

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

REVUE DE LITTÉRATURE

ZULFIQAR AA (1), NIAZI R (2), PENNAFORTE JL (3), ANDRES E (4)

RÉSUMÉ : La polyarthrite rhumatoïde demeure une affection courante et constitue un défi diagnostique et thérapeutique, notamment chez le sujet âgé. Il est établi que la polyarthrite rhumatoïde est associée à une augmentation de la mortalité, notamment par athérosclérose coronaire et cérébrovasculaire. Une revue de littérature est réalisée sur le rôle de la polyarthrite rhumatoïde comme facteur de risque cardiovasculaire.

MOTS-CLÉS : *Polyarthrite rhumatoïde - Syndrome inflammatoire - Facteur de risque cardiovasculaire.*

RHEUMATOID ARTHRITIS AND CARDIOVASCULAR RISK FACTOR : LITERATURE REVIEW

SUMMARY : The rheumatoid arthritis remains a common condition and constitutes a diagnostic and therapeutic challenge, especially in the elderly. Rheumatoid arthritis is known to be associated with increased mortality, including coronary and cerebrovascular atherosclerosis. A literature review is conducted on the role of rheumatoid arthritis as a cardiovascular risk factor.

KEYWORDS : *Rheumatoid arthritis - inflammatory syndrome - cardiovascular risk factor.*

INTRODUCTION

Au-delà des conséquences sur la qualité de vie, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est associée à une réduction de l'espérance de vie de cinq à dix ans (1, 2). Parmi les manifestations extra-articulaires, l'atteinte vasculaire est au premier plan puisque les malades atteints de PR ont deux fois plus de risque de développer un accident cardiovasculaire (CV) (3), indépendamment des facteurs de risques habituels (2). La PR semble même constituer un facteur de risque CV, aussi notable que le diabète sucré (4).

RELATION ENTRE PR ET RISQUE CV

Une méta-analyse publiée en 2008 par Lévy et coll. (5), qui reprenait 24 études portant sur 111.758 patients avec 22.927 événements CV, retrouvait une mortalité CV globale multipliée par 1,5 avec un risque de mourir d'un infarctus du myocarde (IDM) et d'un accident vasculaire cérébral (AVC) augmenté de 59 % et 52 %, respectivement, par rapport à la population générale. L'incidence des décès par IDM était de 13,3/1.000 patients-année. Il existait également une augmentation de la morbidité CV dans la PR : le risque de survenue d'un IDM est augmenté

de 63 % par rapport à la population générale, soit un risque comparable à celui des patients diabétiques de type 2.

Sur le plan physiopathologique, on peut expliquer l'augmentation du risque CV par les conséquences du syndrome inflammatoire lequel joue un rôle dans la formation de l'athérome; en effet, le taux de CRP est considéré comme un facteur de risque CV indépendant dans la population générale (6). Plusieurs études ont montré une augmentation de la CRP, du «tumor necrosis factor» (TNF-alpha), de l'interleukine 6, de l'endothéline et de différentes molécules d'adhésion aussi bien au cours de la PR que de l'athérosclérose (7). Les anomalies cellulaires constatées au niveau des parois artérielles sont d'ailleurs très proches de celles de la PR. En effet, l'état inflammatoire lié à la PR (ou même à d'autres situations pathologiques similaires) se traduit, au niveau artériel, par une dysfonction endothéliale (8) qui est un facteur clef de l'athérogenèse.

L'EULAR («European League Against Rheumatism»), dans ses recommandations de la gestion du risque CV chez les patients atteints de PR, fait ainsi le lien en préconisant un contrôle optimal de l'activité de la maladie afin de diminuer la morbi-mortalité CV (9).

La dyslipidémie joue un rôle important dans la formation de l'athérome. Selon son absence ou sa présence, le risque relatif de décès d'origine CV au cours de la PR passe de 1,47 à 7,12 (10). Dans la PR, les cytokines pro-inflammatoires induisent une résistance à l'action de l'insuline sur le muscle squelettique, de même qu'elles modifient le profil lipidique : l'activité inflammatoire de la PR, dont le niveau est évalué par la CRP, est inversement corrélée au taux de LDL, HDL-C et de la lipoprotéine a. Il existe, par ailleurs, des anomalies qualitatives du bilan

(1) Docteur, Département de Médecine Interne-Gériatrie-Thérapeutique, Hôpital Saint-Julien, CHU Rouen, France

(2) Interne, Département de Médecine Générale, CHU Reims, France

(3) Professeur, Département de Médecine Interne, Hôpital Robert Debré, CHU Reims, France

(4) Professeur, Département de Médecine Interne, Hôpital Central, CHRU Strasbourg, France

lipidique à l'origine d'un état pro-athérogène. Les LDL petites et denses, forme de LDL associée à une prévalence accrue de maladies CV, sont augmentées au cours de la PR. La proportion de patients ayant des HDL pro-inflammatoires (pi-HDL), forme de HDL ayant perdu leur fonction anti-oxydante, est plus importante que dans la population générale. Le LDL oxydé (ox-LDL), particulièrement athérogène, augmente de façon proportionnelle au pi-HDL. Enfin, les petites particules denses d'HDL, antioxydantes, diminuent dans la PR, de façon inversement proportionnelle à l'activité clinico-biologique de la PR (11).

TRAITEMENTS DE LA PR ET RISQUE CV

Les médicaments utilisés pour traiter la PR comportent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes ainsi que plusieurs molécules visant à réduire la progression de la maladie incluant le méthotrexate (MTX), les anti-TNF alpha et, de manière plus récente, les anti-IL6.

a) Certains AINS augmentent le risque d'événements CV (12). Une méta-analyse récente qui reprenait 23 travaux de recherches (17 études cas témoins et six études de cohorte) portant sur l'utilisation des AINS dans diverses populations, retrouvait une augmentation de 40 % du risque d'événements CV sous diclofénac. En revanche, il ne semblait pas exister de majoration avec le naproxène, le piroxicam ou l'ibuprofène (13). Les AINS non sélectifs (ibuprofène, naproxène) interagissent en outre avec l'aspirine et peuvent induire une inhibition réversible de la cyclooxygénase de type 1. Chez les patients recevant de l'aspirine à visée d'anti-agrégation plaquettaire, leur prescription devrait donc être évitée (14).

b) Les effets de la corticothérapie sur la pression artérielle et la glycémie sont bien connus et ce traitement pourrait majorer le risque CV. Néanmoins, son action anti-inflammatoire pourrait être bénéfique. Il est difficile d'évaluer son effet exact car sa prescription est dépendante des poussées de la PR et, donc, de l'état inflammatoire. Dans l'étude de Del Rincón et coll., l'utilisation de corticoïdes était associée à une augmentation de 78 % de la mortalité CV, persistante après correction des facteurs de risque CV traditionnels (15). Une étude anglaise, menée sur 150.983 sujets suivis de 1993 à 1996, a montré qu'une dose de prednisone de plus de 7,5 mg/jour multipliait par 2,6 le risque d'événements CV dans la population générale. Pour les 1.165 patients ayant un rhumatisme inflammatoire, le risque CV passait de 3,3 à 1,5

selon que la corticothérapie était supérieure ou inférieure à 7,5 mg/jour. Pour le groupe recevant moins de 7,5 mg/jour, il n'y avait pas d'augmentation significative du risque CV par rapport aux sujets ne recevant pas de corticothérapie (16).

L'EULAR rappelle ainsi, dans les principes fondamentaux, que l'utilisation de la corticothérapie doit être évaluée de façon individuelle et selon les recommandations de prise en charge de la PR (9).

c) Le MTX, traitement de fond de première intention, ne semble pas avoir d'effet délétère sur le plan CV et son emploi semble réduire la morbi-mortalité CV (17). D'après Choi et coll. qui ont suivi 1.240 patients avec PR dont 588 traités par MTX, la mortalité est diminuée de 60 % chez les patients traités par MTX par rapport aux autres et cette diminution est liée à la réduction des décès d'origine CV (diminution de 70 %), les autres causes étant inchangées (18). Le suivi de la cohorte ARAMIS a confirmé ce résultat avec une diminution de mortalité de 44 % chez les patients traités par MTX, la fréquence des événements CV étant moindre chez les patients traités par MTX (19). Il est cependant à noter que le MTX induit une hyperhomocystéinémie (20), qui est un facteur de risque CV indépendant et qui a été associé à une augmentation de la mortalité chez les patients qui ont des antécédents CV. L'administration d'acide folique associée au MTX permet de normaliser les taux d'homocystéine.

d) L'hydroxychloroquine, autre traitement de fond utilisé historiquement, pourrait diminuer la mortalité CV : les données issues de cette même cohorte ARAMIS montraient que les patients ayant été traités par hydroxychloroquine avaient une mortalité diminuée de 18 % (19). Cela pourrait s'expliquer par l'augmentation du HDL et la diminution du LDL (21). L'hydroxychloroquine est également connue pour ses capacités d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (22).

e) Plusieurs études rapportent une réduction du risque CV chez les patients sous anti-TNF alpha. Ainsi, les données du registre suédois ARTIS sur les hospitalisations des patients avec PR pour des problèmes CV ont montré également une diminution significative des hospitalisations pour IDM et AVC dans un groupe de PR traitées par anti-TNF par rapport à un groupe n'en ayant jamais reçu (23). Une tendance similaire a été observée dans le registre espagnol (BIOBADASER) (24).

Par contre, l'étude du registre des biothérapies de la British Society portant sur l'incidence des IDM chez les patients traités par anti-TNF alpha (n = 8.670), comparée à celle des patients

traités par traitement de fond (DMARDs) ($n = 2.170$), ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (rapport d'incidence 1,4 (IC 95 % 0,6–3,7), 17 IDM et un suivi de 13.233 patients-année). En revanche, l'incidence était diminuée chez les patients répondeurs aux anti-TNF alpha *versus* non-répondeurs (rapport d'incidence 0,4 (IC 95 % 0,2–0,7)), mettant par là en exergue le rôle de l'inflammation (25).

Une méta-analyse, incluant 16 études de cohorte, retrouvait une réduction du risque de tous les événements CV de 31 % (RR : 0,69 : 0,53–0,89), d'IDM de 19 % (RR : 0,81 (0,68–0,96)) et des AVC de 15 % (RR : 0,85 (0,53–0,89)) (60). Cette même étude, réalisée également à partir des essais randomisés contre placebo, ne montre cependant pas de réduction significative du risque (RR : 0,85 (0,28–2,59)) (26).

Les données du registre CORONA (Consortium des chercheurs rhumatologues nord-américains), qui incluait 10.156 patients atteints de PR et suivis pendant 22,9 mois en moyenne, retrouvaient 88 événements CV (26 IDM, 45 AVC, 17 décès d'origine CV). Les patients sous anti-TNF avaient un risque moindre d'événements CV (IDM, AVC, décès) que les patients sous MTX ou sous un autre traitement de fond (HR : 0,39 (0,19–0,82)). Il existe une diminution significative du risque d'IDM et d'AVC non fatal (HR : 0,35 (0,16–0,74)) (27).

Cependant, une étude suédoise concernant les PR récentes diagnostiquées en Suède entre 1999 et 2007 n'a pas retrouvé de diminution du risque CV chez les patients traités par anti-TNF par rapport à ceux recevant un traitement de fond conventionnel (28).

f) L'inhibition de l'action de l'interleukine 6 (IL-6) est une approche thérapeutique relativement récente employée dans la PR. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal qui se fixe avec une forte affinité aux récepteurs de l'IL-6. Nishimoto et coll. (29) ont relevé que le traitement par le tocilizumab était associé, parallèlement à l'amélioration des paramètres inflammatoires, à une augmentation des lipides plasmatiques accompagnée, dans la majorité des cas, d'une amélioration du rapport cholestérol total/HDLc. On ne retrouvait pas d'augmentation de la mortalité CV à 2,5 ans de traitement (29).

PRISE EN CHARGE DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

La prise en charge du risque CV au cours de la PR a fait l'objet de recommandations de l'EULAR en 2016 (9). La reconnaissance de la majoration du risque CV chez ces patients,

en comparaison avec la population générale, constitue un des principes fondamentaux («overarching principles») de ces recommandations.

Le risque CV doit être établi et contrôlé tous les cinq ans ou après chaque modification thérapeutique majeure. La stratification du score sera réalisée en fonction des recommandations nationales ou, à défaut, à l'aide de l'outil SCORE, qui permet de calculer le risque de mortalité CV à 10 ans. Cette équation, validée dans la population française, a été recalibrée par l'European Society of Cardiology en ajoutant, aux facteurs déjà pris en compte (âge, sexe, tabagisme, pression artérielle systolique, cholestérol total), le HDL cholestérol fréquemment abaissé dans la PR (30).

Si ces scores ou équations de risque n'incluent pas la PR en tant que facteur spécifique, on apposera un coefficient de 1,5 au score obtenu, afin d'avoir un score en adéquation avec le contexte de PR.

L'importance du risque vasculaire est aujourd'hui facilement mesurable lorsque les facteurs de risque du patient, dont la notion de PR, sont connus, grâce à un outil simple d'utilisation, le QRISK2. Il s'agit d'un algorithme construit sur les bases d'une première version, le QRISK1, en ajoutant l'ethnicité rapportée par le patient et des pathologies liées au risque CV telles que le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) traitée, la PR, les pathologies rénales et la fibrillation auriculaire. (31)

Le dépistage des plaques d'athéromes par échographie-doppler peut être envisagé. L'exploration lipidique devra être effectuée lorsque la maladie sera stabilisée ou en période de rémission; les dosages du cholestérol total et de l'HDLc non effectués à jeun restent acceptables (9) (32).

Les corticoïdes seront utilisés à la dose minimale efficace, durant la période la plus courte possible; la baisse en vue d'un sevrage sera à initier en cas de rémission ou d'activité faible de la maladie, et la pertinence de leurs indications sera évaluée régulièrement.

Le contrôle de l'activité de la PR doit être optimal, puisqu'il permettrait de réduire la mortalité CV. Les patients en rémission ont, en effet, des marqueurs cliniques (pression artérielle), biologiques et d'athérome infra-clinique (compliance artérielle) moins augmentés que les patients ayant une PR active (33). Le choix du traitement semble moins important puisqu'aussi bien le MTX que les biothérapies (les anti-TNF alpha au premier plan) sont associés à une réduction significative du risque CV chez les patients atteints de PR (26, 34).

La prise en charge des facteurs de risque CV traditionnels devra être également optimale. L'hyperlipidémie est un facteur de risque CV majeur. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a mis à jour en février 2017 sa stratégie de prise en charge des dyslipidémies. Les recommandations européennes (ESC/EAS) incluent la maladie inflammatoire chronique comme facteur de risque CV, à la différence des sociétés françaises (HAS, SFE, SFD, NSFA). (35) Il est ainsi recommandé d'évaluer le risque CV en prévention primaire à l'aide de l'outil SCORE, décrit précédemment. Quatre niveaux de risque CV sont définis : faible : SCORE < 1 %; modéré : 1 % ≤ SCORE < 5 %; élevé : 5 % ≤ SCORE < 10 %; très élevé : SCORE ≥ 10 %. La dyslipidémie nécessite, dans un premier temps, une prise en charge diététique, et si cela est insuffisant, la prescription de statine, sauf si le risque est considéré comme élevé (entre 5 et 10 %) auquel cas leur prescription se fera d'emblée. Chez les patients de 40 à 65 ans, le seuil d'intervention est de 1,9 g/l pour ce qui concerne le taux de cholestérol total. Chez le sujet plus âgé et jusqu'à 80 ans, l'instauration du traitement hypolipémiant est recommandée si nécessaire, comme chez les patients plus jeunes. Au-delà de 80 ans, en l'absence de données, l'instauration d'un traitement n'est pas recommandée. L'effet des statines sur la réduction du risque CV est important. La méta-analyse de 26 essais randomisés des statines a montré qu'une diminution du LDL cholestérol de 1 mmol/l (0,4 G/l) entraîne une diminution des événements cardiovasculaires de 20 % et des décès de 10 % (18). En plus de leur effet hypolipémiant, les statines ont un effet bénéfique dans le traitement de la PR (36).

En cas d'HTA, qui semble sous-diagnostiquée et sous-traitée chez les patients atteints de PR (9) (35), le seuil d'intervention reste le même que dans la population générale. Les dernières recommandations de l'EULAR ne privilégient plus les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes de l'angiotensine 2 comme choix thérapeutique de première intention (9).

Le sevrage tabagique est indispensable (9). L'amaigrissement en cas de surcharge pondérale et une activité physique régulière (30 minutes par jour, 3 fois par semaine) complètent la prise en charge.

CONCLUSION

Les études internationales ont ainsi montré que l'inflammation relative à la PR est responsable de l'instabilité des plaques d'athérome et de leur rupture. Ces travaux débouchent sur d'importantes recommandations dans la prise en charge des facteurs de risque CV chez les patients atteints de PR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al.— Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 54-58.
2. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al.— Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 722-732.
3. 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*, 2010, **69**, 325-331.
4. Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, et al.— Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRÉ Investigation. *Ann Rheum Dis*, 2009, **68**, 1395-1400.
5. Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, et al.— Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, **26**, 673-679.
6. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al.— C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1387-1397.
7. Pasceri V, Yeh ET.— A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*, 1999, **100**, 2124-2126.
8. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE.— Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Autoimmun Rev*, 2004, **3**, 301-304.
9. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al.— 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*, 2017, **76**, 17-28.
10. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al.— Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2004, **93**, 198-200.
11. Daïen CI, Fesler P.— La polyarthrite rhumatoïde : une maladie cardiovasculaire ? *Ann Cardiol Angéiol*, 2012, **61**, 111-117.

12. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al.— Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*, 2011, **342**, c7086.
13. McGettigan P, Henry D.— Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*, 2006, **296**, 1633-1644.
14. Flipo RM.— Are the NSAIDs able to compromising the cardio-preventive efficacy of aspirin? *Presse Med*, 2006, **35**, 1S53-1S60.
15. Del Rincón I, Batafarano DF, Restrepo JF, et al.— Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2014, **66**, 264-272.
16. Wei L, MacDonald TM, Walker BR.— Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*, 2004, **141**, 764-770.
17. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al.— The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, **49**, 295-307.
18. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al.— Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 2002, **359**, 1173-1177.
19. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JWR, et al.— Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*, 2006, **8**, R151.
20. Landewé RB, van den Borne BE, Breedveld FC, et al.— Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet*, 2000, **355**, 1616-1617.
21. Munro R, Morrison E, McDonald A, Hunter J, Madhok R, Capell H. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1997, **56**, 374-377.
22. Bruce IN.— « Not only...but also »: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, **44**, 1492-1502.
23. Askling J, Forde CM, Geborek P, et al.— Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 707-712.
24. Carmona L, Gómez-Reino JJ.— Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*, 2006, **8**, R72.
25. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al.— 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*, 2007, **56**, 2905-2912.
26. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA.— Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, **63**, 522-529.
27. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al.— Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**, 576-582.
28. Ljung L, Simard JF, Jacobsson L, et al.— Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2012, **64**, 42-52.
29. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al.— Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 1761-1769.
30. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.— ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, **32**, 1769-1818.
31. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al.— Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*, 2008, **336**, 1475-1482.
32. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.— 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, **37**, 2315-2381.
33. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, et al.— Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**, 812-817.
34. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al.— Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2011, **108**, 1362-1370.
35. Haute autorité de santé. (2017.) Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. En ligne: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/principales-dyslipidemies-strategies-de-prise-en-charge consulté le 30 mars 2017.
36. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al.— Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, **363**, 2015-2021.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Zulfiqar AA, Département de Médecine Interne-Gériatrie-Thérapeutique, Hôpital Saint-Julien, CHU Rouen, 76141 Le Petit Quevilly.

Email : abzulfiqar@gmail.com