MALADIES INFLAMMATOIRES
Quand doit-on se préoccuper du risque vasculaire?

Thrombosis Canada
Thrombose Canada

André Roussin MD, FRCP
CHUM et ICM
Professeur agrégé
Université de Montréal

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

- Risques cardio-vasculaires
  - Maladies rhumatologiques
  - Maladies digestives
- Impact des maladies inflammatoires
  - Sur l'incidence des désordres CV
- Impact des Tx de nouvelle génération
  - Et maîtrise des facteurs de risques CV

← Épidémiologie

← Patho-physio.

← Conduite

Inflammation et risque cardio-vasculaire

Conflits d'intérêts potentiels 2015 – 2017

Pour cette présentation

Comités aviseurs ou aviseur expert:

Aucun

Fonds de recherche:

Aucun

Conférencier:

Aucun

Prévention primaire
Cas clinique d'une arthrite psoriasique

- Patiente de 50 ans, grande sportive, connue pour arthrite psoriasique ne répondant pas au methotrexate, mise sous Etanercept. Pas de stéroides POS
- Traitée aussi pour HTA avec irbesartan 300 mg
- HbA1c 0.5, HDL-C 1.8, LDL-C 3.5
- Inquiète car père fumeur IM 45 ans dcd 70 ans et soeur rectite Crohn ASO périphérique 50 ans dcd 62 ans cancer poumon

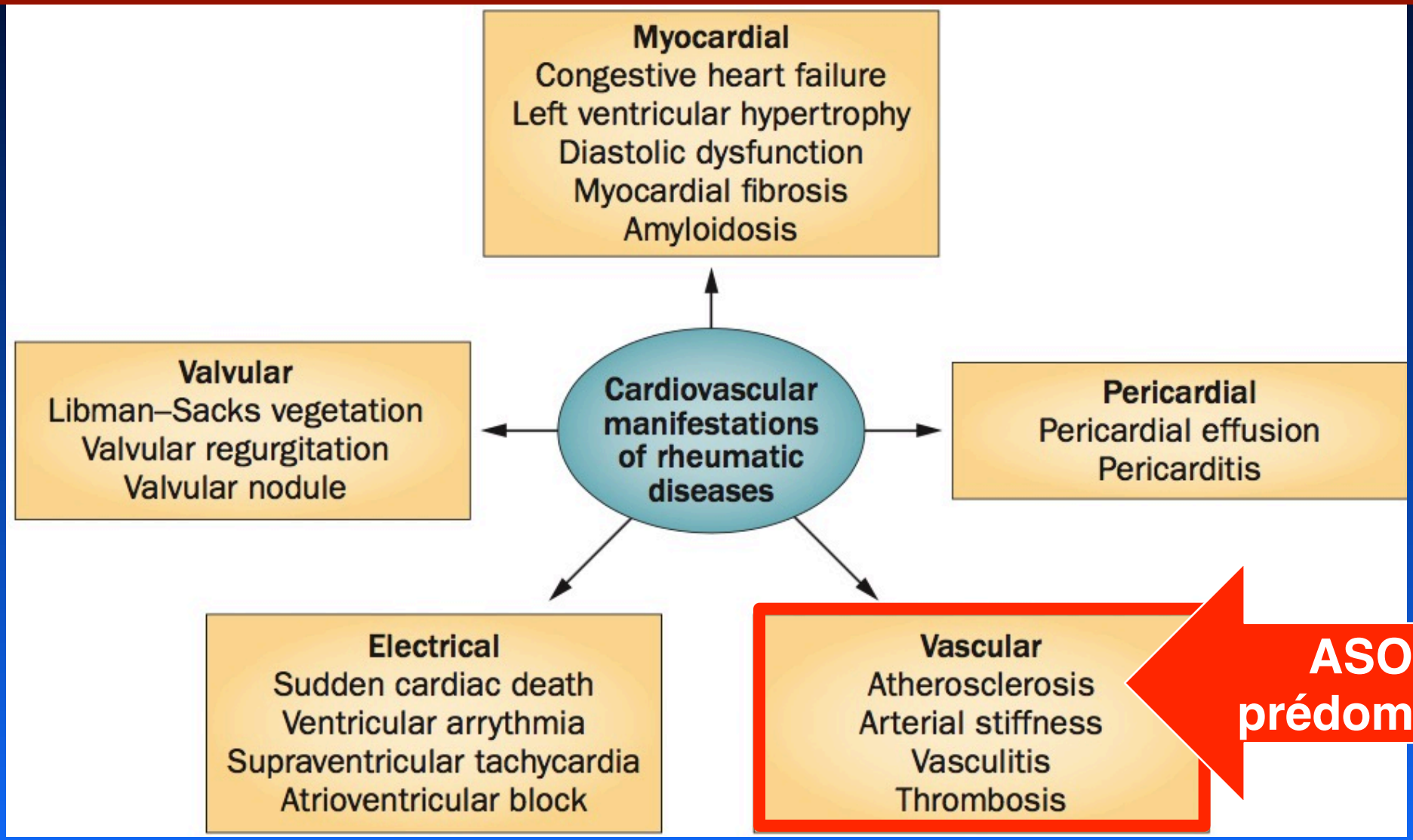
- Est-ce que son risque CV est élevé?
- Que suggérer?

Prévention primaire
Cas clinique d'une colite ulcéreuse

- Patiente de 50 ans, CU, connue pour EP à 25 ans
- Contrôlée avec mesalamine. A cessé l'anticoagulation.
- Aucun facteur de risque CV
- Inquiète car a lu que les maladies inflammatoires augmentent le risque d'infarctus

- Est-ce que son risque CV est élevé?
- Que suggérer?

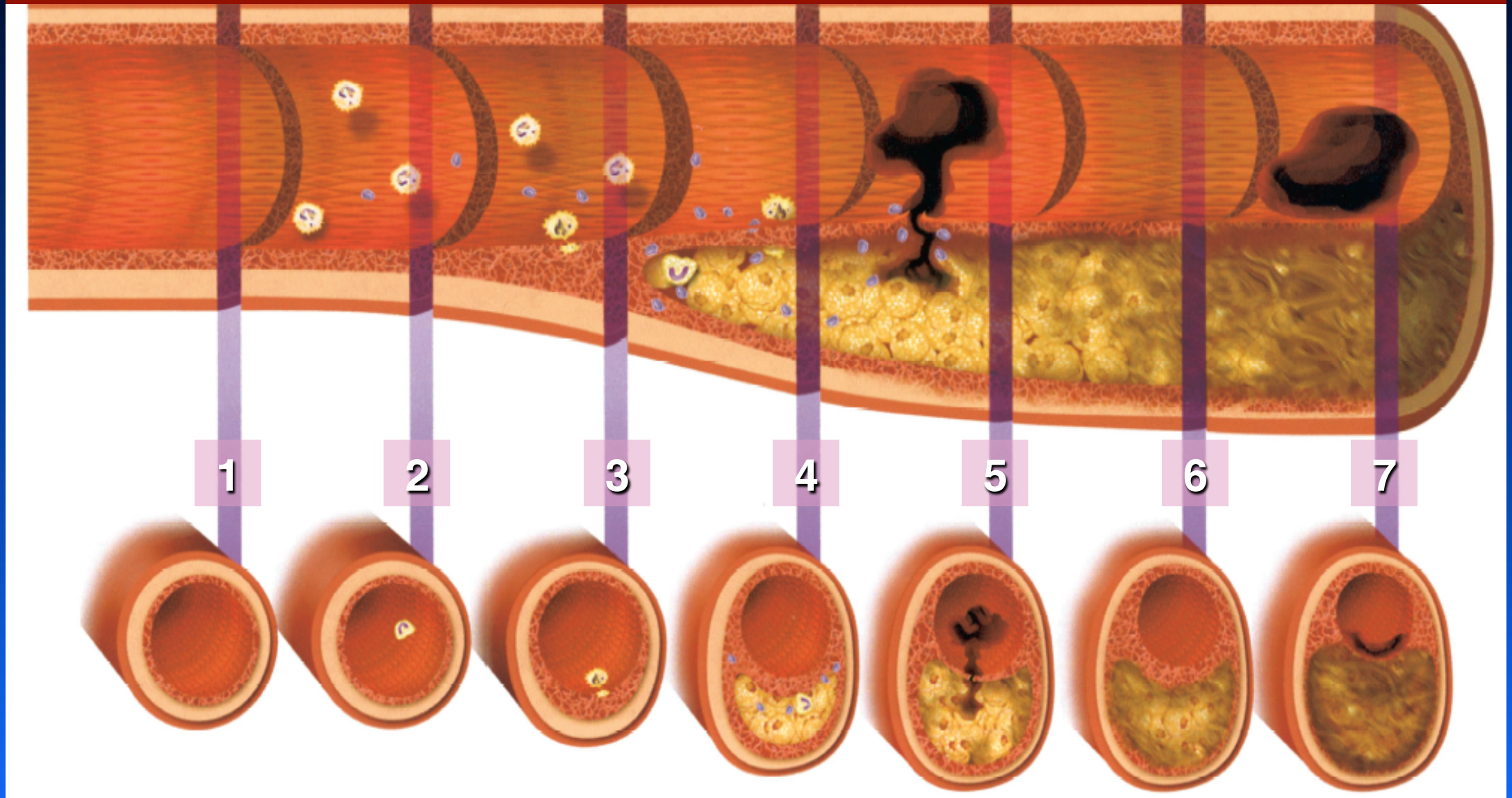
Maladies rhumatologiques
Manifestations cardio-vasculaires multiples



Prasad M et al. Nat. Rev. Cardiol 2015; 12: 168-176

Athérogénèse humaine: pathologie et clinique

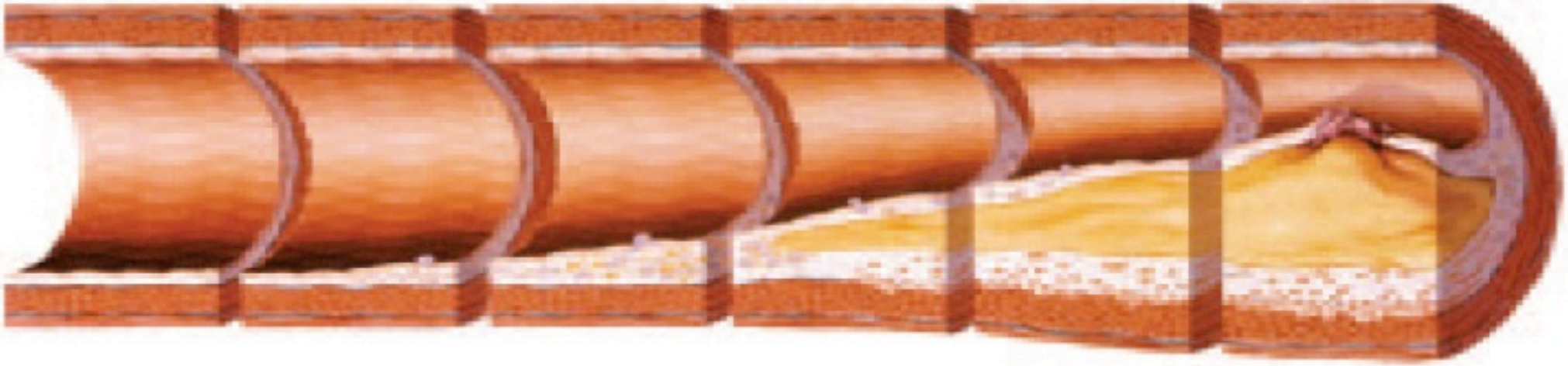
De l'intima-media à la plaque/sténose/rupture/thrombose



Libby P. *Circulation.* 2001;104:365-372

A. Roussin

Marqueurs inflammatoires selon stade ASO



1°& Messenger Inflamm. Cyto/Chemokines		Cellular Adhesion Molecules	Plaque Destabilization		Plaque Rupture
IL-1	IL-6*	sICAM	IL-18*	MPO*	PAPP-A*
TNF-α	IL-18*	sVCAM	oxLDL*	MMPs *	sCD40L*
	MCP-1*	sSelectins	Lp-PLA$_2$*	MCP-1*	
			GPx-1*	PlGF*	

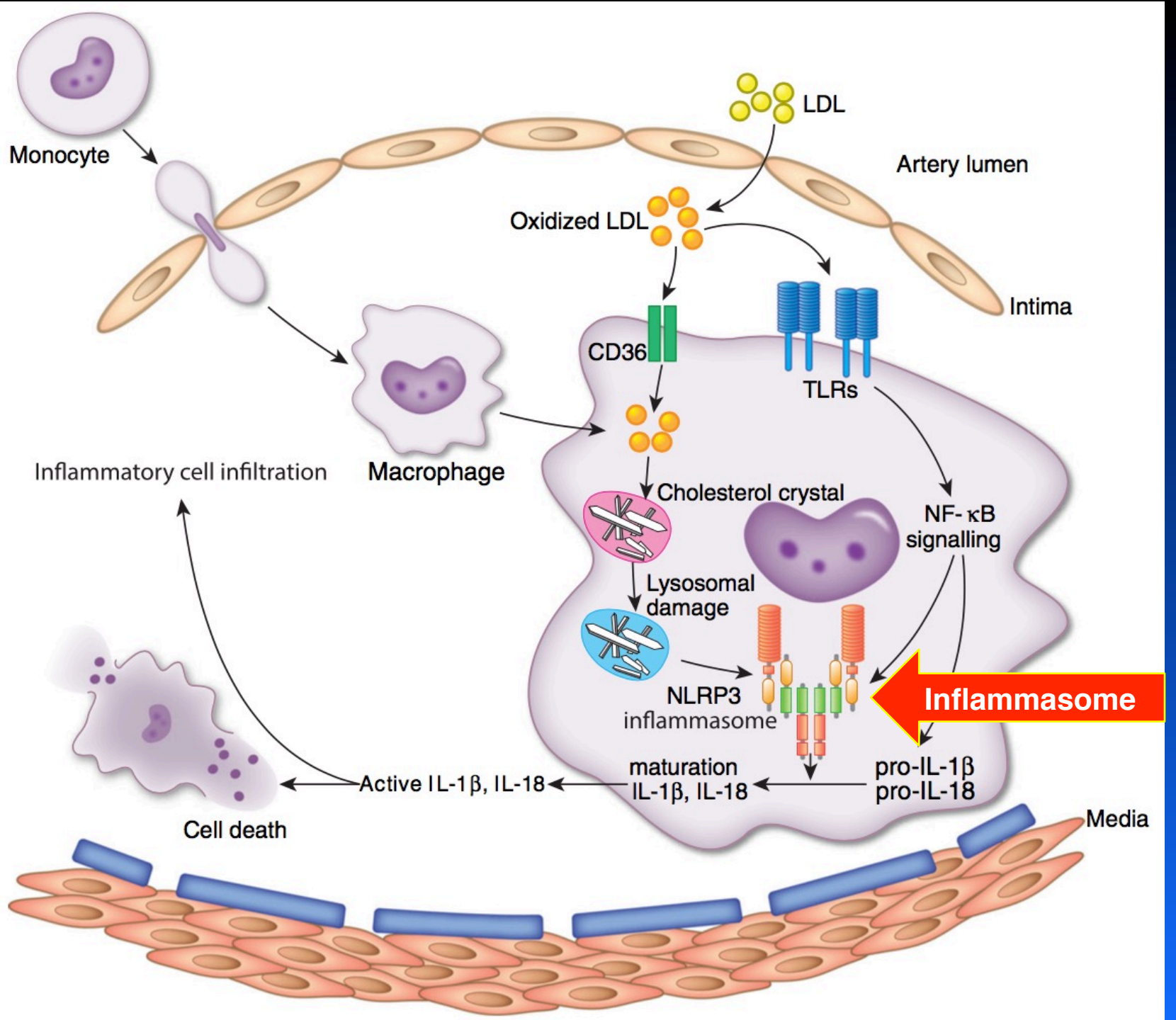
Acute Phase Reactants
CRP*, sPLA$_2$*, SAA, Fibrinogen, WBCC

Koenig W, Khuseyinova N. ATVB 2007; 27: 15-26

A. Roussin

Inflammasome NLRP3 et ASO

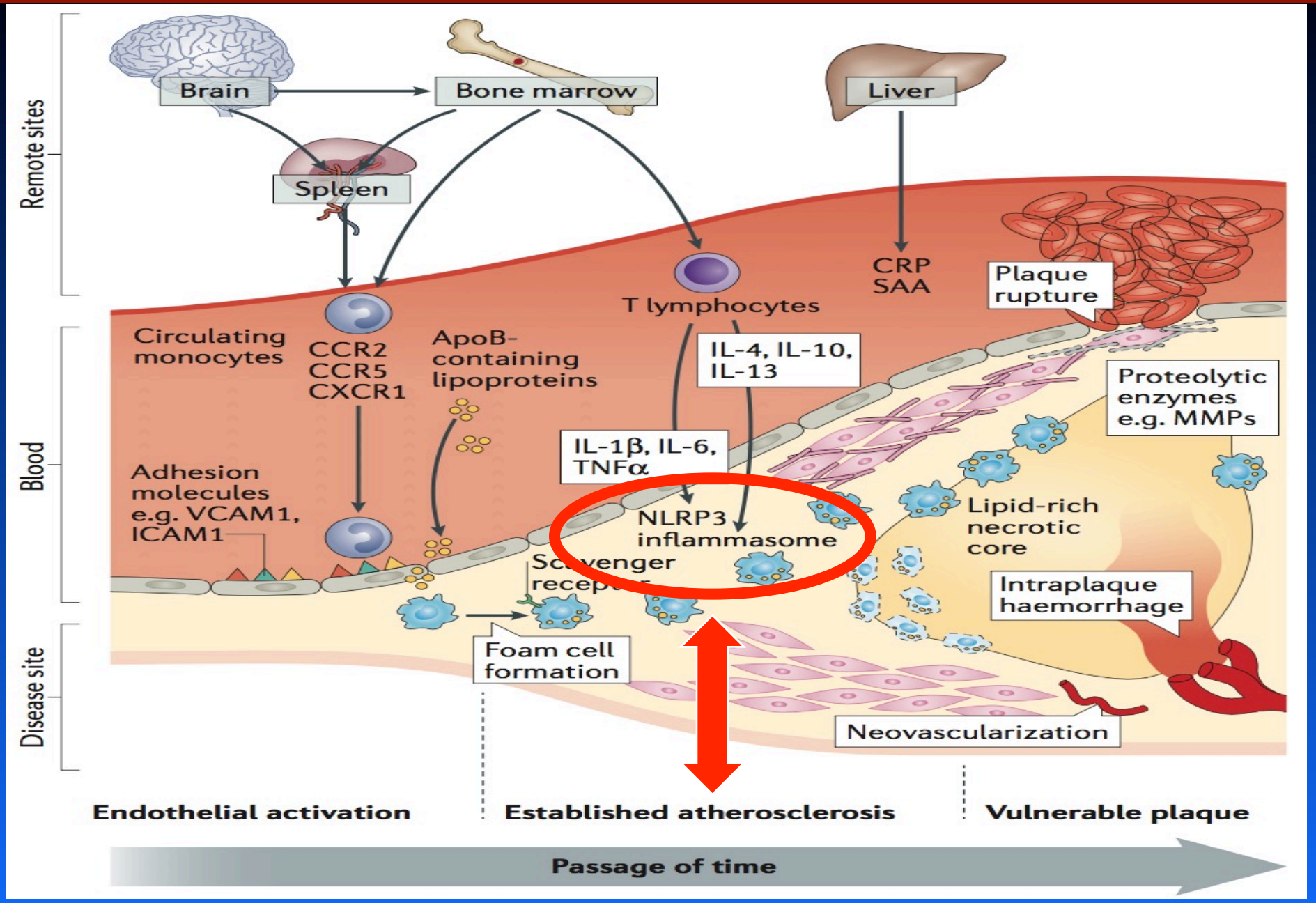
Du LDL-C oxydé ou cristaux de cholestérol à IL-1β et IL-18



Guo H et al. Nature Medecine 2015; 21: 677-87

A. Roussin

Inflammasome selon l'évolution de l'ASO



Ruparelia N et al. Nat. Rev. Cardiol 2017

A. Roussin

Inflammation: schéma ultra simplifié

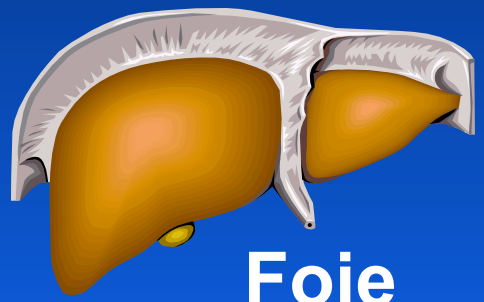
Facteurs de risque pro-inflammatoires

Cytokines primaires pro-inflammatoires (IL-1, TNF-α)

ICAM-1
Sélectines, HSPs, etc.

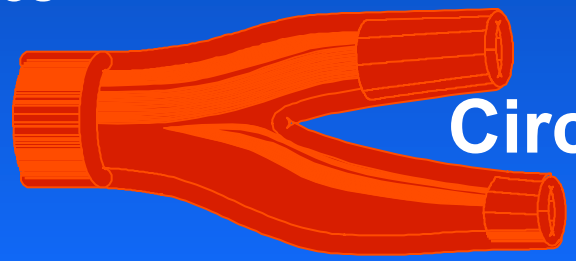
IL-6
Cytokine "Messagère"

CRP
SAA



Foie

Endothélium
et autres cellules



Circulation

Adapté et simplifié de Libby P et al.
Circulation. 1999;100:1148–1150.

Cascade physiopathologique: synopsis

Facteurs déclenchants

Tabac, Diabète, LDL/LDL-ox, HTA, AgII, Stress cisaillement

Facteurs endothéliaux

Facteurs inflammatoires

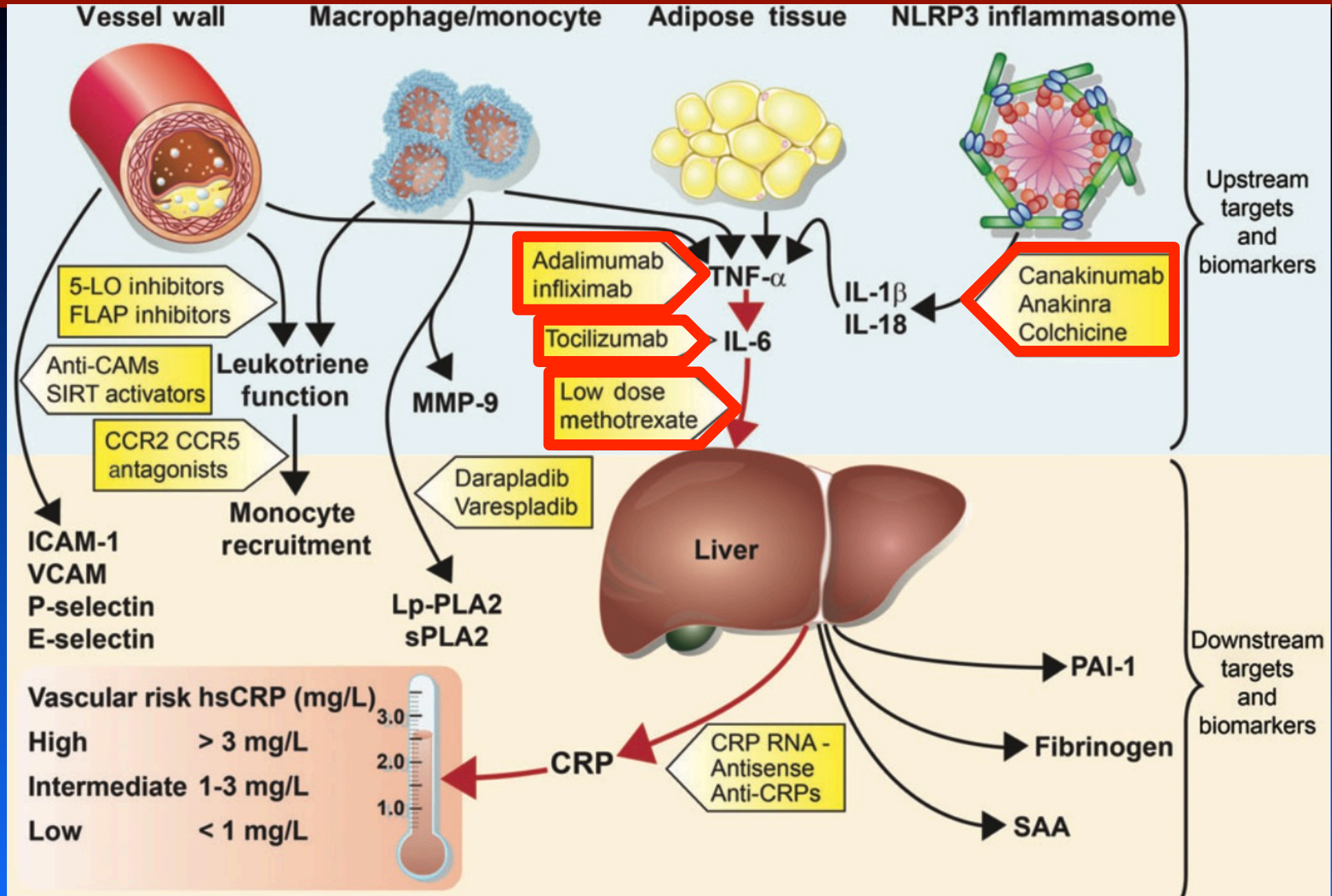
Signalisation intra-inter-cell., actions protéiques/enzymatiques

Facteurs pro-coagulants

TF, PAI-1 / tPA, TxA_2 / Perturbation prostacyclines

A. Roussin

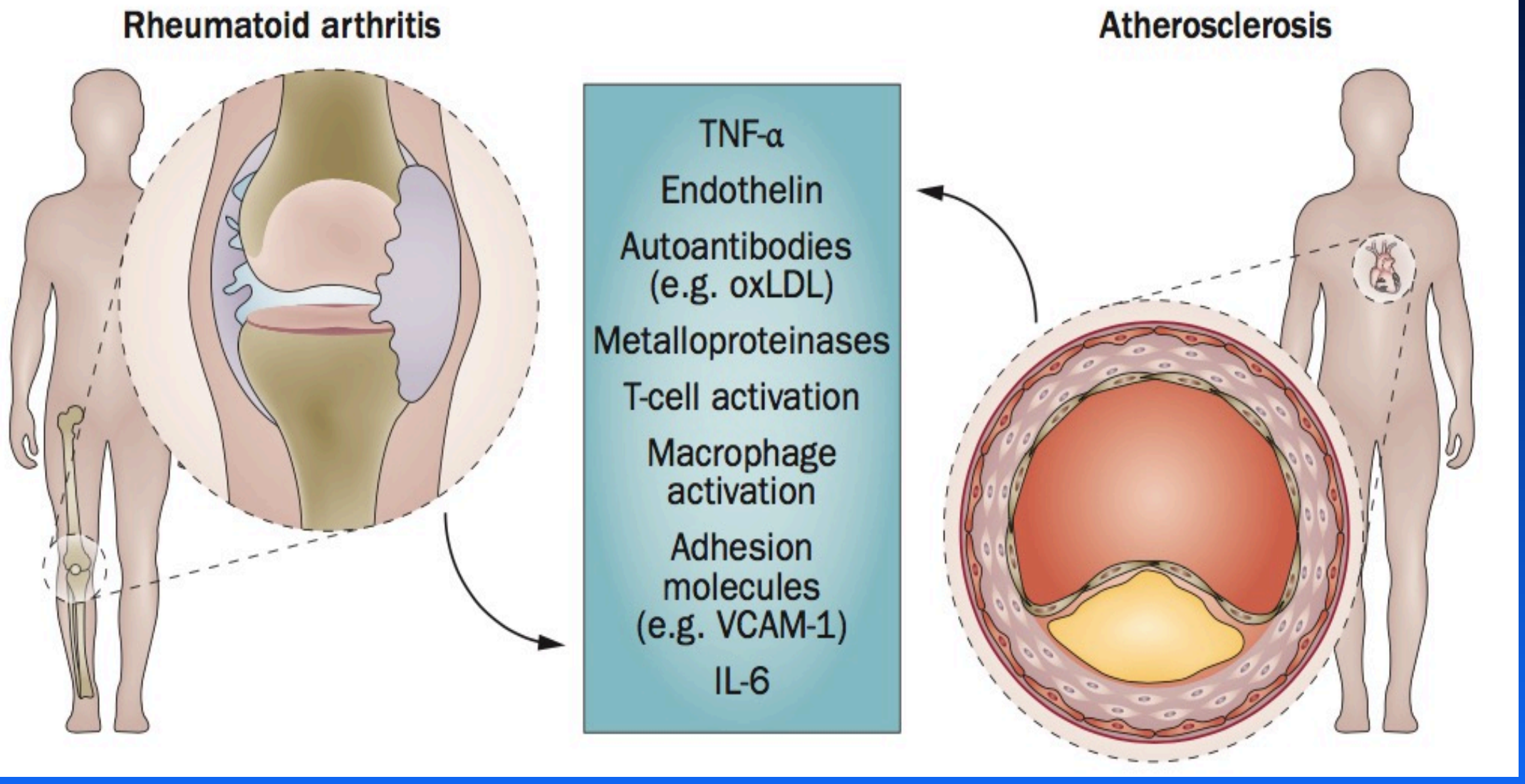
Inflammation: médications et sites d'intervention



Ridker PM Luscher TF. EHJ 2014; 35: 1782-91

A. Roussin

PAR et ASO
Physiopathologie partagée



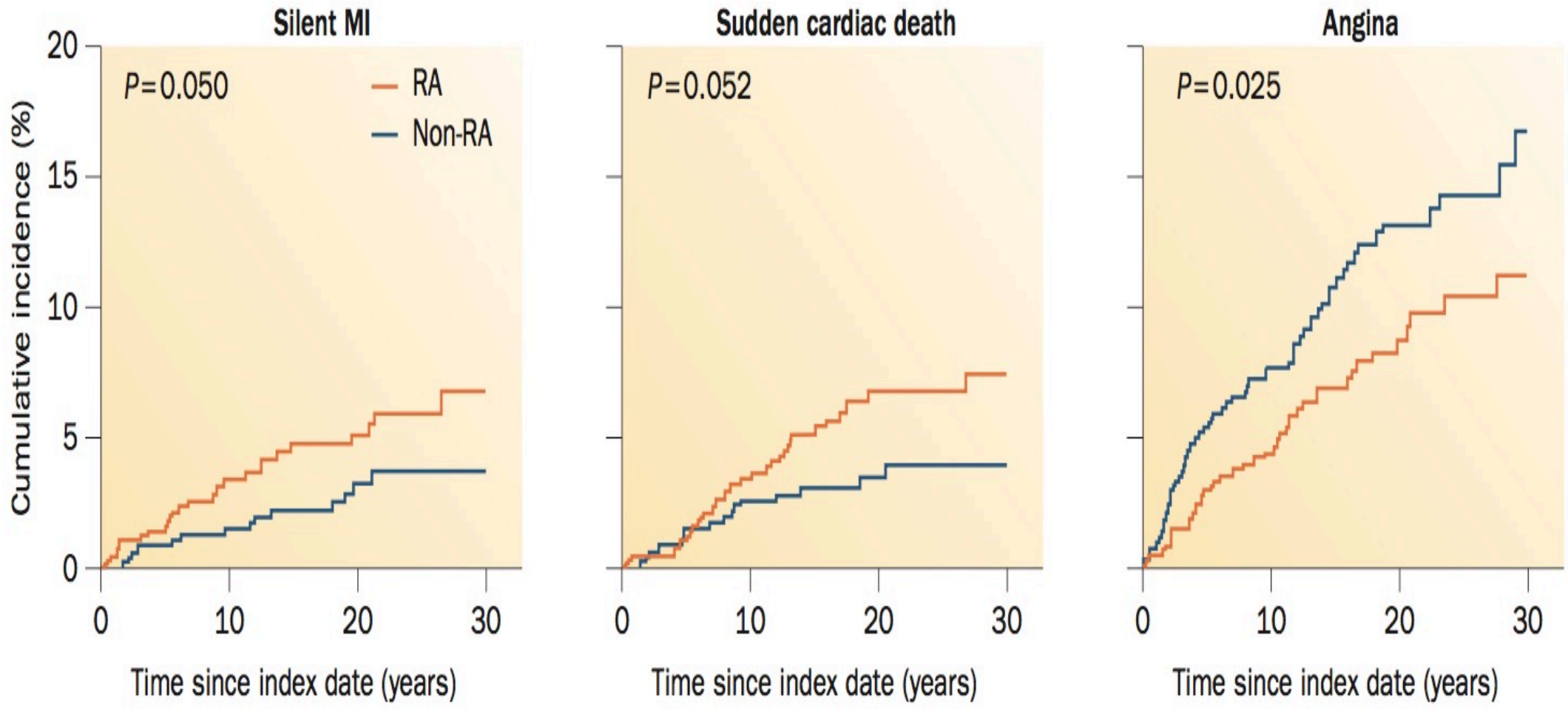
Prasad M et al. Nat. Rev. Cardiol 2015; 12: 168-176

Arthrite rhumatoide
Conséquences cardio-vasculaires

- MCAS: principale cause de mortalité
- Risque IM X 2 (EULAR 2016: RISQUE CV global X 1.5)
- Mortalité après IM plus élevé que sans AR
- Score de Framingham sous-estime le risque CV
- LDL-C ↑ et HDL-C ↓
- **Risque CV semblable au diabète**
- Rôle de l'échographie carotidienne (EULAR 2016) et du score calcique

A. Roussin

PAR et manifestations cardio-vasculaires
Après ajustement pour autres causes de mortalité



Prasad M et al. Nat. Rev. Cardiol 2015; 12: 168-176

A. Roussin

PR, événements cardiovasculaires et médicaments – Lesquels maximiser et lesquels proscrire

RR (95%) CI	Tous CVEs	IDM	Ins.card.	AVC	MACES
Anti-TNF alpha	0.70 (0.54 – 0.90) 16	0.59 (0.36 – 0.97) 6	0.75 (0.49 – 1.15) 7	0.57 (0.35 – 0.92) 6	0.30 (0.15 – 0.57) 4
MTX	0.72 (0.57 – 0.91) 8	0.81 (0.68 – 0.96) 3	0.80 (0.60 – 1.00) 1	0.78 (0.40 – 1.50) 1	0.38 (0.05 – 2.84) 2
AINS (tous)	1.18 (1.01 – 1.38) 8	1.13 (0.93 – 1.37) 3	0.86 (0.71 – 1.03) 1	2.15 (1.19 – 3.87) 2	1.56 (0.82 – 2.97) 2
AINS non-sélectifs	1.08 (0.94 – 1.24) 4				
Célécoxib	1.03 (0.80 – 1.32) 5				
Rofécoxib	1.58 (1.24-2.00) 6				
Glucocorticoïdes	1.47 (1.34 – 1.60) 11	1.41 (1.22 – 1.63) 3	1.42 (1.10 – 1.82) 1	1.57 (1.05 – 2.35) 2	1.62 (1.22 – 2.16) 4

Roubille et al, Ann Rheum Dis. 2015

A. Roussin

Lupus érythémateux disséminé
Conséquences cardio-vasculaires

- Cause importante de morb./mort.
- Jeunes femmes lupiques: risque IM X 2, IC X 4, AVC X 2*
- Mort. cardiaque 1ère cause mort. pour LED chronique
- ASO prématurée indépendante des autres Fct. risque
- Âge, durée maladie et immmunosuppression: ASO
- ANA pourraient contribuer en plus de l'inflammation

*Ward MW. Arthritis & Rheumatism 1999; 42: 338-46

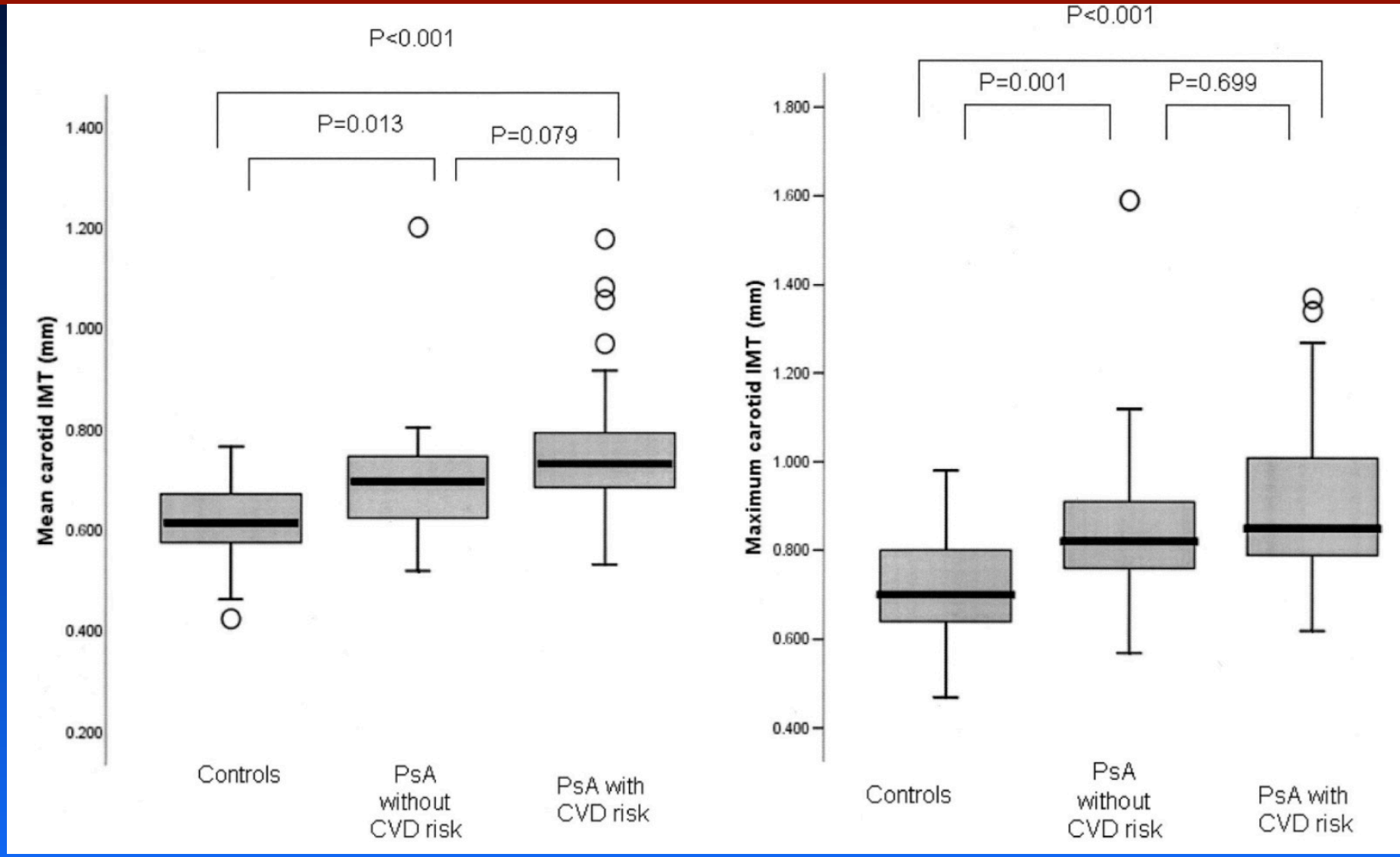
Arthrite psoriasique
Conséquences cardio-vasculaires

- Risque IM X 2.6
- Risque angor X 2
- Intima-media augmentée*
- Le score de Framingham ne reflète pas l'ASO*
- **Facteurs aggravants**: diabète, hyperlipémie (dont TG), surface cutanée élevée et score de sévérité du psoriasis

Gladman DD et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1131-5
*Tam LS et al. Arthritis Care and Research 2008; 59: 1322-31

Arthrite psoriasique

Intima-media sans ou avec facteurs de risque CV



Tam LS et al. Arthritis Care and Research 2008; 59: 1322-31

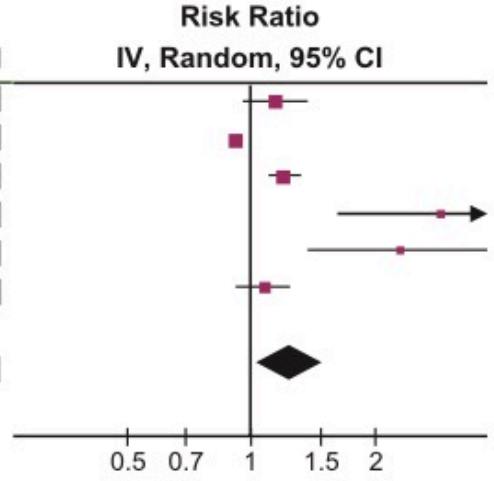
Arthrite psoriasique

Ampleur du risque de MCAS: méta-analyse

Study or Subgroup	Psoriasis Events	Psoriasis Total	Controls Events	Controls Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Brauchli 2009[25]	238	31568	211	32071	18.9%	1.15 [0.95, 1.38]
Gelfand 2006[22]	2431	130976	11194	556995	22.6%	0.92 [0.88, 0.96]
Kaye 2008[23]	596	44164	2459	219784	21.8%	1.21 [1.10, 1.32]
Li 2011[31]	13	1242	346	94766	8.0%	2.87 [1.65, 4.97]
Lin 2011[30]	22	4752	48	23760	9.0%	2.29 [1.38, 3.79]
Wakkee 2010[27]	223	15820	360	27577	19.6%	1.08 [0.91, 1.27]
Total (95% CI)		**228522**		**954953**	**100.0%**	**1.25 [1.03, 1.52]**
Total events	3523		14618			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.04$; $Chi^2 = 57.20$, df = 5 ($P < 0.00001$); $I^2 = 91\%$

Test for overall effect: $Z = 2.26$ ($P = 0.02$)

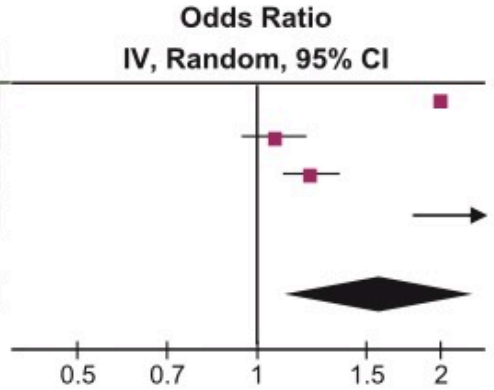


Cohort studies

Study or Subgroup	Psoriasis Events	Psoriasis Total	Controls Events	Controls Total	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
Augustin 2010[34]	4519	33981	93728	1310090	26.5%	1.99 [1.93, 2.06]
Kimball 2008 (IMS)[24]	240	25556	895	101507	25.6%	1.07 [0.92, 1.23]
Kimball 2008 (Market)[24]	323	20614	1060	82456	25.8%	1.22 [1.08, 1.39]
Xiao 2009[26]	215	3092	45	1521	22.1%	2.45 [1.77, 3.40]
Total (95% CI)		**83243**		**1495574**	**100.0%**	**1.57 [1.08, 2.27]**
Total events	5297		95728			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.14$; $Chi^2 = 120.33$, df = 3 ($P < 0.00001$); $I^2 = 98\%$

Test for overall effect: $Z = 2.36$ ($P = 0.02$)



Cross-sectional studies

Horreau C et al. JEADV 2013; 27: 12-29

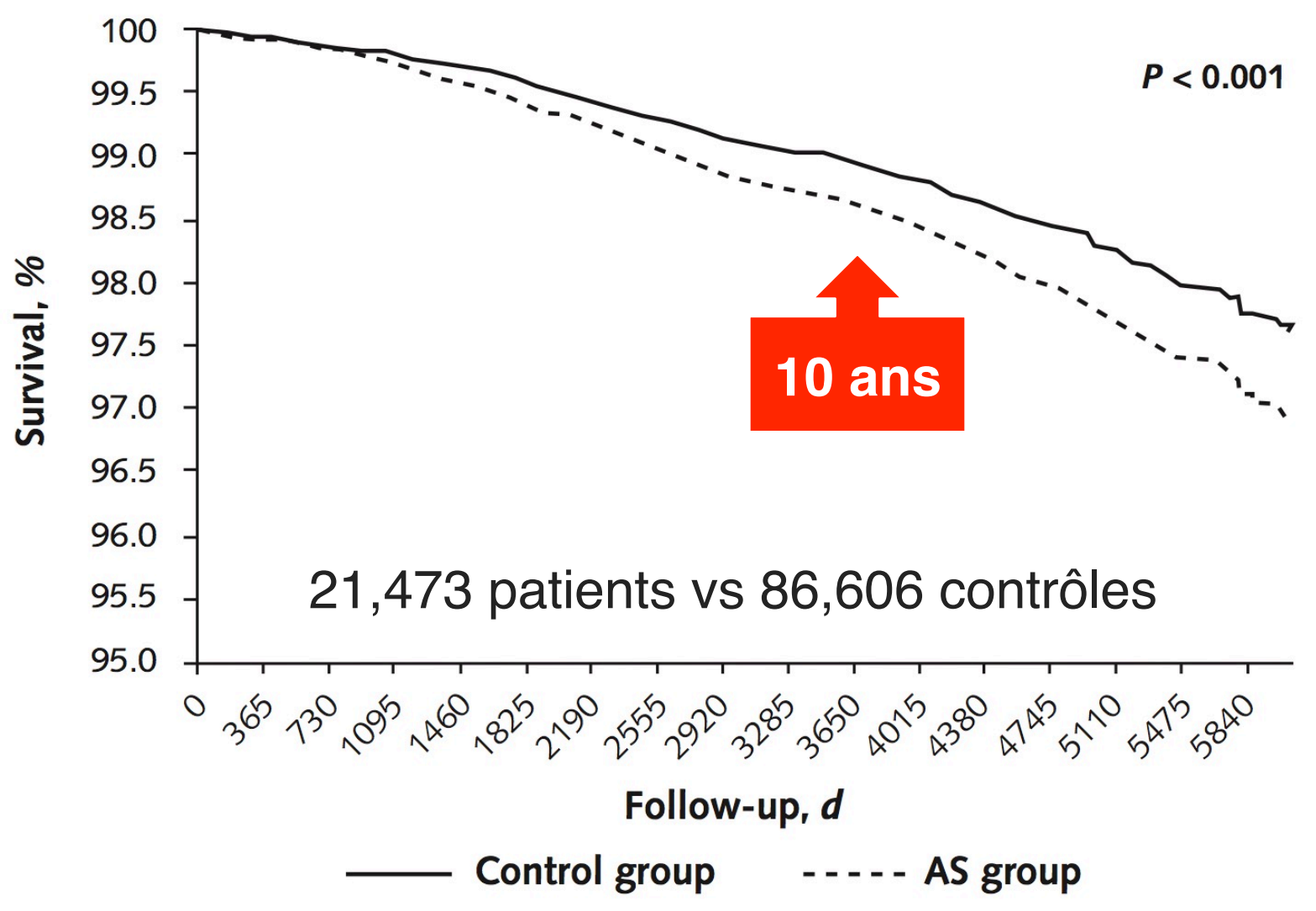
Spondylite ankylosante
Conséquences cardio-vasculaires

- Risque morbidité CV augmenté
- Mortalité vasc. augmentée X 1.4 ♂ mais X 1.2 ♀ ns*
- Combinaison de l'inflammation et d'une prévalence augmentée de facteurs de risque conventionnels
- Certains médicaments peuvent contribuer au risque CV

Mathieu S et al. Joint Bone Spine 2010; 77: 542-5
Vinsonneau U et al. Joint Bone Spine 2008; 75: 18-21
*Haroon NN et al. AIM 2015; 163: 409-16

Spondylite ankylosante

Survie cardio et cérébro-vasculaire



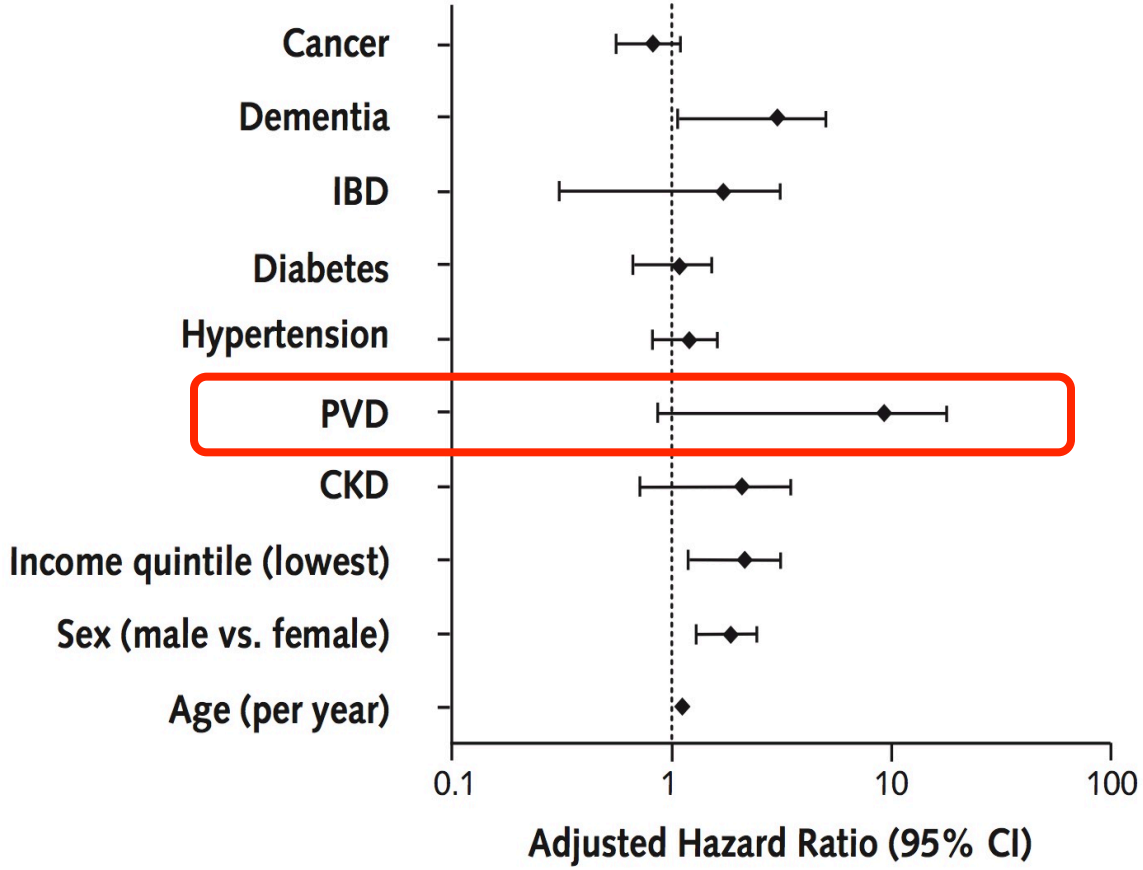
Haroon NN et al. AIM 2015; 163: 409-16

A. Roussin

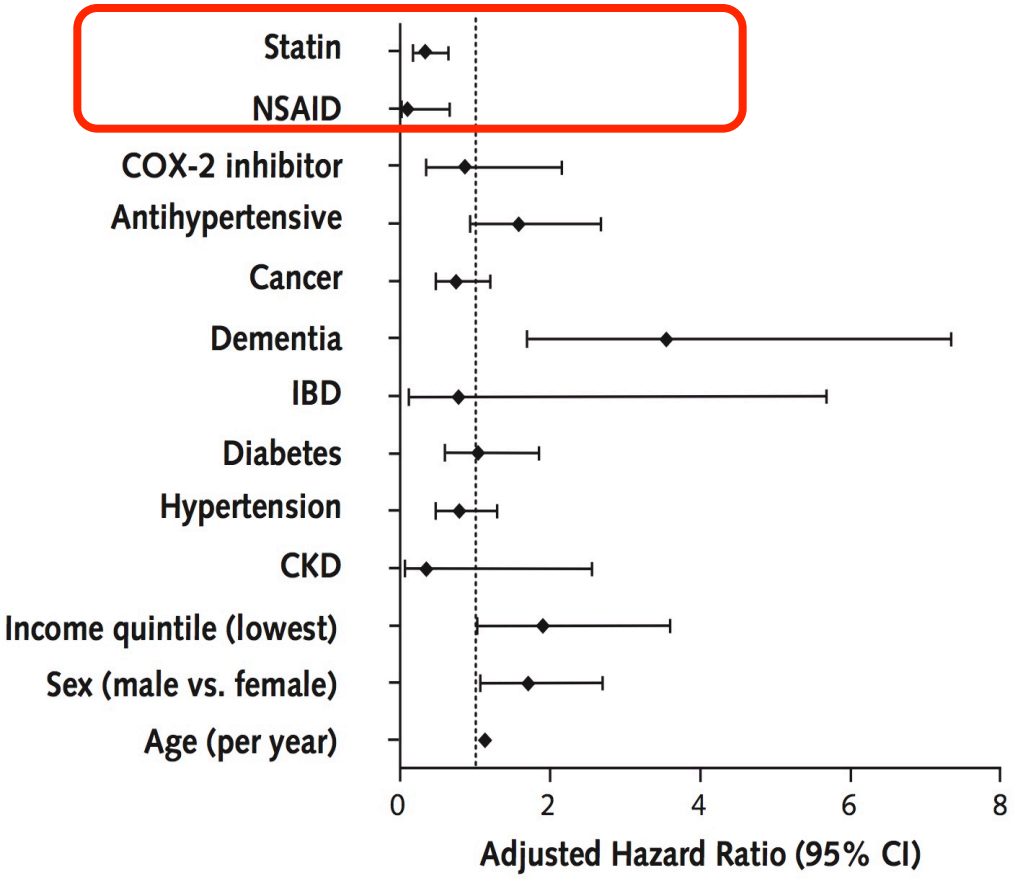
Spondylite ankylosante

Survie vasculaire: ASO périph., statines et AINS

Toute cohorte



Cohorte après 65 ans



Haroon NN et al. AIM 2015; 163: 409-16

A. Roussin

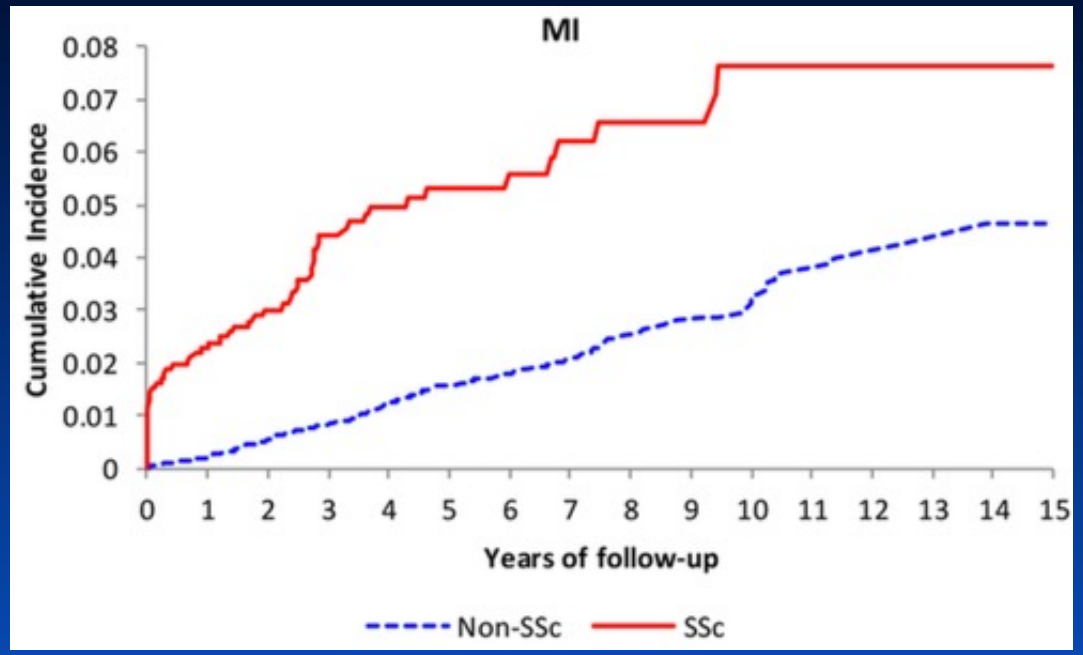
Sclérodermie
Conséquences cardio-vasculaires

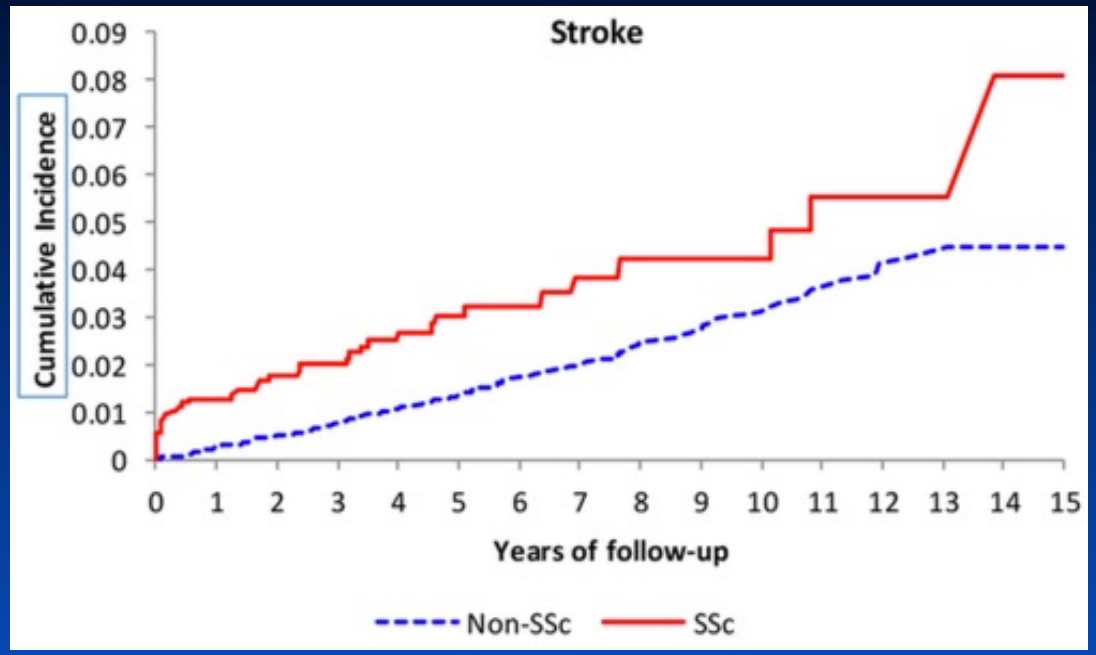
- RR de MCAS 1.8*
- Mécanisme différent: atteint endothélium et diffusion O_2
- Inflammation en résulte: CRP, homocystéine
- Rigidité vasculaire
- Mesures d'évaluation de la fonction endothéliale?

*Ungprasert P et al. Clin Rheum 2014; 33: 1099-1104

Sclérodermie

Conséquences cardio-vasculaires





Time after Diagnosis	MI HR (95% CI)	Stroke HR (95% CI)	CVD HR (95% CI)
<1 y	8.95 (5.43-14.74)	5.25 (2.90-9.53)	6.81 (4.55-10.20)
<2 y	6.20 (4.10-9.38)	4.57 (2.75-7.59)	5.00 (3.55-7.05)
<3 y	6.35 (4.45-9.07)	3.60 (2.26-5.74)	4.61 (3.41-6.22)
<4 y	5.55 (3.98-7.74)	3.21 (2.08-4.95)	4.18 (3.16-5.53)
<5 y	5.20 (3.77-7.18)	3.29 (2.18-4.95)	4.00 (3.05-5.24)

Avina-Zubieta JA et al. Am J Med 2016; 129: 324-32

Syndrome anti-phospholipides
Conséquences cardio-vasculaires

- Risque d'ASO augmenté ne s'expliquant pas par les facteurs de risque traditionnels†
- RR de Plaques carot / fémorales X 4.3 pour APS et LED*
- Intima-media non augmentée !*
- Ac APL directement pro-infammatoires et pro-thrombogéniques
- Interaction possible avec LDL-ox

†Amaya-Amaya J et al. Lupus 2014; 23: 1288-91
*Vlachoyiannopoulos PG et al. Rheumatology 2003; 42: 645-651

Vasculites
Conséquences cardio-vasculaires

- Artérite à cellules géantes, Takayasu, Polyartérite noueuse et Vasculites ANCA: **ASO accélérée**

- Documentation bien moins claire même si l'inflammation vasculaire peut théoriquement agir sur l'ASO

Maladies inflammatoires intestinales
Conséquences cardio-vasculaires

Liens controversés pour ASO (vs clairs pour TEV)

- Les colites inflammatoires ont moins de facteurs de risque traditionnels (ie. Score Framigham plus bas)
- Malgré cela, plus de MCAS ?
- Intima-media augmentée, dysfonction endothéliale et DLP
- Risque non ajusté IM: jusqu'à X 3 ? (selon activité colite*)
- Risque ajusté pour obésité, HTA, diabète et DLP: jusqu'à X 4 ?
  - ➨ Neutrophilie est ici un facteur de risque non traditionnel

Yarur AJ et al. Am J Gastroenterology 2011: 741-7
*Ruisi P et al. J Clin Med Res 2015; 7: 257-61
Dorn SD, Sandler RS. Am J Gastroenterol 2007; 102: 662-7
Andersen NN, Jess T. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 359-65

Maladies inflammatoires intestinales
Conséquences cardio-vasculaires

Meilleure revue sur TEV, ASO, MCAS, AVC, Isch. Intestinale, mortalité CV, facteurs de risque, Tx préventifs dont Inh. TNF-α

WJGP World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology

Online Submissions: http://www.wjgnet.com/esps/
Help Desk: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.359

World J Gastrointest Pathophysiol 2014 August 15; 5(3): 359-365
ISSN 2150-5330 (online)
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

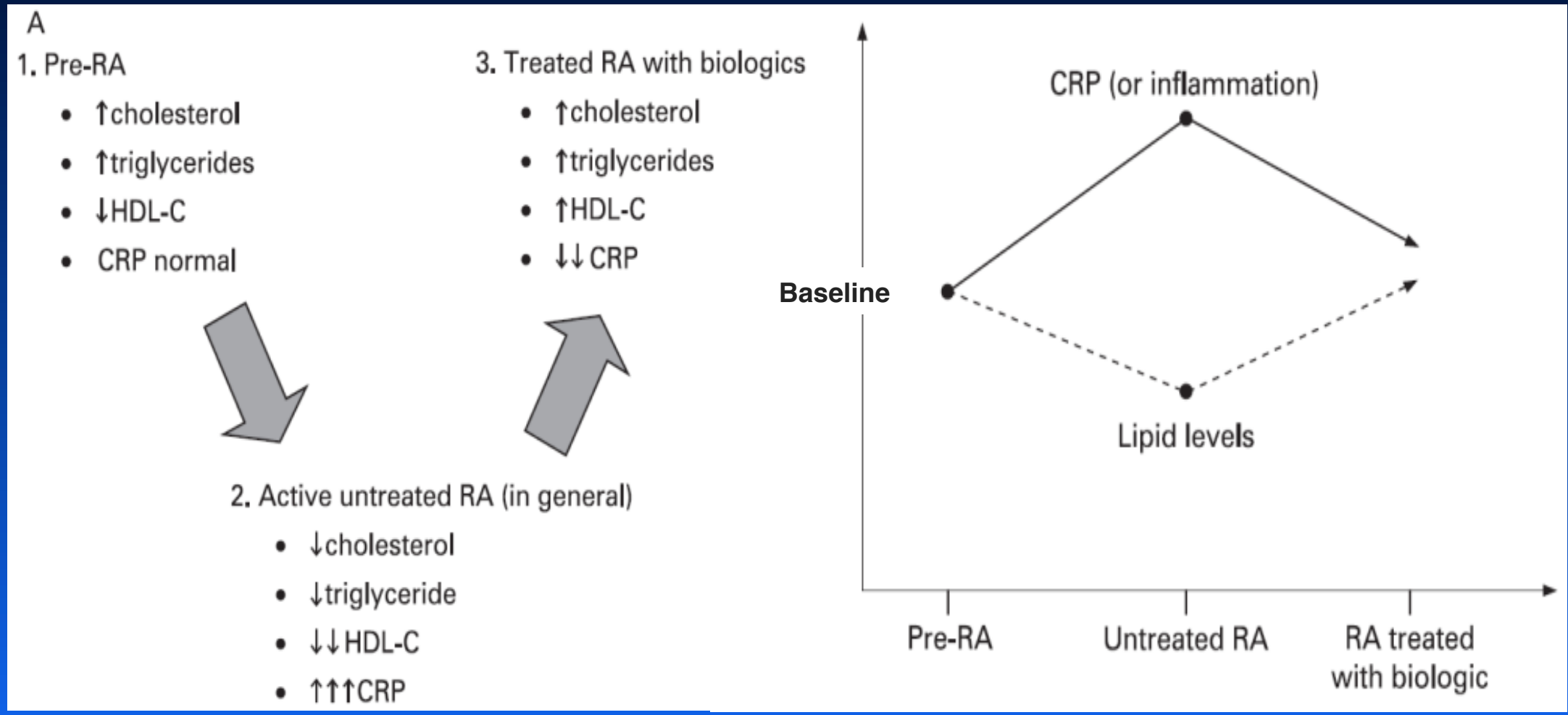
MINIREVIEWS

Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease

Andersen NN, Jess T. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 359-65

PAR et thérapies biologiques

Avant la maladie, pendant puis avec Rx biologique



Choy E, Sattar N. Ann Rheum Dis 2009; 68: 460-9

Evaluation pratique du risque CV en 2017

Éléments à considérer en plus du score CV clinique

- **Marqueurs sub-cliniques**
  - Plaques d'ASO
  - Intima-media carotidienne
  - Score calcique
  - ITH: index tibio-huméral
  - Micro-albuminurie

- **Marqueurs sérologiques**
  - Apo B- Lp(a)
  - hsCRP
  - Sédimentation
  - Insulinemia
  - Homocysteine

A. Roussin

Ultrasonographie carotidienne

Évaluation de l'ASO et stratification du risque CV

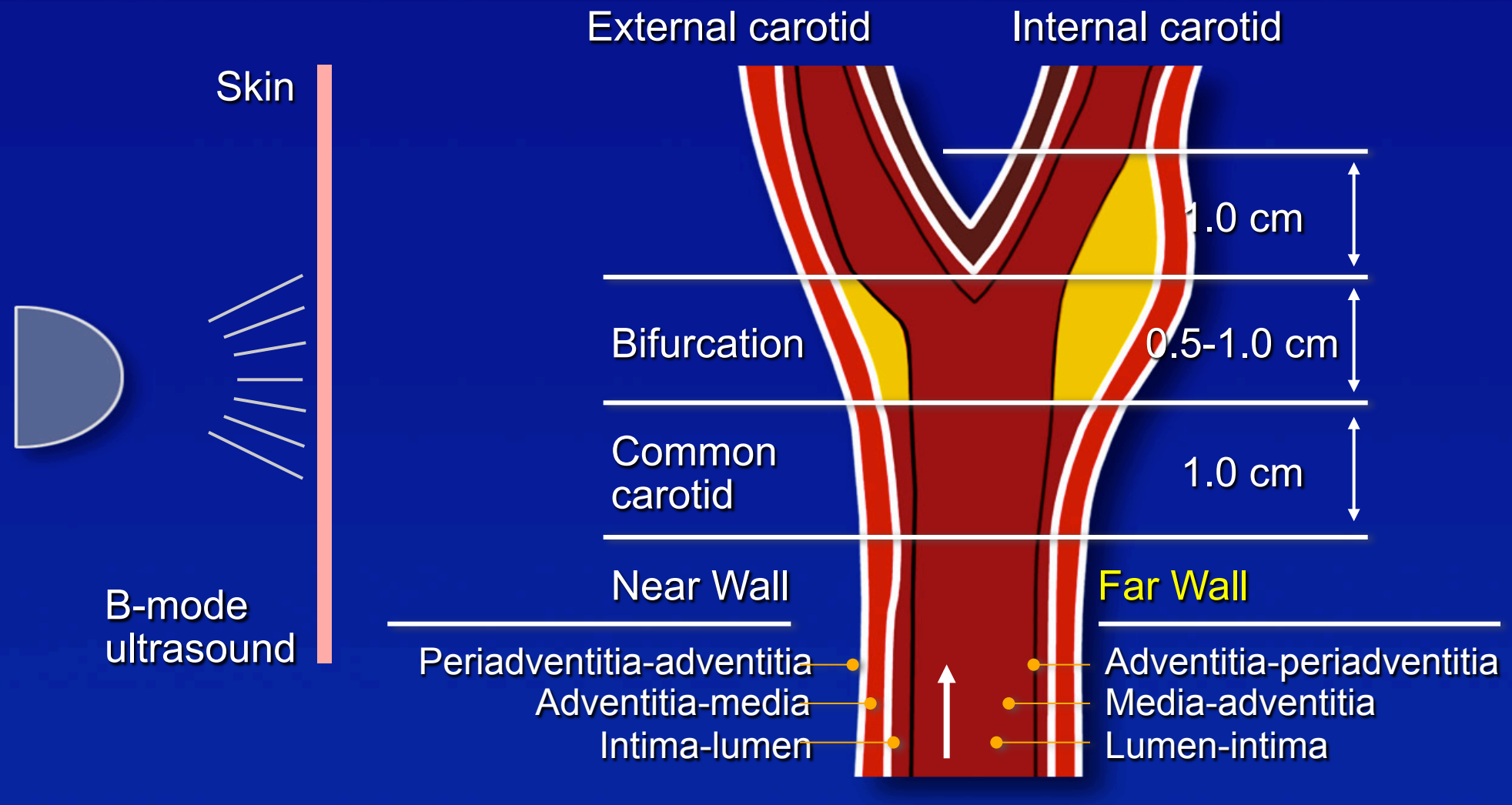
- Épaisseur Intima-Media
  - Intima-media thickness: "IMT"
- Épaisseur de plaque
- Surface de plaque
- Volume de plaque
- Sténose
- Type de plaque:
  - Échogénicité
  - Homogénéité

- Faible coût
- Accessible
- Non-invasive
- Quantitative
- Reproductible
- Mesure l'ASO intimale avant la sténose angiographique

A. Roussin

Échographie carotidienne: endroits étudiés

Méthodologie différente d'une étude à l'autre



Smilde TJ et al. Lancet 2001; 357: 577-581

A. Roussin MD

The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study

Valeur prédictive de l'IMT par strate

Hypertension	2.1
Diabetes	2.5
Current smoking	1.3

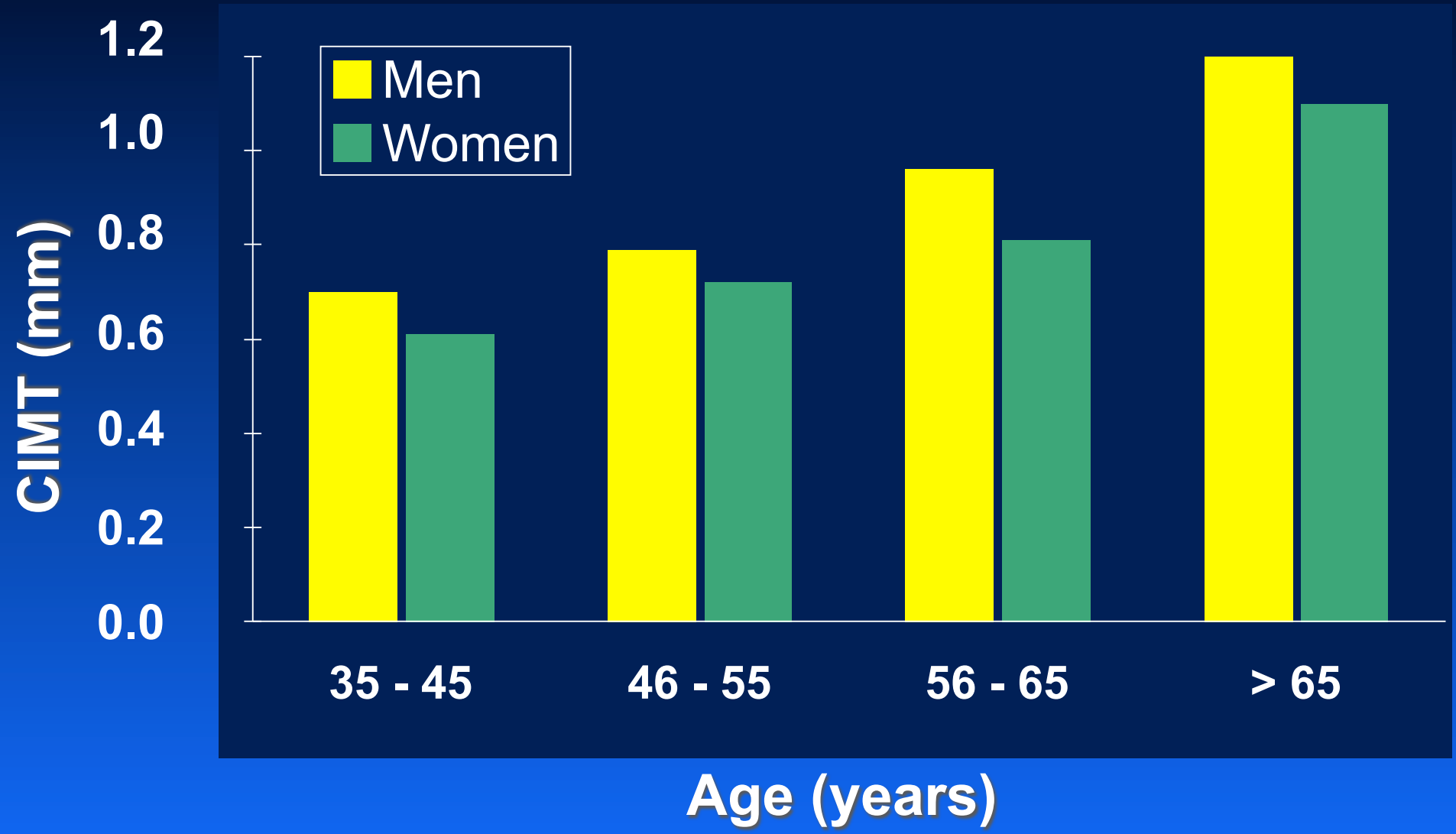
CIMT (mean of CCA-Bulb-ICA)
increased hazard rate ratio (HRR) vs CIMT < 0.6 mm

CIMT	CHD		Stroke	
	Men	Women	Men	Women
> 1.0 mm (Yes/No)	1.20	2.62	1.78	2.02
> 1.0 mm	2.15	7.40	2.59	4.32
0.80 - 0.99 mm	2.44	3.35	2.08	3.14
0.70 - 0.79 mm	1.56	3.56	1.26	1.73
0.60 - 0.69 mm	1.21	2.53	0.79	2.07

Chambless LE & al. Am J Epidemiol 1997. 146:483-494
Chambless LE & al. Am J Epidemiol 2000. 151:478-487

A. Roussin

Valeurs de référence pour Intima-media
(75ème percentile)

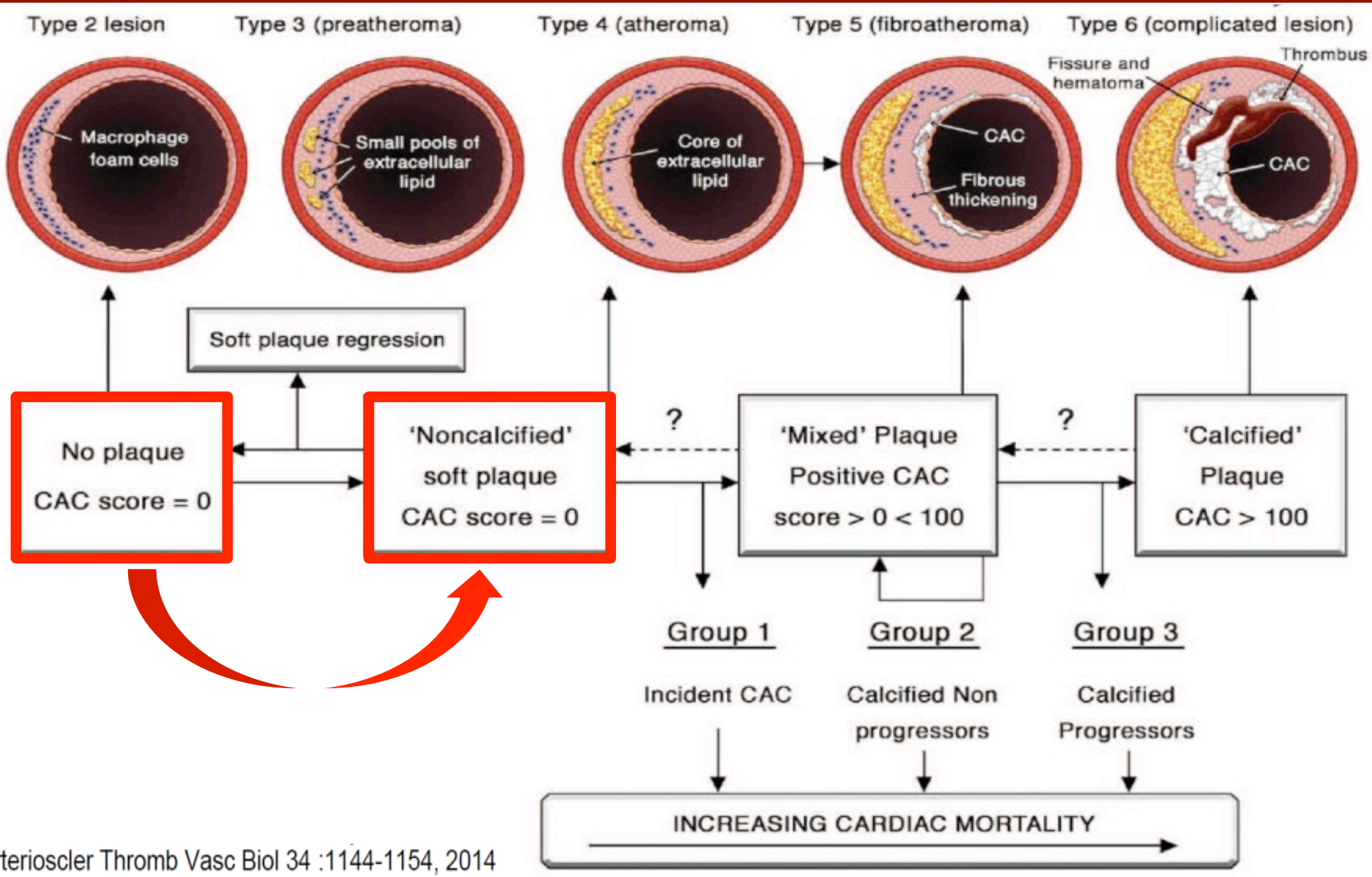


Redberg R & al. JACC Task Force #3. J Am Coll Cardiol 2003. 41:1886-1898

Buithieu J /

A. Roussin

Score calcique: le principe sous-jacent



Arterioscler Thromb Vasc Biol 34 :1144-1154, 2014

A. Roussin

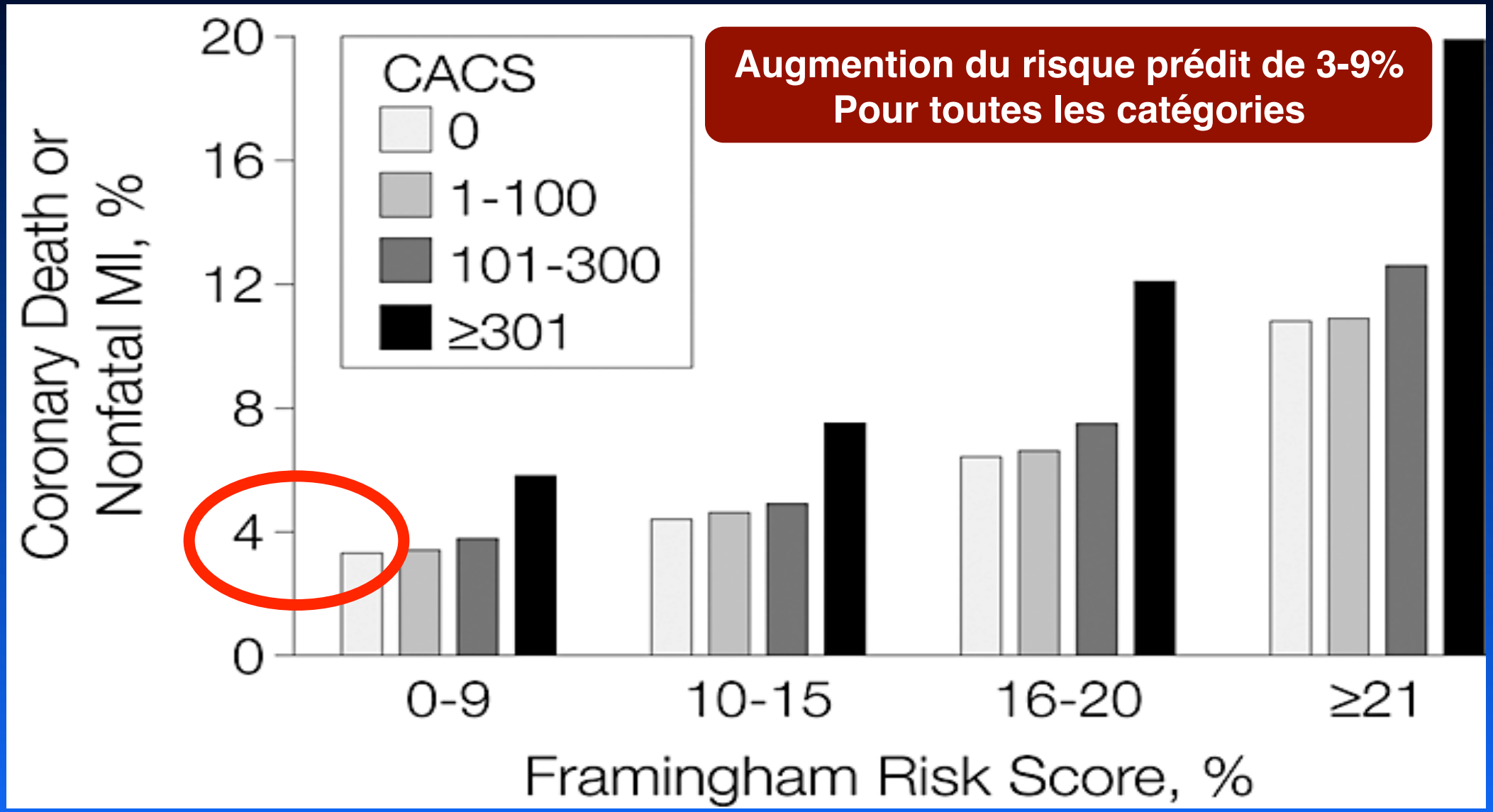
Score calcique
Le score Agatston et le risque CV

Lignes directrices pour interprétation du score calcique			
Score calcique	Fardeau athéromateux	Probabilité maladie coronarienne significative	Évaluation globale risque maladie cardiovasculaire
0	Pas de plaque décelable	Très bas (<5%)	Très faible
1-10	Fardeau minime	Peu probable (<10%)	Faible = 10%
11-100	Fardeau léger	Léger	Modéré 10 à 19%
101-400	Fardeau modéré	Probabilité modérée à élevée de maladie coronarienne non obstructive	Elevé = 20%
>400	Fardeau sévère	Probabilité élevée d'une (ou plus) lésion obstructive	Très élevé > 20%

Sur 5 ans

Hoff et al, JACC 2003; 41: 1008-1012
Rumberger et al, Mayo Clin Proc 1999; 74: 243-252
McPherson et al, Can J Cardiol 2006; 22: 913-927

Score calcique et évènements cardiaques
Valeur additive au score de Framingham

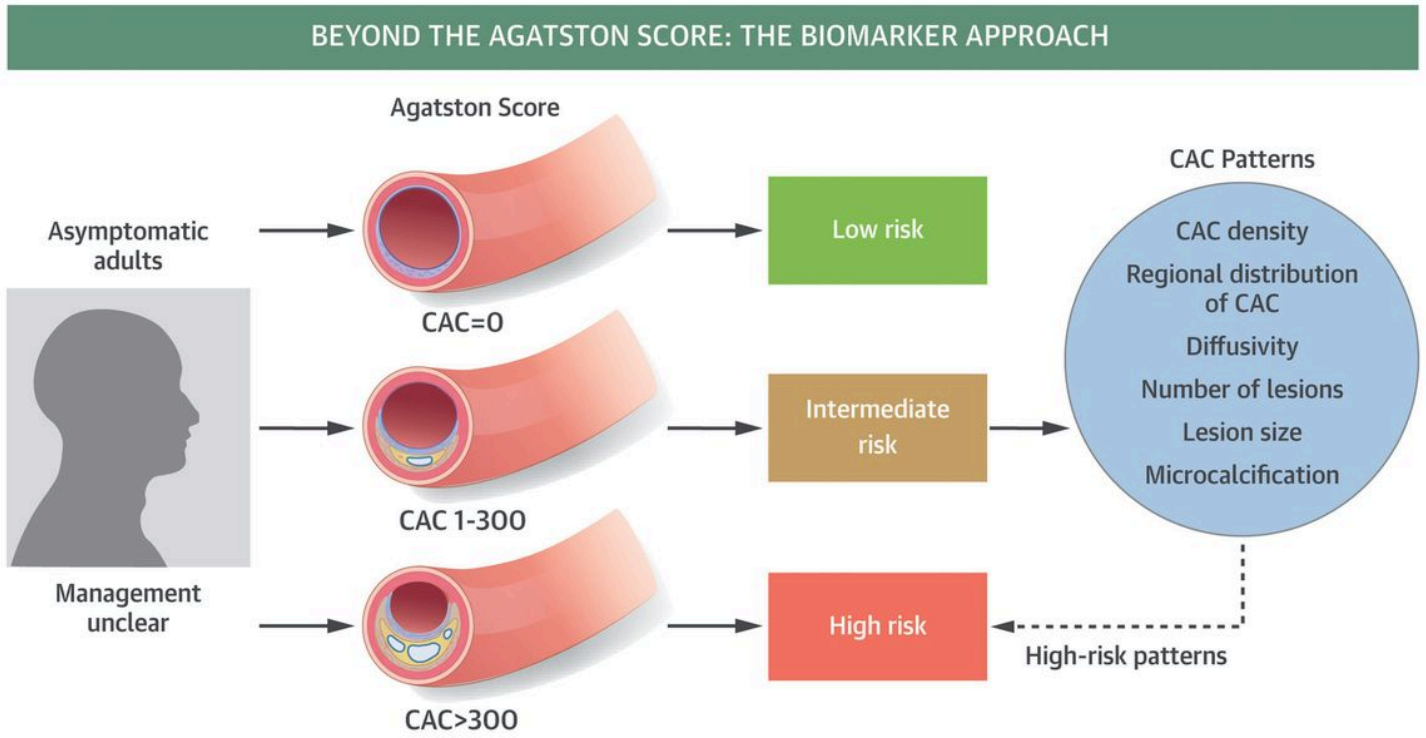


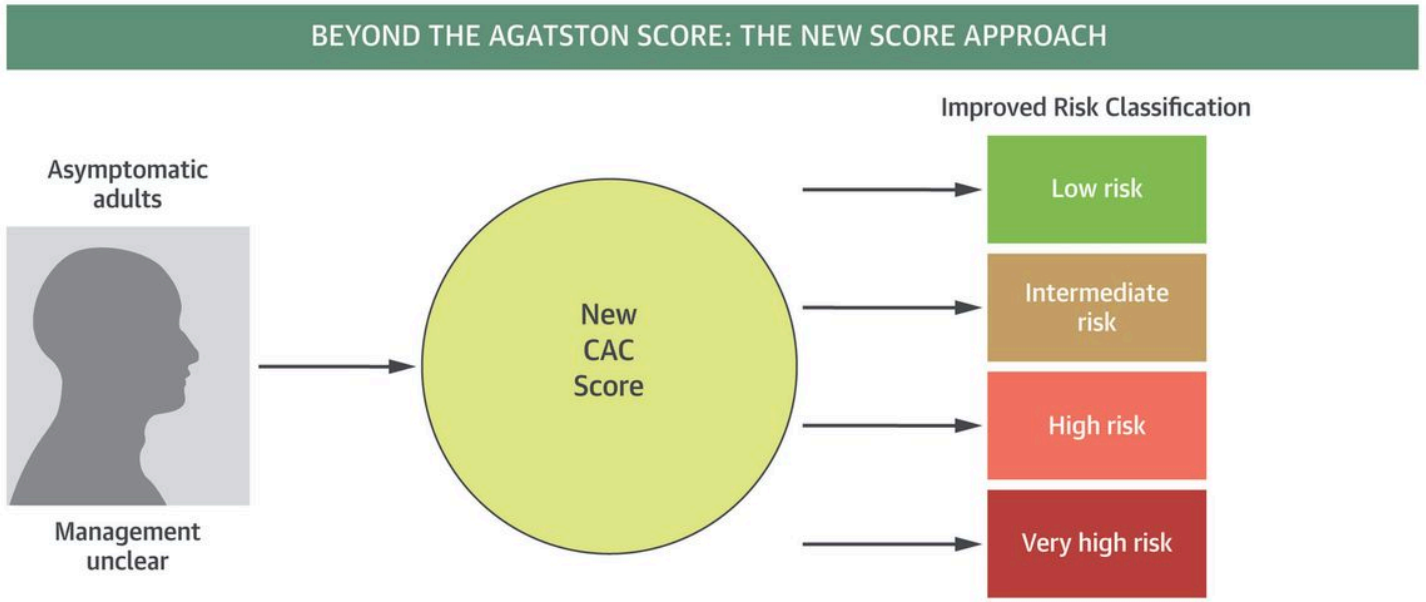
Greenland et al, JAMA 2004;291:210-215

A. Roussin

Score calcique 2017
Raffinement

Seul score vraiment utile = 0, ce qui n'exclut pas MCAS dans 4% des cas, donc VPN 96%





Blaha MJ et al. JACC 2017
10: 923-37

A. Roussin

Score calcique

Recommandations CCS 2016

Quand le demander et ne pas le demander

1. We suggest that CAC screening by CT may be appropriate for asymptomatic, middle-aged adults (FRS 10-20%) where treatment decisions are uncertain. *(Conditional Recommendation, Moderate Quality Evidence)*

2. We suggest that CAC screening by CT not be undertaken for a) high risk individuals b) patients on statin treatment or c) most asymptomatic, low-risk adults. (*Strong recommendation, moderate quality evidence)*

A. Roussin

Score calcique

Recommandations CCS 2016

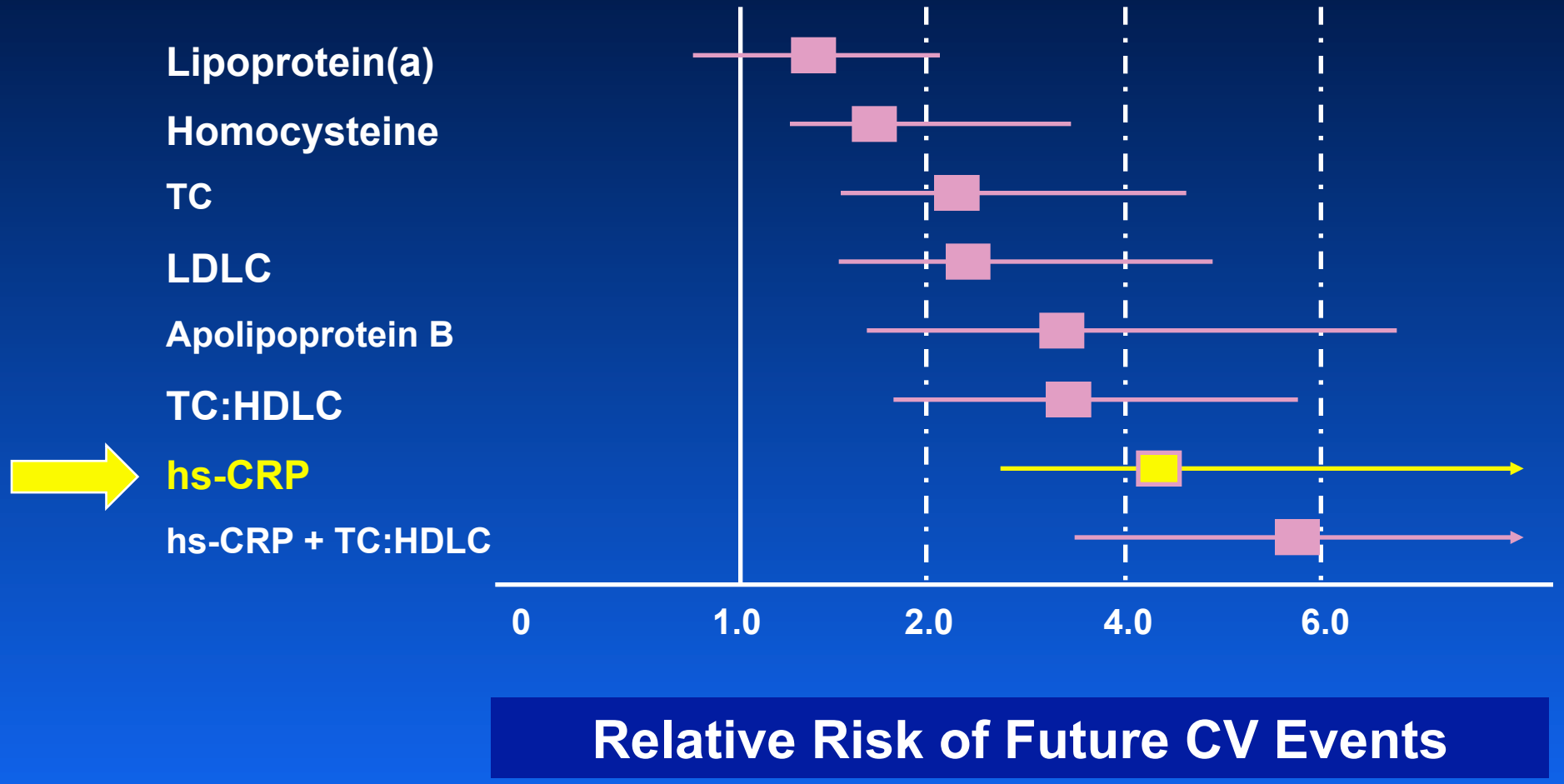
Patients à faible risque et avertissement

3. We suggest that CAC screening might be considered for a subset of low-risk middle aged individuals with a family history of premature CHD (male <55 years; female <65 years). *(Conditional recommendation, low quality evidence)*

4. We suggest that in patients warranting risk factor management based on usual criteria, CAC scoring not be undetaken. Moreover, CAC scoring (seeking a result with a value of zero) should not be used as a rationale for withholding otherwise indicated, preventive therapies. (Strong recommendation, Low Quality Evidence)

A. Roussin

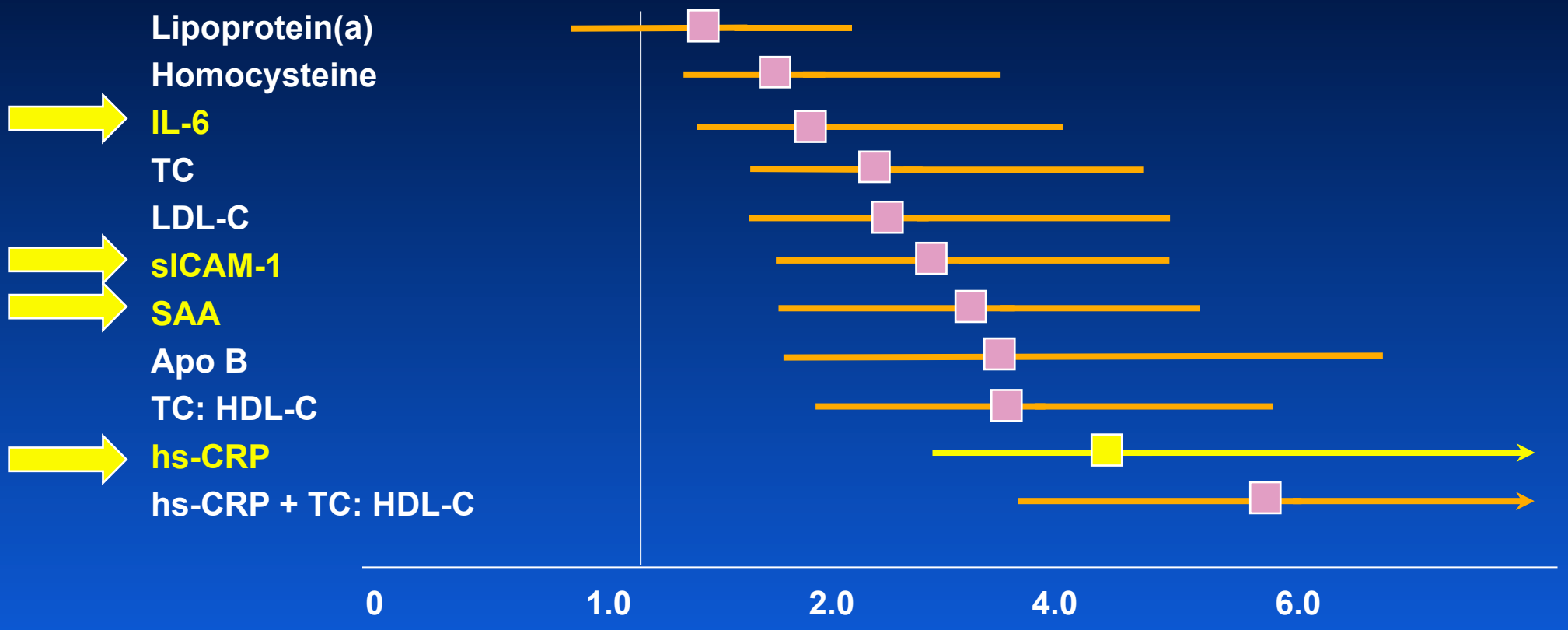
Risque CV
Selon certains marqueurs sérologiques



Adapted from Rifai N, et al. *Clin Chem*. 2001;47:28-30.

A. Roussin

Facteurs de risque CV
Women's Health Study

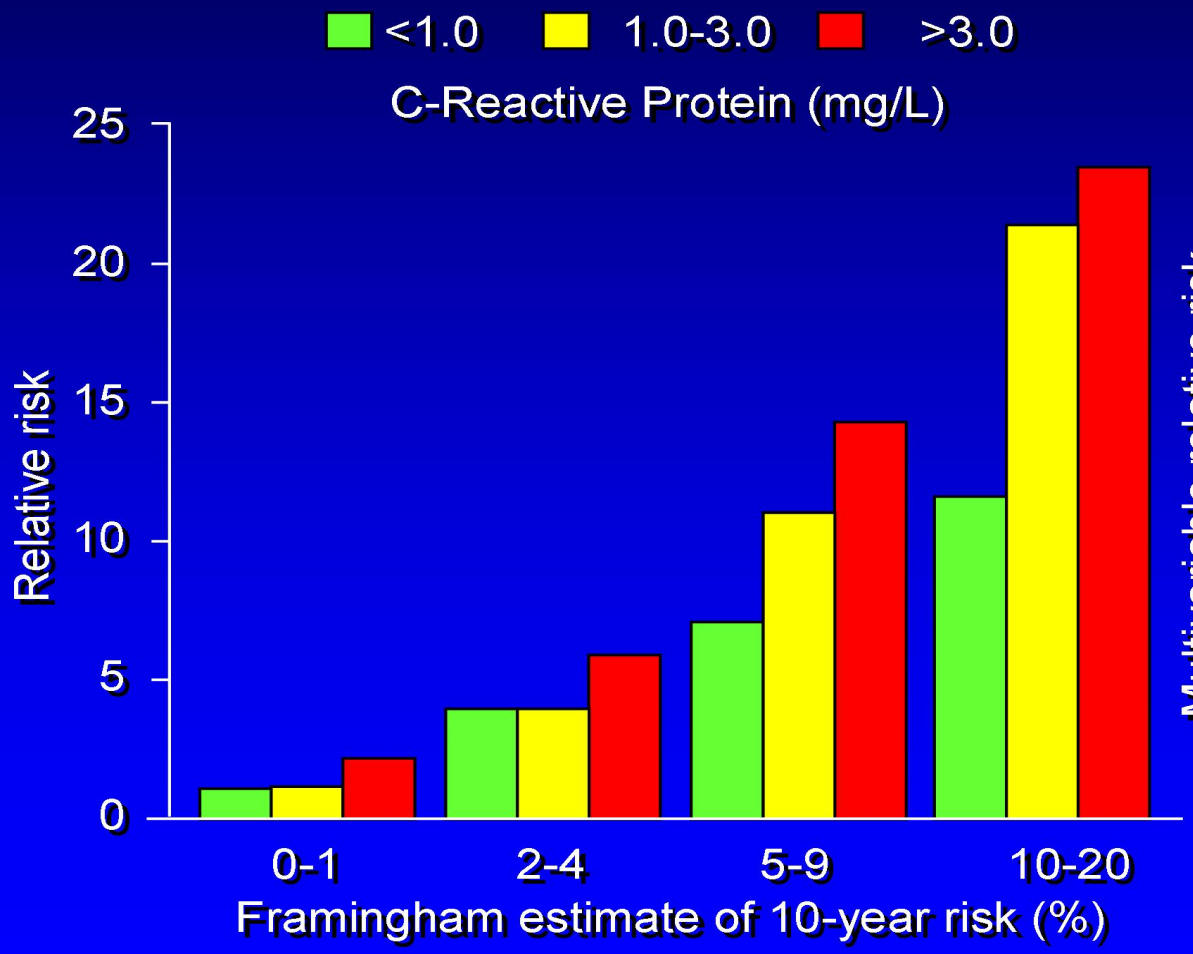


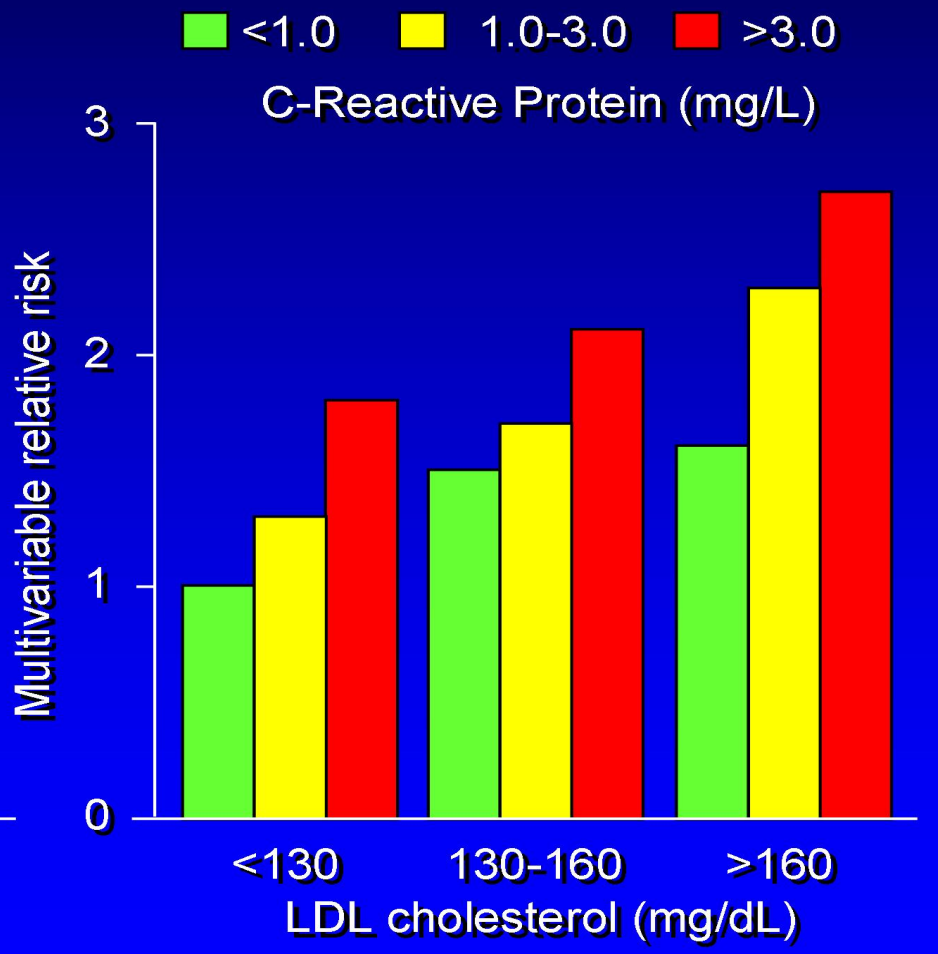
Relative Risk of Future Cardiovascular Events

Ridker PM, et al. *N Engl J Med.* 2000;342:836-843.

A. Roussin

hs-CRP
Valeur additive au score de Framingham





Ridker PM et al. NEJM 2002; 347:1557

A. Roussin

PAR – EULAR 2015
Synopsis des recommandations

- Pas de score CV validé spécifique pour PAR
- L'échographie, non nécessaire pour instituer des biologiques, pourrait améliorer la stratification mais il y a des considérations pratiques.
- Les statines sont au moins aussi efficaces dans la PAR que sans PAR et compatibles avec rituximab

Résumé de Ann Rheum Dis 2015; 74: 9

PAR – EULAR 2015
Synopsis des recommandations

- L'exercice doit être encouragé pour la PAR et la prévention CV
- Évidences pour Arthrite psoriasique et SA similaires à PAR. Contôler l'activité de la maladie peut réduire le risque CV. L'activité de la maladie compte plus que la durée.
- Il n'y a pas pour la PAR d'association forte entre AINS et risque CV. L'AAS n'est pas recommandée en prévention primaire

Résumé de Ann Rheum Dis 2015; 74: 9

Dépistage des dyslipidémies et maladies inflammatoires
Recommandations CCS 2016

Men ≥ 40 years of age, and women ≥ 50 years of age or postmenopausal
(consider earlier in ethnic groups at increased risk such as South Asians or First Nations individuals)
or
All patients with any of the following conditions, regardless of age:

- Current cigarette smoking
- Diabetes
- Arterial hypertension
- Family history of premature CVD
- Family history of hyperlipidemia
- Erectile dysfunction
- Chronic kidney disease

- Inflammatory disease
- HIV infection
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Clinical evidence of atherosclerosis or abdominal aneurysm
- Clinical manifestation of hyperlipidemia
- Obesity (body mass index > 27)

Adults with the following risk factors should also be screened at any age: RA, SLE, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, IBD, COPD, chronic HIV infection, CKD, AAA and ED

Prévention primaire
Cas clinique d'une arthrite psoriasique

- Patiente de 50 ans, grande sportive, connue pour arthrite psoriasique ne répondant pas au methotrexate, mise sous Etanercept. Pas de stéroides POS
- Traitée aussi pour HTA avec irbesartan 300 mg
- HbA1c 0.5, HDL-C 1.8, LDL-C 3.5
- Inquiète car père fumeur IM 45 ans, dcd 70 ans et soeur ASO périphérique 50 ans, dcd 62 ans cancer poumon

- Est-ce que son risque CV est élevé? OUI
- Que suggérer? STATINE, surtout si Plaque ou Intima-Media ⇑

A. Roussin

Prévention primaire
Cas clinique d'une colite ulcéreuse

- Patiente de 50 ans, CU, connue pour EP à 25 ans
- Contrôlée avec mesalamine. A cessé l'anticoagulation.
- Aucun facteur de risque CV
- Inquiète car a lu que les maladies inflammatoires augmentent le risque d'infarctus

- Est-ce que son risque CV est élevé? Peut-être pas
- Que suggérer? Saines habitudes de vie

Merci