet intérêt particulier a entre autres été suscité par le rofécoxib, incriminé dans l'augmentation de survenue d'IDM et de mortalité lors de son utilisation dans des essais cliniques, puis à son retrait du marché en 2004 [60]. Dans une étude publiée en 2017, l'utilisation des AINS a été définie

selon le caractère récent, la dose journalière, et la durée d'utilisation, de même que les différentes molécules de cette même classe [61]. Le diclofénac était associé à une augmentation significative du risque d'IDM quelle que soit la dose ou la durée d'utilisation. Il en était de même pour l'ibuprofène ainsi que pour le naproxène, dont le risque était également plus élevé lors d'une utilisation à fortes doses pendant 8 à 30 jours. Concernant les Coxibs, il était également objectivé une augmentation significative du RCV lors de l'utilisation récente ou actuelle courte de célécoxib, à fortes doses mais aussi en usage prolongé quelle que soit la posologie considérée [61].

Il n'existe pas de différence sur le risque d'ECV associé entre les AINS classiques et les Coxibs au cours de la PR. Ceci a été confirmé lors d'un essai clinique ayant inclus environ 24 000 patients et qui a conclu à la non infériorité du célécoxib comparativement à l'ibuprofène et au naproxène sur le risque d'ECV, notamment au cours de la PR [62,63].

La mortalité toute cause confondue semble cependant réduite lors de l'utilisation du célécoxib comparativement à l'ibuprofène (HR= 0,23 ; IC 95% : 0,07-0,82) ou du naproxène (HR = 0,15 ; IC 95% : 0,04 – 0,51) cours de la PR [63]. Il faut donc être particulièrement prudent dans l'utilisation de cette classe thérapeutique chez les patients cumulant plusieurs FDR CV. Les facteurs prédictifs de survenue d'un ECV majeur après administration d'AINS sont les antécédents de MCV, l'insuffisance rénale, le tabagisme, le diabète, le sexe masculin et l'hypertension artérielle [64]. La FDA (Food Drug Administration) Américaine a d'ailleurs émis dans ce sens une alerte quant aux précautions d'usage des AINS [65].

6.2. Glucocorticoïdes

L'efficacité des glucocorticoïdes sur les paramètres cliniques et biologiques inflammatoires de la PR est reconnue depuis plus de 70 ans. L'effet spectaculaire lors de leur première utilisation au cours de la PR est rapporté par Philip Hench [66]. Ils agissent sur les récepteurs cytosoliques aux glucocorticoïdes en inhibant la transcription des gènes, avec pour conséquence une réduction de la synthèse de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires de même que les molécules d'adhésion cellulaire [67].

Néanmoins, ils favorisent également le développement d'athérome, et participent en une utilisation au long cours, à l'augmentation du risque

d'ECV [68]. Cette augmentation est estimée à 62% pour les ECV majeurs incluant l'IDM non fatal, l'AVC non fatal et les décès d'origine CV, de 41% pour l'IDM, de 57% pour l'AVC, et de 42% pour l'insuffisance cardiaque [69].

6.3. Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite, appartenant au groupe des traitements synthétiques de la PR dits DMARDs (Disease Modifying Ant-Rheumatic Drugs). Traitement d'ancrage d'autres thérapeutiques, il permet une amélioration de la mobilité et de la qualité de vie des patients, une efficacité biologique objectivée par une amélioration des paramètres inflammatoires biologiques, notamment de la CRP, et une efficacité structurale, surtout aux stades précoces de la maladie en empêchant/ ralentissant la survenue de destructions articulaires [70,71]. Contrairement aux deux classes thérapeutiques précédentes, il est associé à une réduction du risque relatif (RRR) d'ECV de 28%, (RRR = 0,72 ; IC 95% : 0,57-0,91) et de 19% pour l'IDM (RRR = 0,81 ; IC 95% : 0,68-0,96) [69]. Comparativement aux patients n'ayant jamais été traité par MTX, la réduction de la mortalité est de 60%, de 70% en ce qui concerne la mortalité CV isolément [71].

Son utilisation est associée sur le plan lipidique à une augmentation significative des taux de HDL-c, CT, et LDL-c, ainsi qu'une réduction significative des taux de lipoprotéine (a) (Lp(a)), un facteur reconnu pour son athérogénicité [46].

6.4. Hydroxychloroquine

L'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de la PR permet d'obtenir des effets cliniques et biologiques intéressants, sans effet structural net sur la progression des lésions radiologiques. Elle trouve également pour avantage une réduction du risque incident de survenue d'ECV lors de son utilisation au cours de la PR [72]. Une autre étude basée sur un score de propension réalisée sur une cohorte de 1104 patients atteints de PR de diagnostic récent, suivie entre 2001 et 2010 et chez qui ont été distingués 173 utilisateurs d'HCQ vs 173 non utilisateurs (avec comme caractéristiques similaires l'âge, le sexe, et les comorbidités, l'utilisation de statines, de glucocorticoïdes, de MTX, d'agents biologiques et d'AINS) avec un suivi médian de 7,4 ans conclut également à une réduction de l'incidence de maladie coronaire de l'ordre de 68% (HR = 0,32 ; IC 95% : 0,18-0,56, p<0,01) [73].

6.5. Autres traitements

La sulfasalazine aurait un effet cardioprotecteur en inhibant la fonction agrégante plaquettaire et entraînerait une augmentation du taux de HDL-c [46,74].

a. Traitements anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor)

Ils ont révolutionné la prise en charge de la maladie par le contrôle rapide de l'activité inflammatoire de la maladie. Ils ont également des effets sur le plan cardio-vasculaire car sont associés à une réduction du risque d'ECV majeurs avec un OR estimé à 0,70 (IC 95 % : 0,30–0,57), d'IDM avec un OR à 0,59 (IC 95% : 0,36–0,97), et d'AVC avec un OR à 0,57 (IC 95% : 0,35–0,92).

Cette réduction du risque augmente avec la durée du traitement. Ces effets bénéfiques ne sont constatés au cours de la PR récente que lorsque cette dernière est contrôlée, confirmant ainsi le rôle central du processus inflammatoire, jouant le rôle d'« accélérateur » de l'athérogenèse [75].

Une réduction modeste du risque d'ECV de l'ordre de 15% ($p = 0,006$) semble être associée à l'utilisation des anti-TNF α comparativement aux patients qui ont arrêté le traitement ou qui sont naïfs à ces traitements ou tout autre traitement biologique. C'est ce que conclut cette étude prospective Australienne menée entre 2001 et 2015 sur 4140 patients atteints de PR, résultats corroborés par d'autres études [76].

Il est par contre noté une légère augmentation du risque d'AVC (OR=1,17 (95% CI 1,01-1,36)) ainsi que retrouvée pour les traitements DMARD synthétiques, tels que le MTX ou le léflunomide [77]. Sur le plan lipidique, les anti-TNF entraînent une augmentation des taux d'HDL-c, du CT, de l'apo-B, et une réduction du taux des Lp(a) [78].

Il est également admis que la baisse du RCV observée avec les anti-TNF α est en partie expliquée par le contrôle des paramètres inflammatoires de la maladie, la baisse étant plus importante chez les patients dont la maladie est la mieux contrôlée [79].

b. Inhibiteurs de Janus Kinase

Les Janus kinase appartiennent à la famille des tyrosines kinases. Elles interviennent dans la régulation de voies de signalisation cytokiniques, dont certaines sont impliquées dans la pathogénie de la PR [80]. Les inhibiteurs de Janus kinase constituent une nouvelle classe thérapeutique utilisée

au cours de la PR dans des indications précises. Le tofacitinib semble neutre sur le plan CV lors de son utilisation au cours des maladies inflammatoires à médiation immunitaire incluant la PR, le psoriasis cutané chronique, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il en est de même pour le baricitinib [81]. Cependant, au cours de la PR, cette méta-analyse objective une réduction du risque relatif d'ECV de 44% lors de l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg 2 fois/jour comparativement à 5 mg 2 fois/jour sur une période de suivi médiane de 24 semaines [82]. Sur le plan lipidique, ces deux molécules entraînent une augmentation du LDL-c, du TC, du HDL-c, des TG et de l'apo(B). Par ailleurs, le baricitinib réduit la Lp(a).

c. Autres biothérapies

Les effets sur le RCV du rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le CD 20, et du tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL6, ne sont pas clairement identifiés. Ils perturbent le métabolisme lipidique en provoquant une élévation du TC et du HDL-c [83]. De façon intéressante, une méta-analyse récente a comparé les effets des différentes classes thérapeutiques, synthétiques et biologiques, utilisées dans le traitement de fond de la PR. Le RCV des patients sous tocilizumab est réduit de 31% alors qu'il est augmenté de 45% chez les patients sous MTX, et multiplié par 2,5 pour les patients sans MTX [77].

Conclusion

Malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières décades, autant en ce qui concerne les traitements spécifiques de la PR que la prise en charge des principaux FDR CV, la PR reste associée à un excès de RCV. Il est donc important pour tout praticien d'intégrer l'évaluation du RCV des patients dans sa pratique courante, et de traiter de manière optimale les FDR CV classiques selon les recommandations factuelles et actuelles d'une part, mais aussi la maladie rhumatismale par un contrôle précoce et soutenu de l'inflammation, permettant la mise en rémission de la maladie, une réduction du processus inflammatoire, processus dont l'implication dans la survenue d'ECV au cours de la PR est aujourd'hui clairement identifiée.

Conflits d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, clinique et diagnostic. *Elsevier Masson EMC, France*, 2015 ; 10 (3), p. 1-16.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. (2006). Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 36:182-88.
3. Slimani S, Ladjouze-Rezig A. (2014). Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 53(3):571-3.
4. Silman AJ, Mac Gregor AJ, Thomson W, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. (1993). Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.*, 32:903-07.
5. Silman AJ, Pearson JE. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 4(Suppl 3):S65-72.
6. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. (2016) Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055):2023-38.
7. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. (2008) Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*, 59(12):1690-7. Epub 2008/11/28.
8. Kitas GD, Gabriel SE. (2011). Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* ,70(1):8-14
9. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. (2005). Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*,52:722-32.
10. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. (2012). Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 71(9):1524-9.
11. Dadoun S, Zeboulon-Kortza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. (2013). Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 80(1):29-33.
12. Filhol E, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J, Hua C, Nutz A, et al. (2017). Decrease in cardiovascular event excess risk in rheumatoid arthritis since 2000: a meta-analysis of controlled studies. *Ann Rheum Dis*, 76:113.
13. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DP, Bruce IN. (2008). The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*,58(4):985-9. Epub 2008/04/03
14. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. (2003). Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 107(9):1303-7.
15. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DPM, Bruce IN. (2008). The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*, 58(4):985-9.
16. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. (2014). Mortality Trends in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res* , 66(9):1296-301.
17. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DP. (2007) . Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*, 66(4):486-92. Epub 2006/11/09.
18. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. (2003). *Ann Rheum Dis*, 62:722-27.

19. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. (2009). Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum*, 61(11):1571-9.
20. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. (2011). The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*, 6:929-34.
21. Boyer J-F, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon J-L, Cinstantin A. (2011). Méta-analyse des facteurs de risque traditionnels cardiovasculaires dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 78(3):245-50.
22. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. (2015). The Impact of Traditional Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10:e0117952.
23. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. (1999). A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*, 42:910-7.
24. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. (2010). Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 69:70-81.
25. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. (2006). Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med*; 119(6):503.e1-9.
26. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. (2014). Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, 16:R61.
27. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. (2018). Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*, 33(4).
28. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. (2008). Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*, 67(1):64-9.
29. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. (2019). *Reumatologia*, 57(1):27-36. Epub 2019/03/13.
30. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Gabriel SE. (2004). Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 50:3450-7.
31. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, et al. (2014). Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology*, 53(2):346-52.
32. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, den Uyl D, Lems WF, Lefeber FP, et al. (2011). Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*, 70:1887-94.
33. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. (2001). C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*, 286(3):327-34.
34. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. (1996). Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med*, 34(15):952-57.
35. Nicolau J, Lequerre T, Bacquet H, Vittecoq O. (2017). Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*, 84(4):411-6.
36. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, Jungner I, Pedersen TR, Walldius G, et al. (2010). Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK

- (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*,69(11):1996-2001.
37. Teiner G, Urowitz MB. (2009). Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum*,38:372-81.
38. Danninger K, Hoppe UC, Pieringer H. (2014). Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? *Int J Rheum Dis*, 17(6):606-11.
39. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. (2004). Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 50(11):3444-9. Epub 2004/11/06.
40. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. (2001). High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*, 44:2737-45.
41. Serelis J, Panagiotakos DB, Mavrommati M, Skopouli FN. (2011) Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study. *J Rheumatol*,38(2):236-41.
42. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Wilson M, Nevill AM, Koutedakis Y, et al. (2009). Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 16(2):188-94.
43. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mouglin F, Wendling D. (2016). Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 83(3):265-70.
44. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. (2018). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 77(1):48-54.
45. Halacoglu J, Shea LA. (2020). Cardiovascular Risk Assessment and Therapeutic Implications in Rheumatoid Arthritis. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.*
46. Hansson GK. (2005) .Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352(16):1685–95.
47. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. (2008). C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 47:1780-4.
48. Graf J, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J. (2009). Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 4(7):e6242.
49. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. (2016). The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* ,75(3):560-5.
50. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. (2016). The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*,75(3):560-5
51. Arts EA, Fransen J, den Broeder AA, Popa CP, van Riel PL. (2015). The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* , 74(6):998-1003.
52. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PL, Popa CD. (2017). Low disease activity ($DAS28 \leq 3.2$) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*, 76(10):1693-99.
53. Scirè CA, Lunt M, Marshall T, Symmons DPM, Verstappen SMM. (2014). Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the

- Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*, 73(9):1677-82.
54. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, Mc Innes IB, Peters MJ, et al. (2017). 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*, 76(1):17-28.
55. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PL, Karpouzas G, Dessein PH, et al. (2017). Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatology (Oxford)*, 56(7):1102-10.
56. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, Harvey P, Gladman D, Pigué V, et al. (2019). Predictive utility of cardiovascular risk prediction algorithms in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *J Rheum*, 46:7.
57. Laine L. (2001). Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*, 120(3):594-606.
58. Guzmán A, Díaz E, Trejo BE, López-Muñoz FJ. A. Guzmán, E. Díaz, B.E. Trejo, F.J. López-Muñoz. (2004). Synthesis of potential anti-inflammatory compounds, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Rev Soc Quím Mex*, 48:230-4.
59. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum*, 50(2):285-8.
60. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. (2004). Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*, 364(9450):2021-9.
61. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E. (2017). Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, 357:j1909.
62. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Lüscher TF, et al. (2009). Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J*, 157:606-12.
63. Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, Wisniewski LM, Borer JS, Graham DY, et al. (2018). Differences in Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With Osteoarthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*, 70(4):537-46.
64. Riaz H, Reed G, Wang Q, Wisniewski L, Wolski K, Lincoff A, et al. (2019). Clinical predictors of cardiovascular outcomes in patients on celecoxib, ibuprofen, and naproxen. *JACC*, 73(9).
65. [www.fda.gov. https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-strengthens-warning-heart-attack-and-stroke-risk-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs](https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-strengthens-warning-heart-attack-and-stroke-risk-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs). consulté 13 mai 2020
66. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. (1949). The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*, 24:181-97.
67. Singh N, Rieder MJ, Tucker MJ. Mechanisms of glucocorticoid-mediated antiinflammatory and immunosuppressive action. (2004). *Paediatr Perinat Drug Ther*, 6:107-15.
68. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. (2020). Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review. *Reumatol Clin*, 16(3):222-8.
69. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. (2015). 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*, 74:480-9.

70. Kremer JM. (1997). Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13.3 years. *Arthritis Rheum*, 40:984-85.
71. hoi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. (2002). Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet*, 359(9313):1173-7.
72. Sharma TS, Chester M, Wasko M, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, et al. (2016). Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *JAHA*, 5(1).
73. Hung Y-M, Wang Y-H, Lin L, Wang PYP, Chiou G-Y, Wei JC-C. (2018). Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patient with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract*: e13095.
74. MacMullan PA, Madigan AM, Paul N, Peace AJ, Alagha A, Nolan KB, et al. (2016). Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*, 35:447-55.
75. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson LT, Askling J. (2016). Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 75:2087-94
76. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. (2018). Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*, 20:171
77. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. (2010). Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 72(4):561-76.
78. Low AS, Symmons DP, Lunt M, Mercer LK, Gale CP, Watson KD, et al. (2017). Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 76(4):654-60.
79. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Consortium; BSfRBRC, Silman AJ, et al. (2007). Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*, 56:2905-12.
80. Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, Tanaka Y. (2016). Recent Progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *BioDrugs*, 30:407-19.
81. Qiu C, Zhao X, She L, Shi Z, Deng Z, Tan L, et al. (2019). Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*, 18:54.
82. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun Y, Zhang Z. (2019). Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 11:1-18.
83. Hsue P, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J, Wu Y, Del Puerto G, et al. (2014). Depletion of Bcells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *JAHA*, 3(5):e001267