

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**EVALUATION DU BILAN LIPIDIQUE DANS  
LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE AU COURS  
DU LUPUS SYSTEMIQUE :  
ETUDE OUVERTE A PROPOS DE 58 CAS**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
Docteur **KHAMMAR ZINEB**  
née le 02 Avril 1981 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : MEDECINE INTERNE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur BONO WAFAA**

Jun 2012

# DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

♥ A ma famille (Khammar et Charaf) pour laquelle aucune dédicace n'exprimera la profondeur de mon amour et de ma reconnaissance

♥ A tous mes amis (es) en témoignage de l'amitié que nous partageons.

♥ A toute l'équipe de service de médecine interne de Fès qui m'a beaucoup soutenue.

♥ A Mes encadrants pédagogiques et professionnels.

♥ A toutes les personnes qui ont participé à ce que ce rapport puisse voir le jour.

# REMERCIEMENTS

Au terme de ces cinq années d'études effectué au sein de ce prestigieux service, après le remerciement de Dieu, j'adresse mes plus sincères remerciements Au chef de service Mme le professeur Bono de m'avoir accueillie dans son service, de m'avoir encadrée, de m'avoir aidée pour établir mes différents travaux et surtout d'être indulgente et compréhensible. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Enfin, je vous remercie de m'avoir encadrée dans l'élaboration de ce travail.

Mes remerciements s'adressent particulièrement à :

- ✓ Mrs le professeur BELAHSEN Chef de service de neurologie .
- ✓ Mrs le professeur KHATOUF Chef de service de Réanimation A1.
- ✓ Mrs le professeur AKOUDAD Chef de service de cardiologie.
- ✓ Mrs le professeur DE KORWIN Chef de service de médecine interne CHU de Nancy.

Leurs précieux conseils et encadrements au cours de mes stages ont été une source d'enrichissement importante, mon passage dans ces services était un honneur pour moi.

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	8
GENERALITES.....	12
OBJECTIFS DU TRAVAIL .....	24
MATERIEL ET METHODES .....	26
RESULTATS.....	28
DISCUSSION .....	46
ECOMMANDATION .....	49
CONCLUSION .....	51
RESUME .....	53
ANNEXE .....	56
BIBLIOGRAPHIE .....	62

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	anticorps antinucléaire
AC	anticorps
ACL	anticorps anticardiolipine
ADN	acide désoxyribonucléique
APL	antiphospholipide
APO A1	apolipoprotéine A-1
APS	antipaludéens de synthèse
ATCD	antécédent
bêta2GP1	bêta2 glycoprotéine 1
C h	Cholestérol
CRP	protéine C réactive
hs CRP	la protéine C-réactive de haute sensibilité
CV	cardiovasculaire
EIM	épaisseur intima-média
EPP	électrophorèse des protéines plasmatiques
FR	facteur de risque
HTA	hypertension artérielle
LA	Lupus aigu
LB	lymphocyte B
LT	lymphocyte T
LES	lupus érythémateux systémique
MCP	maladie coronarienne prématurée
MMF	mycophénolate de mofétil
PBR	ponction biopsie rénale

RAA	Rhumatisme articulaire aigu
SAPL	syndrome des antiphospholipides
Tg	triglycéride
TSA	tronc supra-aortique
VS	vitesse de sédimentation



# INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique LES est la plus fréquente des connectivites après le syndrome de Gougerot-Sjögren. C'est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, multifactorielle.

Son appellation fait référence aux éruptions en « aile de papillon » du visage semblables à une morsure de loup.

Sa prévalence varie en fonction des ethnies mais est estimée à 1 pour 1000 avec un rapport femme/homme de 10/1. En effet, le LES touche avec prédilection la femme jeune en âge de procréer.

Archétype des maladies auto-immunes, le LES fait intervenir les différents acteurs de l'immunité cellulaire et humorale. Il est caractérisé par l'interaction de gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux ayant pour conséquence une réponse immune anormale avec hyperréactivité lymphocytaire T et B et la production d'auto-anticorps responsables de destruction tissulaire soit par lyse directe soit par dépôt de complexes immuns.

C'est une maladie multi-systémique, très polymorphe, pouvant s'exprimer par des atteintes viscérales diverses évoluant sous forme de poussées parfois déclenchées par des facteurs environnementaux identifiables.

De gravité variable, certaines formes restent bénignes se limitant à des atteintes cutanée et articulaire, d'autres à l'inverse se caractérisent par leur sévérité avec atteinte rénale, manifestations neurologiques, anémie et thrombocytopénie.

Le LES est caractérisé par la production d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau et qui représentent des marqueurs biologiques utiles pour confirmer la maladie, évaluer son évolutivité et son pronostic.

Les critères diagnostiques proposés par l'American College of Rheumatology sont universellement utilisés pour le diagnostic positif de la maladie.

Le traitement du LES a pour objectif de traiter les épisodes aigus pouvant compromettre le pronostic vital, diminuer les risques de poussée et contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Malgré l'amélioration du pronostic après introduction des corticoïdes et des immunosuppresseurs, le LES continue à impacter significativement la morbidité des malades atteints.

Récemment, les connaissances physiopathologiques des maladies auto-immunes, et du lupus en particulier, ont connu une croissance exponentielle, établissant de nouvelles approches thérapeutiques donnant des résultats prometteurs dans les formes réfractaires, voire comme traitement de première intention dans le cadre des manifestations viscérales sévères du LES, notamment rénales, telles que les anti-CD20 et le Mycophénolate Mofétil (MMF) [1 ;2 ;3 ].

Les dyslipidémies secondaires constituent la cause la plus fréquente des anomalies lipidiques chez l'adulte. Leur éventualité doit être systématiquement évoquée pour ne pas méconnaître un traitement spécifique. Elles peuvent survenir au cours de différentes endocrinopathies. Au cours des affections hépatobiliaires ou rénales, mais aussi dans les pathologies auto-immunes surtout le Lupus aigu LA [4 ; 5 ; 6 ; 7].

Aujourd'hui, la mortalité cardiovasculaire CV est la première cause de mortalité au cours du lupus. Une jeune patiente lupique de 40ans a un risque 50 fois supérieur de faire un infarctus du myocarde qu'une patiente bien portante de même âge. Ce risque CV élevé est secondaire à la physiopathologie de l'athérosclérose au cours du lupus [8].

La survenue d'une athérosclérose précoce au cours du lupus est actuellement établie ; deux groupes de facteurs sont incriminés :

- les facteurs de risque classiques (ceux de l'étude de Framingham).
- les facteurs propres à la maladie (ancienneté; activité et traitement de la maladie).



# GENERALITES

## I. DEFINITIONS :

Une athérosclérose accélérée et une maladie coronarienne prématurée (MCP) sont des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED). Les facteurs de risque classiques sont sur-représentés dans cette population et contribuent au risque athérosclérotique. De plus, plusieurs mécanismes inflammatoires tels que l'activation du complément et la formation de complexes immuns, tous deux indispensables au processus immunitaire dans le LED, peuvent favoriser le développement d'un athérome. Certains anticorps, et particulièrement des anticorps dirigés contre différentes lipoprotéines ainsi que ceux appartenant à la famille des anticorps antiphospholipides, peuvent également contribuer à l'athérogenèse. Il semble que les traitements stéroïdes augmentent le risque de MCP en aggravant les facteurs de risque métabolique. Cependant, les effets favorables des anti-inflammatoires peuvent en partie contrer ces effets indésirables. L'étiologie de l'athérosclérose dans le cas du LED est donc multifactorielle. Une meilleure compréhension de l'athérogenèse au cours du LED aidera non seulement les patients atteints de lupus, mais pourra également nous aider à mieux comprendre la pathogénie de l'athérosclérose en général. L'association entre le LED et la MCP a été découverte par Urowitz et al. en 1976, lorsqu'ils ont décrit le modèle de mortalité bi-modal du LED [9,10]. D'autres ont par ailleurs confirmé cette association [11]. Il semble que cette association d'un processus autoimmun et de l'athérosclérose va au-delà du LED, et concerne d'autres maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, un nombre croissant de preuves montre que l'athérogenèse en général présente une étiologie immunitaire de faible degré inflammatoire.

## II. FACTEURS ASSOCIÉS AU LED CONTRIBUANT À

### L'ATHÉROGENÈSE

Les facteurs à l'origine de la maladie athéromateuse accélérée du lupus et de ses complications CV ne sont pas clairement identifiées . Ils sont probablement multiples .et la part de chacun des facteurs de risque traditionnels CV et ceux propres à la maladie reste à évaluer. Plusieurs études ont retrouvé une forte prévalence des facteurs de risque CV traditionnels comme l'HTA, la dyslipidémie, l'intoxication tabagique et l'insuffisance rénale, que dans la populations témoins [12 ; 13].de même les traitement de la maladie lupique influencent largement ces facteurs traditionnels [14 ;15] .

#### 1. Traitements corticostéroïdes

L'une des premières observations dans ce domaine provient de Bulkley et al. qui ont avancé l'hypothèse que l'athérosclérose chez les patients atteints de LED était associée à une exposition aux stéroïdes [16]. Les stéroïdes exacerbent les facteurs métaboliques tels que la composition de la graisse corporelle, la pression artérielle et le métabolisme du glucose. Il se peut que les stéroïdes présentent également des bienfaits anti-inflammatoires. Roman et al. ont observé que les patients présentant une plaque d'athérome avaient reçu des doses totales de stéroïdes plus faibles, suggérant que la maladie inflammatoire était moins bien contrôlée [14].

D'autres études chez les patients atteints de LED ont cependant démontré une association entre l'augmentation de l'exposition aux stéroïdes et l'athérosclérose [17 ; 18]. Les stéroïdes sont bien évidemment des marqueurs de la gravité chez les patients atteints de LED, et sont utilisés dans les formes les plus actives. Il reste donc encore à déterminer si cette association traduit un effet direct des stéroïdes

sur l'athérogenèse même ou si les fortes doses de stéroïdes sont un marqueur de la gravité de la maladie inflammatoire sous-jacente. En ce qui concerne les effets métaboliques, MacGregor et al. ont découvert que chez les patients atteints de LED, une dose de prednisolone de moins de 10 mg par jour ne provoquait pas d'augmentation des taux de lipides, alors qu'une dose quotidienne de plus de 10 mg augmentait les triglycérides et le cholestérol LDL [19]. D'autres groupes ont également noté que seules les doses plus élevées de stéroïdes sont associées à un taux de lipides élevé [20 ;21]. Les traitements stéroïdes des patients atteints de LED peuvent améliorer les taux de HDL, cependant, ils induisent d'autres changements, notamment une augmentation du cholestérol total, du LDL et des triglycérides [22]. De manière générale, les stéroïdes peuvent avoir un véritable effet bi-modal : les faibles doses jouant un rôle anti-inflammatoire, les doses plus élevées aggravant les facteurs de risque métabolique affectent de manière négative le risque d'athérosclérose.

## 2. Inflammation chez les patients atteints de LED

Le mécanisme de l'athérosclérose en général est désormais considéré comme ayant un composant inflammatoire chronique [23]. L'inflammation contribue au développement et à la progression de l'athérosclérose. Elle peut également être fondamentalement associée à l'instabilité et la rupture de la plaque [23, 24]. D'un point de vue épidémiologique, la protéine C-réactive de haute sensibilité (hs CRP) est un bon indicateur d'accidents cardiovasculaires futurs [25]. Il a également été déterminé que la hs CRP peut aider à prédire le risque d'accident cardiovasculaire bien plus que les facteurs de risque classiques seuls [26].

Dans plusieurs études, certaines atteintes cliniques du LED ont été associés à l'athérosclérose ; en particulier, l'atteinte pulmonaire, la péricardite et la vascularite

ont été mentionnées comme facteurs de risque importants [27, 28]. Les biomarqueurs de l'inflammation tels que la CRP, le complément C3 et la numération des leucocytes ont également été associés à l'athérosclérose chez les patients atteints [29]. Il existe plusieurs mécanismes spécifiques grâce auxquels l'inflammation dans le cadre du LED peut favoriser l'athérogénèse. Le dépôt des complexes immuns et l'activation du complément sont des mécanismes essentiels à la pathogénie du LED. Le complément activé stimule les cellules endothéliales et favorise le recrutement de leucocytes, ce qui peut être important dans le cadre de la progression des plaques d'athérome [30]. Le complexe terminal du complément C5b-9 induit également la libération précoce de MCP-1 et la libération plus tardive d'IL-6, à partir de cellules musculaires lisses. Ces molécules peuvent aider à perpétuer le processus inflammatoire au sein des plaques [31]. On a remarqué que le sérum de patients atteints de LED augmente considérablement la captation de cholestérol par les cellules musculaires lisses [32]. Les complexes immuns agissant par liaison au récepteur du C1q inhibent également la cholestérol-27-hydroxylase dans les lignées de cellules endothéliales et de monocytes/macrophages [33]. Le 27-hydrocholestérol est très hydrosoluble et peut facilement être extrait de la paroi artérielle par le mécanisme de transport inverse de cholestérol. Une réduction de cette activité enzymatique, réduisant probablement le transport inverse du cholestérol, favorisera l'accumulation de lipides dans l'espace sous-endothélial. L'inflammation associée à la maladie active conduit également à une dyslipidémie caractérisée par des taux élevés de cholestérol, de VLDL, de LDL et de triglycérides, ainsi une réduction du cholestérol HDL [34]. L'IL-6 inhibe la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme essentielle du métabolisme de VLDL et LDL. Les patients atteints de LED non traités ont une capacité réduite d'éliminer les chylomicrons, également liés à une baisse de l'activité LPL [35]. Il a récemment été découvert que des sérums

provenant de patients LED présentent une augmentation de l'activité anti-LPL qui est corrélée aux taux des triglycérides [36]. De plus, la dyslipidémie induite par le lupus est associée à la production de petites molécules de LDL denses, plus susceptibles à l'oxydation, et ainsi mieux retenues au sein de l'espace sous-endothélial. Un taux faible de HDL, observé au cours de l'inflammation active, est également un facteur de risque cardiovasculaire important et a été associé à une athérosclérose clinique et infraclinique chez les patients atteints de LED [37]. Le HDL jouent d'autres rôles biologiques importants, il a notamment une propriété anti-oxydante associée à l'activité de la paraoxonase 1 (PON-1). Les patients atteints de LED présentent une activité PON-1 réduite ; une étude a démontré que ceci était en relation inverse avec les titres d'anticorps anti-HDL [38]. De ce fait, dans le cadre du LED, l'inflammation et des anticorps nouvellement découverts peuvent contribuer ensemble à réduire les niveaux et l'activité du HDL [39].

### 3. Anticorps antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est associé aux accidents thrombotiques et/ou fausses couches à répétitions chez les patients atteints de LED. Il est également prouvé que dans la population générale, les anticorps anticardioline sont annonceurs d'accidents cardiovasculaires [40]. Certains sous-types d'anticorps antiphospholipides peuvent aussi favoriser l'athérogenèse. Les patients atteints de LED présentant des anticorps anticardioline IgG ont un profil lipidique anormal, avec notamment des taux bas de cholestérol total, de HDL-cholestérol et d'apolipoprotéine A-1 [41]. Les réactions croisées entre les anticorps des Apo A-1 et ACL peuvent expliquer cette association [42]. Il existe également une réaction croisée entre les aCL et les anticorps anti-LDL oxydées. De plus, des

anticorps des antilipoprotéines modifiées par le malonedialdéhyde sont fréquents chez les patients atteints de SAPL [43]. Une des fonctions physiologiques potentielles de la molécule bêta-2 glycoprotéine-1 est d'inhiber la captation des LDL oxydées par les « récepteurs scavenger » des macrophages. Dans ce contexte, les anticorps anti-bêta2-GP1 se lient au bêta2-GP1 et ce complexe favorise l'absorption de LDL oxydé par le récepteur Fc des macrophages [44]. Au cours d'une étude sur des patients atteints de lupus et/ou de SAPL, 57 p. 100 d'entre eux avaient aussi des complexes bêta2GP1-oxLDL circulants. Une corrélation a été établie entre la présence de ces complexes et des antécédents de thrombose artérielle.

Svenungsson et al. ont trouvé que les accidents cardiovasculaires des patients atteints de LED étaient associés à la présence d'un anticoagulant lupique [45].

L'association entre les anticorps antiphospholipides et l'athérosclérose infraclinique est moins évidente. Cependant, au cours d'une étude transversale de 200 femmes d'origine caucasioïde dans le Nord-Est de l'Angleterre, nous avons découvert que les anticorps antiphospholipides et/ou l'anticoagulant lupique étaient associés de manière significative avec la formation de la plaque d'athérome [46]. Certaines études ont également démontré que certains sous-groupes d'anticorps peuvent protéger contre l'athérogenèse [47 ; 48]. Il est donc possible qu'en plus de prédire des accidents cardiovasculaires thrombotiques, certains de ces sous-types d'anticorps peuvent également jouer un rôle clé dans le développement de l'athérome.

#### 4. Néphropathie

Une insuffisance rénale est un facteur de risque indépendant important en ce qui concerne les accidents cardiovasculaires et la mortalité [49]. Les patients souffrant de syndrome néphrotique et d'un excès de protéinurie présentent des profils lipidiques anormaux et un risque prothrombotique. L'insuffisance rénale est également courante chez les patients atteints de LED et est associée à une athérosclérose prématurée. Des études prospectives pourront nous aider à clarifier davantage le rôle de l'insuffisance rénale légère à modérée sur l'explication du risque excessif d'accidents cardiovasculaires observé chez les patients atteints de LED.

L'élévation de la créatininémie au delà de 1,3mg/dl (115umol/l) était significativement corrélée à la présence de plaque athéromateuse carotidienne en analyse univariée [50].

#### 5. Homocystéine

La concentration d'homocystéine plasmatique contribue également au risque CV de cette population puisque des valeurs plus élevées ont été retrouvées chez les lupiques avec des calcifications coronariennes que chez les témoins [13].

### III. PREVENTION DE LA MALADIE CV AU COURS DU LUPUS [8]

La prévention du risque CV repose actuellement sur l'estimation du risque CV par l'utilisation de formules dont celle de Framingham ou encore celle développée en Europe.

La prise en charge du risque CV comporte la définition des cibles thérapeutiques à atteindre pour chaque facteur de risque comme pour la population générale et des mesures thérapeutiques spécifiques propres au lupus.

#### 1-dyslipidémie

Le traitement de la dyslipidémie est basé sur la modification du taux de LDL-C. la cible lipidique proposée du LDL-C inférieur à 2,5 mmol/l ou inférieur à 1g/l pour un patient lupique est assimilée à celle d'un patient diabétique ou insuffisant rénal chronique ;c'est-à-dire un patient à haut risque CV.

#### 2- l'HTA

L'HTA, très fréquente au cours du lupus , variant de 10 à 40% selon les séries, est favorisée par la vie sédentaire, les corticoïdes et atteinte rénale associée. la cible de pression artérielle proposée inférieure à 138/80 mmHg est assimilée à celle des patients à haut risque CV. la prise en charge de l'HTA repose sur les mesures hygiéno-diététique mais aussi sur traitement pharmacologique tels un bloqueurs du système rénine-angiotensine ou les inhibiteurs calciques.

### 3-tabac

Sur les données épidémiologiques, le rôle de l'intoxication tabagique dans le développement de la maladie lupique reste controversé, avec des résultats conflictuels entre les études. Mais, une séropositivité pour les AC anti-ADN double brin est plus fréquente chez les patients lupiques fumeurs actifs que chez les non fumeurs.

### 4-obésité

L'obésité est une cause majeure de morbidité dans la population générale. L'impact de la masse corporelle sur la maladie lupique a été étudié dans une large cohorte de patients lupiques. De même des marqueurs de l'inflammation ont été reliés au surpoids. Donc l'obésité doit être dépistée et traitée chez les patients lupiques.

## IV. TRAITEMENTS SPECIFIQUES DE LA MALDIE LUPIQUE POUR REDUIRE LE RISQUE CV

### 1-Les agents anti-paludéens de synthèse

Les agents anti-paludéens de synthèse (APS) sont importants dans le traitement du LED léger à modéré. Ils présentent également des effets additionnels sur plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Plusieurs études ont démontré que chez les patients atteints de LED, les APS sont associés à des réductions des concentrations de cholestérol, surtout lorsque prescrits en association à un traitement stéroïdien [51 ; 52 ]. Les APS réduisent également les taux de VLDL- et LDL-cholestérol [53]. De plus, les taux de cholestérol HDL sont augmentés que les APS soient administrés en monothérapie ou en association à des stéroïdes. Les taux de triglycérides sont également plus bas chez les patients recevant des APS en association à des stéroïdes [54]. D'autres effets des APS incluent des effets sur l'inhibition de l'agrégation des plaquettes [55]. En particulier, il a été démontré que l'hydroxychloroquine peut également inhiber l'activation des plaquettes induite par l'exposition aux anticorps APL [56]. Enfin, les APS augmentent la durée de la demi-vie du complexe insuline-récepteur de l'insuline actif grâce à l'inhibition de la dissociation de l'insuline de ces récepteurs [57]. De ce fait, les patients sous agents antipaludéens ont tendance à avoir des glycémies à jeun plus faibles [58].

### 2-aspirine[8]

L'aspirine à faible dose diminue la fréquence des événements CV en prévention primaire et secondaire dans la population générale. En pratique, en l'absence de contre-indication à l'aspirine, un traitement prophylactique est proposé aux patients lupiques ayant au moins une des caractéristiques suivantes :

- un ATCD d'infarctus du myocarde, d'angor, d'accident vasculaire cérébrale.
- la présence d'AC APL ou anticoagulant circulant.
- une HTA.
- un diabète.
- hypercholestérolémie.
- tabagisme chronique.
- une insuffisance rénale.

### 3-immunosuppresseurs[8] :

L'effet des différents médicaments immunosuppresseurs qui sont administrés dans les formes sévères de la maladie lupique n'a jamais été évalué sur la prévalence des complications CV. Pourtant, ces médicaments sont administrés durablement et pourraient modifier diversement le risque CV . Des résultats expérimentaux suggèrent des effets anti-athérogènes des MMF. Cet inhibiteur de l'inosine-5-monophosphate déshydrogénase inhibe non seulement la prolifération des lymphocytes B et T, mais aussi la synthèse de molécules d'adhésion et de cytokines conduisant à la réduction du recrutement des lymphocytes et des monocytes des sites inflammatoires.



# OBJECTIFS

La mortalité cardiovasculaire CV est la première cause de mortalité au cours du lupus. La survenue d'une athérosclérose précoce au cours du lupus incrimine en partie les facteurs de risque classiques (ceux de l'étude de Framingham).

Mais qu'en est-il au Maroc ? A notre connaissance, il n'y a pas d'étude marocaine spécifique à la population lupique. D'où l'intérêt de notre étude dont les objectifs sont les suivants :

- Dégager les facteurs pouvant contribuer au développement de l'athérosclérose et de la maladie coronarienne chez les patients souffrant de LED.
- Evaluer :
  - o la fréquence de l'hypercholestérolémie ; hypertriglycéridémie ; et hypo-HDL C chez les patients lupiques
  - o sa relation avec les manifestations cardiovasculaires et les autres manifestations cliniques graves (néphropathie lupique, atteinte neurologique...),
  - o sa relation avec les résultats biologiques surtout le syndrome inflammatoire: CRP; VS; EPP
  - o sa relation avec l'ancienneté de la maladie et les traitements immunosuppresseurs reçus.



# **MATERIEL ET METHODES**

## 1. Type et population d'étude :

Nous avons réalisé une étude prospective portant sur 58 patients atteints de LES répondant aux critères de l'ACR de 1997 (voir annexe1), suivis en ambulatoire (consultation) ou en hospitalisation dans le service de Médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II à Fès de Madame le Professeur Bono W. durant une période d'une année allant de Janvier 2011 au Décembre 2011.

## 2. Données recueillies :

Pour chaque patient, une fiche a été établie comportant les manifestations cliniques, biologiques surtout le bilan lipidique (demander pour tout patient) et radiologiques (Echodoppler des troncs supra-aortiques) ainsi que les traitements reçus:(voir annexe 2)

## 3. Analyse statistique :

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques biologiques et cliniques des patients a été effectuée.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type, minimum et maximum et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, une analyse univariée a été faite pour rechercher les associations entre les différentes manifestations du LES ainsi que la dyslipidémie

Lors de la comparaison de groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Khi2, test de Student) en utilisant le logiciel Epi-info (version 3.3.2).



# RESULTATS

Notre étude concerne 58 cas colligés au service de médecine interne CHU Fès sur une période d'un an sur 2011.

## 1) Caractéristiques socio-démographiques :

### a- Sexe :

Notre série comprend 52 femmes (89,65 %) et 6 hommes (10,34 %) avec un sexe ratio femme/homme de 8,6. (Figure 1)

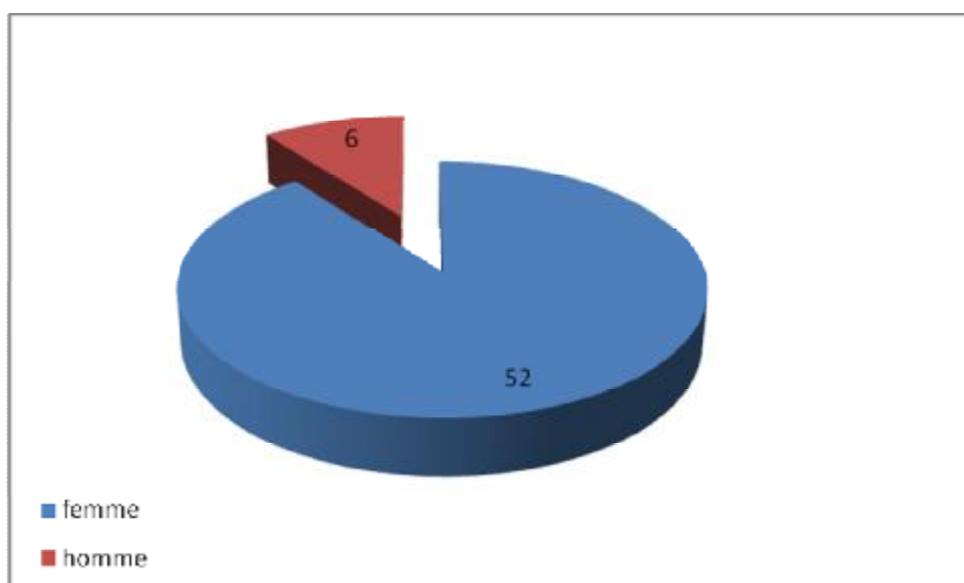


Figure 1 : la répartition des cas selon le sexe.

### b- Age :

L'âge moyen de nos patients lors de leur inclusion dans notre étude est de 34,42 ans avec des extrêmes allant de 16 ans et de 61 ans.

Nous avons observé 2 cas (3,4%) de lupus à début pédiatrique (début des symptômes  $\leq$  16 ans) et 1 cas où la maladie s'est déclarée à partir de 60 ans (1,7%).

Chez les hommes, la moyenne d'âge au début de la symptomatologie était de 37ans avec une médiane de 24 ans et des extrêmes de 19 et 47 ans,

alors que chez la femme elle était de 34,95 ans avec une médiane de 28,5 ans et des extrêmes de 16 et 61 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge (figure 2) . Dans 37,9% des cas (n= 22), les patients étaient âgés entre 20 et 30 ans.

Tableau I : Répartition du nombre de cas selon la tranche d'âge :

Age	Total	Hommes	Femmes	Pourcentage n=58
Age ≤ 20 ans	6	1	5	10,3%
20 < Age ≤ 30 ans	22	4	18	37,9%
30 < Age ≤ 40 ans	12	0	12	20,6%
40 < Age ≤ 50 ans	7	1	6	12%
Age > 50 ans	10	0	10	17%

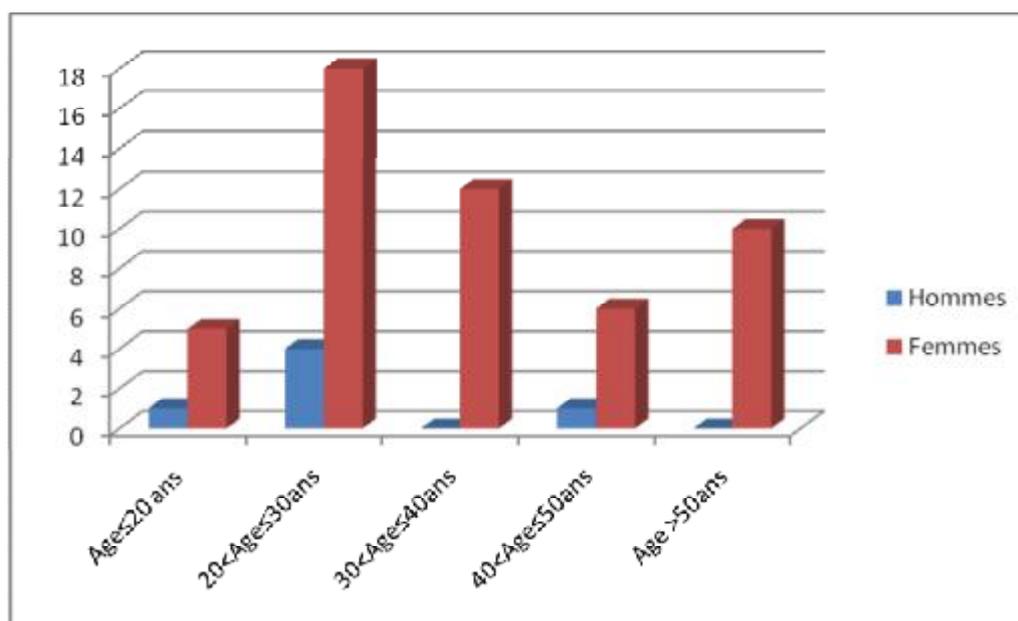


Figure 2 : Répartition du sexe selon les tranches d'âge.

## 2) La durée d'évolution:

- la durée d'évolution moyenne de la maladie dans notre échantillon est de 2 ans.

## 3) Les antécédents de nos patients:

-Dix de nos patientes lupiques étaient ménopausées au cours de notre étude soit 20% des femmes.

-Des antécédents cardiovasculaires classiques selon Framingham sont présents chez 22,4% de nos patients (13 cas) avec 5 cas d'hypertension artérielle (HTA) (8,6%), 4 cas de rhumatisme articulaire aigu (RAA) (6,8%), 3 cas de cardiopathie ischémique (5,1%) et 1 cas d'embolie pulmonaire (1,7%).

-l'obésité est retrouvée chez 5 cas soit (8,6%),

-le diabète est colligé chez 4cas (6,8%),

-Une notion de tabagisme actif est retrouvée chez 5 patients (8,6%),

-Un antécédent de tuberculose traitée et déclarée guérie est retrouvé chez 8 patients (13,79%) avec 6 tuberculoses pulmonaires, 1 tuberculose pleurale et 1 cas de tuberculose péricardique.

-Dans 1 cas une hypothyroïdie est retrouvée sous traitement par la L-Thyroxine (1,7%).

-Notre série comporte aussi une patiente suivie pour myasthénie.

Donc au total les facteurs de risque cardiovasculaire

(Figure 3) retrouvés sont:

\* L'âge > 60 ans est rapporté chez 2 patients,

\* le sexe masculin chez 6 cas,

\*l'obésité chez 5 cas.

\*L'HTA chez 5 cas.

\*Le diabète chez 4 cas.

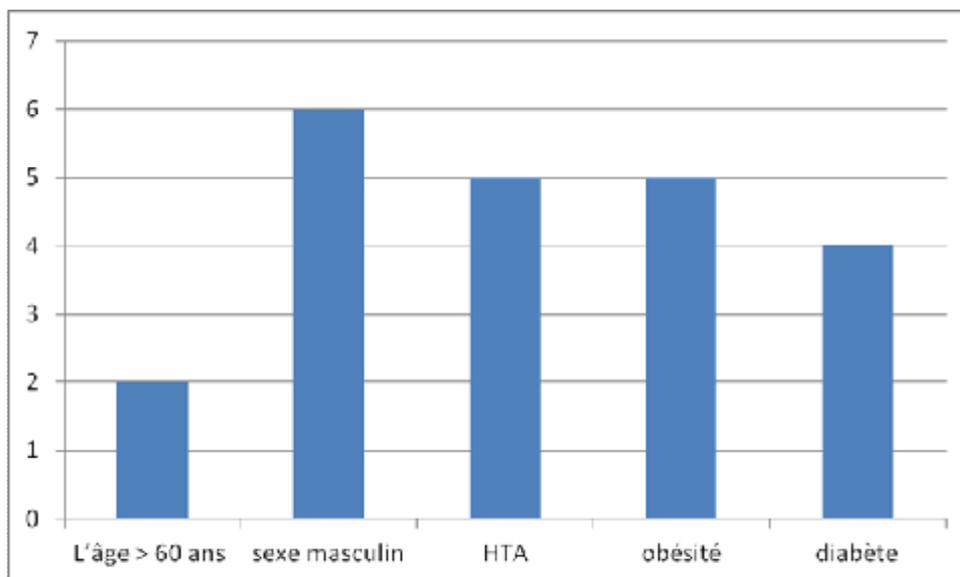


Figure 3 : facteurs de risque cardiovasculaire de la population lupique

#### 4) Le bilan lipidique:

Le dosage du bilan lipidique (cholestérol total ; triglycéride ; LDL-C ; et HDL-C) a été réalisé chez tous nos patients.

##### a) Cholestérolémie :

-pour la cholestérolémie les références que nous avons établies sont représentées dans le tableau II

Tableau II : interprétation du taux de cholestérol.

Taux de cholestérol	Interprétation
<2 g/l	Idéal
Entre 2 et 2,5 g/l	Limite
>2,5 g/l	élevée

-Dans notre série on a colligé (figure 4):

\*cholestérol < 2 g/l chez 50 cas

\*  $2 \leq \text{cholestérol} \leq 2,5$  g/l chez 5 cas

\* cholestérol > 2,5g/l chez 3 cas

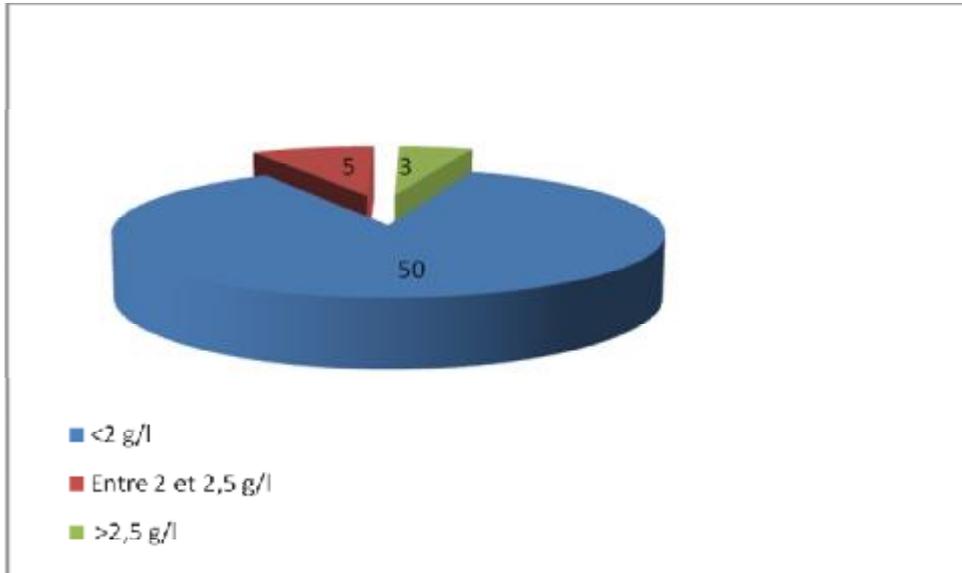


Figure 4 :répartition selon le taux de cholestérolémie

## b) La triglycéridémie:

-pour la triglycéridémie les références que nous avons établies sont représentées dans le tableau III

Tableau III : interprétation du taux de triglycéride.

Taux de triglycéride	Interprétation
<1,5 g/l	normal
Entre 1,5 et 1,99 g/l	Élevé Limite « bordeline »
Entre 2 et 4,99 g/l	Élevé
>5 g/l	Très élevée Risque accru

-Dans notre série on a colligé (figure 5):

\*triglycéride <1,5 g/l chez 52 cas

\*  $1,5 \leq \text{triglycéride} \leq 1,99$  g/l chez 1 cas

\*  $2 \leq \text{triglycéride} \leq 4,99$  g/l chez 5 cas

\* triglycéride > 5g/l chez aucun cas

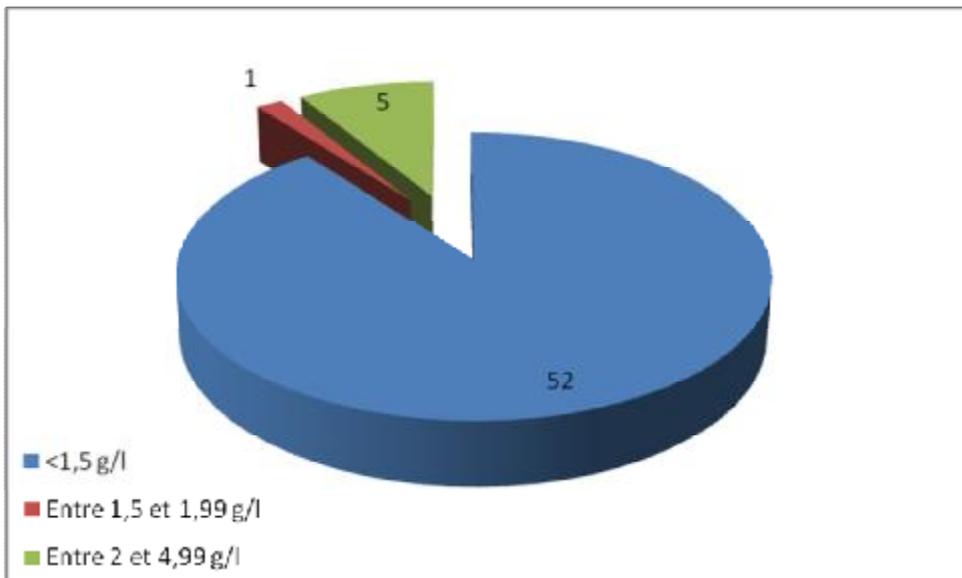


Figure 5 :répartition selon le taux de triglycéridémie

c) HDL-Cholestérolémie :

-pour le taux de HDL-cholestérol les références que nous avons établies sont représentées dans le tableau IV

Tableau IV : interprétation du taux d'HDL-cholestérol.

Taux de HDL-cholestérol	Interprétation
<0,5 g/l	bas
Entre 0,5 et 0,9 g/l	normal
>0,9 g/l	élevée

-Dans notre série on a colligé (figure 6):

\*HDL-cholestérol<0,5 g/l chez 11 cas

\*  $0,5 \leq \text{HDL-cholestérol} \leq 0,9$  g/l chez 47 cas

\* HDL-cholestérol > 0,9/l chez aucun cas

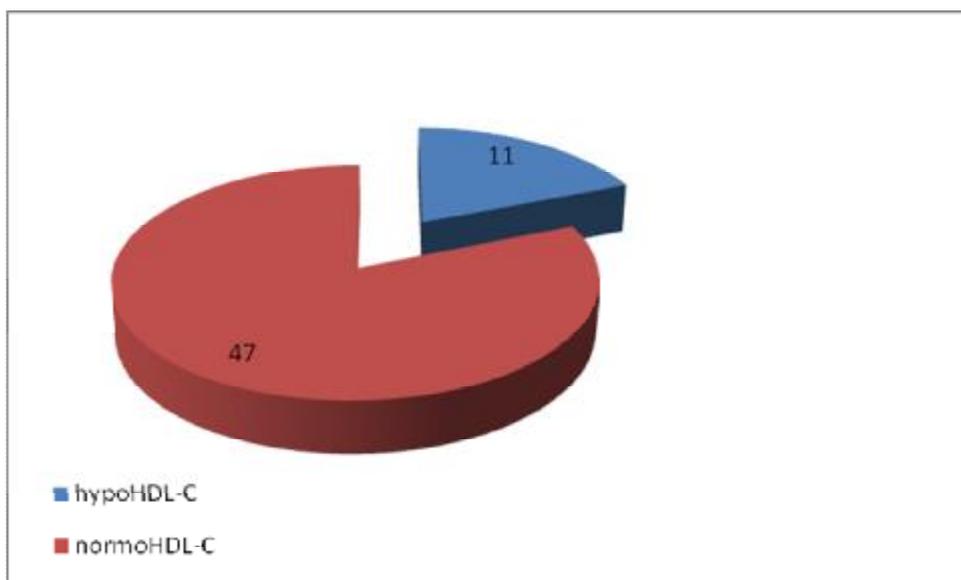


Figure 6 :répartition selon le taux de HDL-cholestérolémie

d) LDL-Cholestérolémie :

-pour le taux de LDL-cholestérol, les références que nous avons établies sont représentées dans le tableau V

Tableau V : interprétation du taux d'LDL-cholestérol.

Taux de LDL-cholestérol	Normale selon sexe
Entre 1et 1,50 g/l	femme
Entre 1,10 et 1,60 g/l	homme

-Dans notre série, nous avons colligé chez les femmes (figure 7):

\*LDL-cholestérol $\leq$ 1,5 g/l chez 49 cas

\* LDL-cholestérol > 1,5g/l chez 3 cas

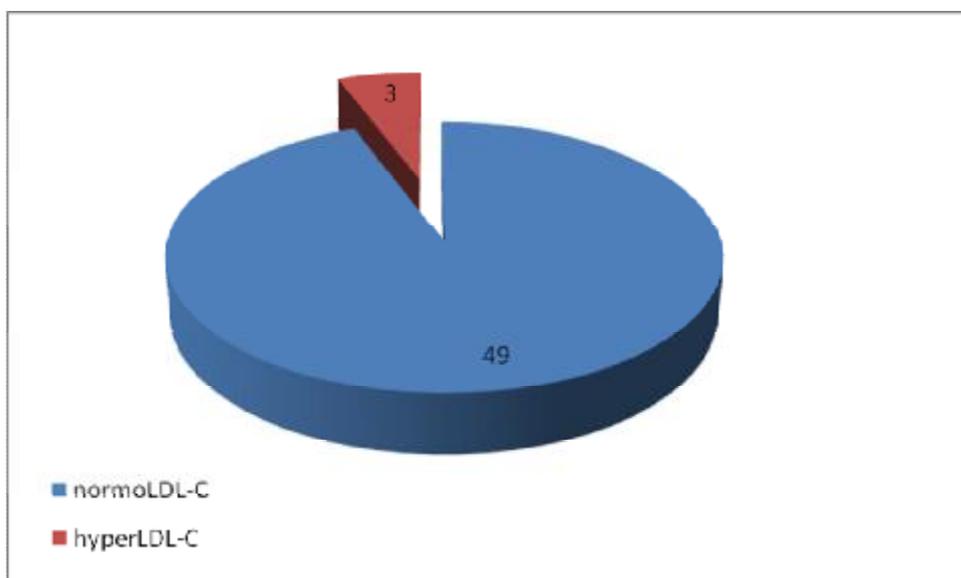


Figure 7 :répartition selon le taux de LDL-cholestérolémie chez les femmes

-Dans notre série on a colligé un LDL-C normal chez tous les hommes.

Au total, on retrouve une dyslipidémie chez 20 cas des patients lupique parmi 58 patients soit 34,48% (figure 8) ;

Le tableau VI récapitule les dyslipidémies colligées dans notre série :

Tableau VI : récapitulatif des dyslipidémie colligées dans notre série

Dyslipidémie	N=cas
Hypercholestérolémie	3
Hypertriglyceridémie	6
HyperLDL-C	3
hypoHDL-C	11

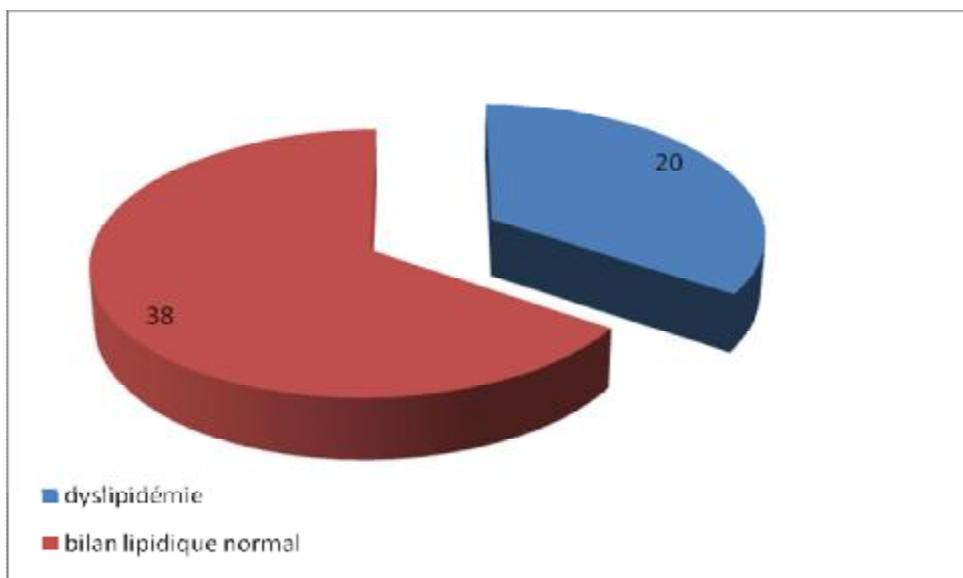


Figure 8 :la dyslipidémie dans notre échantillon

## 5) Les manifestations cliniques:

### a-chez tous les patients

Dans notre étude, les manifestations cliniques sont variables d'un patient à l'autre et d'ailleurs on les a recherchés systématiquement afin d'effectuer des corrélations statistiques permettant de voir si certaines manifestations sont reliées au dyslipidémie; le tableau VII ainsi que la figure 9 résume les différents atteintes chez tout l'échantillon.

tableau VII : les différents atteintes chez tout l'échantillon

Manifestation clinique	Lupus (N=58)	
Atteinte cardiaque	18 cas	31%
Atteinte cutanée	48 cas	83%
Atteinte articulaire	46 cas	79%
Atteinte rénal	26 cas	45%
Atteinte neurologique	8 cas	14%
Atteinte hématologique	31 cas	53%
Atteinte pulmonaire	1 cas	2%
Atteinte vasculaire	3 cas	5%
Autres	1 cas	2%

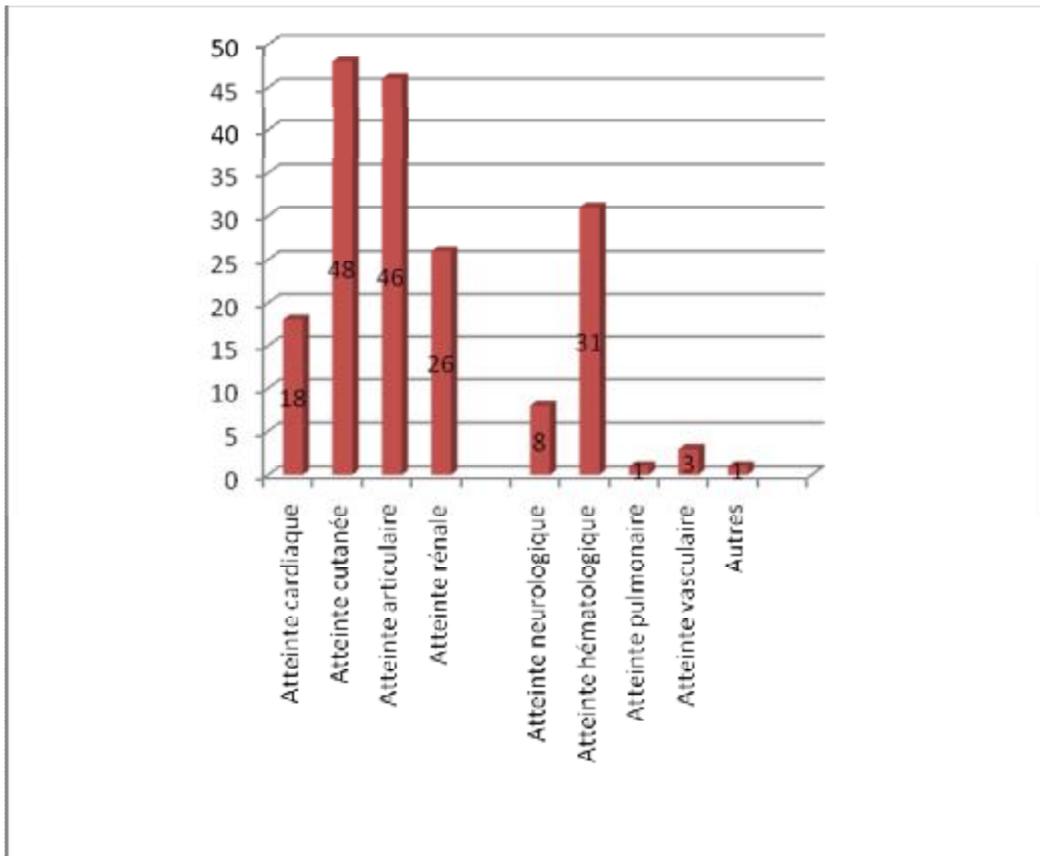


Figure 9 :les différents atteintes chez tout l'échantillon

### b-chez les patients dyslipidémiques

Chez les 20 patients lupique et dyslipidémique ; les manifestations cliniques qu'on a colligé sont les suivantes (en prenant seulement les patients qui ont une hypoHDL-C ; une hypertriglyceridémie ;et une hypercholéstérolémie) :voir tableau

VIII

Tableau VIII : Répartition des atteintes en fonction de type de dyslipidémie

Manifestation clinique	Lupus avec dyslipidémie(N=20)		
	HypoHDL-C	hyperTg	hyperC
Atteinte cardiaque	6	4	0
Atteinte cutanée	10	6	2
Atteinte articulaire	10	6	1
Atteinte rénale	5	5	1
Atteinte neurologique	1	1	0
Atteinte hématologique	6	4	2
Atteinte pulmonaire	0	0	0
Atteinte vasculaire	0	0	0
Autres	1	0	0

Nous observons que les patients dyslipidémiques ont développé des manifestations viscérales sévères telles que l'atteinte rénale et l'atteinte cardiaque ; les 11 patients qui ont une atteinte rénale sont tous à un stade IV à la PBR et nécessitent un immunosuppresseur.

Pour les 10 cas d'atteinte cardiaque, seulement 2 cas ont une atteinte coronarienne confirmée par la coronarographie; alors que 3 cas de myocardite objectivée à l'échocardiographie et 5 cas de péricardite.

Pour les 12 cas d'atteinte hématologique chez les dyslipidémiques; nous avons retrouvé 6 cas d'anémie hémolytique et 6 cas de lymphopénie.

## c-corrélation entre groupe dyslipidémique et groupe témoin

En comparant les deux groupes :

- patients lupiques avec dyslipidémie
- patients lupiques mais sans dyslipidémie

Et en utilisant le logiciel Epi-Info pour calculer la « valeur p » ; nous observons que les manifestations cardiaques sont reliées significativement au groupe de patient lupique avec dyslipidémie chose retrouvée et illustrée dans la littérature ; pour les autres manifestations malgré qu'elles ne soient pas reliées significativement, elles sont présentes et fréquentes dans le groupe dyslipidémique telle que l'atteinte rénale : voir tableau IX

Tableau IX : corrélation statistiques entres les deux groupes avec et sans dyslipidémie

Manifestation clinique	Lupus avec dyslipidémie (N=20)	Lupus sans dyslipidémie (N=38)	Valeur p
Atteinte cardiaque	10	8	0.02
Atteinte cutanée	18	30	0.29
Atteinte articulaire	17	29	0.44
Atteinte rénale	11	15	0.23
Atteinte neurologique	2	6	0.54
Atteinte hématologique	12	19	0.47
Atteinte pulmonaire	0	1	–
Atteinte vasculaire	0	3	–
Autres	1	0	–

## 6) Les examens paracliniques:

### a-chez tous les patients

Dans notre étude, les variables paracliniques auxquelles nous nous sommes intéressées sont :

- § VS accélérée
- § CRP augmentée
- § syndrome inflammatoire sur EPP
- § hypocomplémentémie
- § EIM > 6 mm à l'Echodoppler des TSA
- § AC antiphospholipide positif

Le tableau X résume ces différents paramètres chez tout l'échantillon.

Tableau X : les différents paramètres paracliniques chez tout l'échantillon

paracliniques	Lupus (N=58)	
VS accélérée	34 cas	59%
CRP augmentée	21 cas	36%
Sd inflammatoire sur EPP	19 cas	32%
hypoC3, C4	12 cas	21%
AC antiPL	8 cas	14%
EIM augmentée	2 cas	3%

## b-chez les patients dyslipidémiques

Chez les 20 patients lupiques et dyslipidémiques; le syndrome inflammatoire est très important par rapport au groupe témoin (voir tableau XI)

Tableau XI : répartition des résultats des examens paracliniques en fonction de type de dyslipidémie

Ex paracliniques	Lupus avec dyslipidémie(N=20)		
	HypoHDL-C	hyperTG	hyperChol
VS accélérée	7	6	2
CRP augmentée	6	5	1
Sd inflammatoire sur EPP	6	5	1
hypoC3,C4	7	5	0
AC antiPL	1	1	0
EIM	2	0	0

## c-corrélation entre groupe dyslipidémique et groupe témoin

En comparant les deux groupes :

- patients lupiques avec dyslipidémie
- patients lupiques mais sans dyslipidémie

Et en utilisant le logiciel Epi-Info pour calculer la « valeur p » ; on observe que le syndrome inflammatoire est relié significativement au groupe de patient lupique avec dyslipidémie chose retrouvée et illustrée dans la littérature ; ainsi que l'hypocomplémentémie qui est très significative; de même que l'épaisseur intima média augmentée (voir tableau XII)

Tableau XII : corrélation statistiques entres les deux groupes avec et sans  
dyslipidémie

Ex Paracliniques	Groupe dyslipidémique	Groupe témoin	Valeur p
VS accélérée	15	19	0.05
CRP augmentée	12	9	0.006
Sd inflammatoire sur EPP	12	7	0.001
hypoC3, C4	12	0	<0.00001
AC antiPL	2	6	0.54
EIM	2	0	0.04

## 7) Le traitement:

- Tous nos patients étaient mis sous un APS type hydrochloroquine
- Parmi les 58 patients , 28 cas ont été mis sous corticothérapie dont 14cas avaient une dyslipidémie.
- seulement 20 cas qui sont mis sous Immunosuppresseur (Cyclophosphamide avec relais par Azathioprine), et dont 7 cas avaient une dyslipidémie.



# DISCUSSION

On estime que l'incidence des nouveaux événements de maladie coronarienne chez les patients souffrant de LED est d'environ 1,2 à 1,5 p. 100 par an [59 ; 60]. Le risque relatif est particulièrement élevé chez les femmes entre 35 et 44 ans. Le risque peut être 50 fois plus élevé chez cette population [59]. Une étude de type cas contrôle menée en Grande Bretagne a démontré que chez des patients présentant leur premier infarctus du myocarde, l'odds-ratio ajusté (ajusté pour les facteurs de risque classiques, les antécédents d'angor et la néphropathie) de présenter un diagnostic de LED était de 2,67 (95 p. 100 IC 1,34 – 5,34). Pour les patients âgés de moins de 70 ans, l'odds-ratio ajusté était de 3,47 (95 p. 100 IC 1,47 – 8,06).

L'étendue des lésions d'athérosclérose infracliniques, étudiée par plusieurs techniques d'imagerie, est également accrue chez les patients atteints de LED. En utilisant l'imagerie SPECT de perfusion myocardique à double isotope (DIMPI), 40 p. 100 des patients présentaient des anomalies de perfusion, la majorité d'entre elles étant des défauts réversibles pouvant être attribués à une ischémie.

De même, les patients souffrant de LED présentent un plus grand nombre de plaques d'athérome détectées par ultrason en mode B, par rapport aux patients contrôle ne souffrant pas de LED (37 p. 100 contre 15 p. 100,  $p < 0,001$ ).

La fonction endothéliale, évaluée par la mesure de la dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale, est également anormale chez les patients atteints de LED.

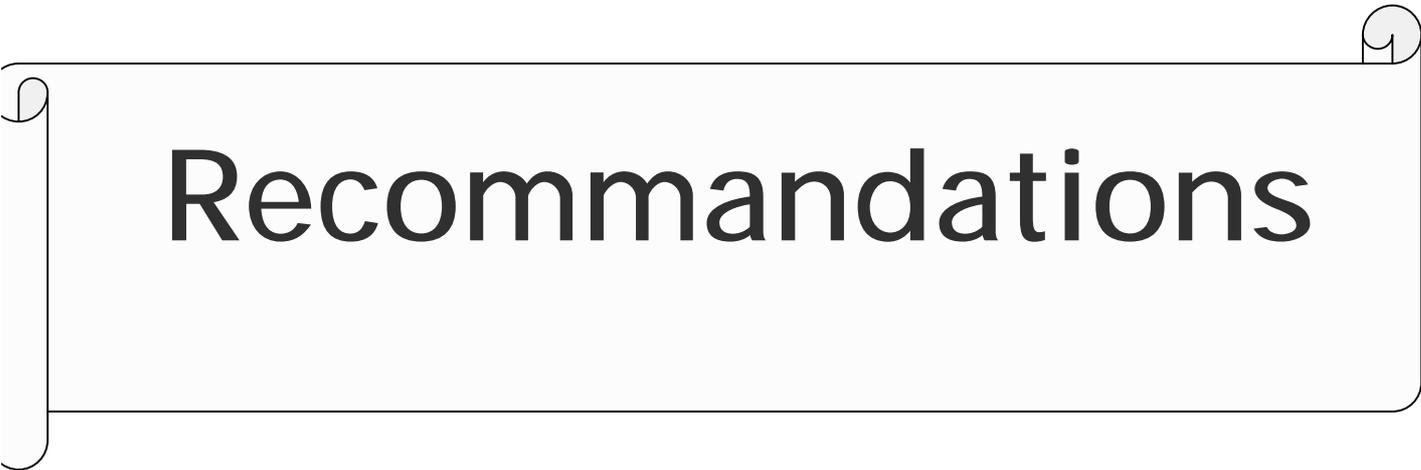
Étant donné la prévalence de l'athérosclérose chez les patients atteints de LED, on peut estimer que ces derniers présentent plus de facteurs de risque classiques de maladie cardiovasculaire que prévu. L'étude de facteur de risque de Toronto a comparé 235 patients atteints de LED à des femmes consultant un cabinet de santé familial pour un examen physique annuel. Les femmes atteintes de LED présentaient une prévalence supérieure d'hypertension et de diabète de type II. Elles présentaient également une ménopause en moyenne 4 ans plus tôt, avaient un style

de vie plus sédentaire et un cholestérol VLDL et des triglycérides élevés ; chose retrouvée et prouvée statistiquement même chez notre population.

Les facteurs de risque classiques sont également associés au développement de l'athérome. Il semble que les facteurs clés sont l'hypercholestérolémie, l'âge avancé au moment du diagnostic de LED, le vieillissement et/ou la durée de la maladie, l'hypertension et les antécédents de tabagisme. Dans une étude de cohorte, une augmentation du cholestérol total était un indicateur d'un événement

cardiovasculaire à venir, et les patients qui présentaient un cholestérol total continuellement élevé de plus de 5,2 mmol/l pendant les 3 premières années de la maladie avaient une incidence cumulée de 24 p. 100 de maladie cardiovasculaire sur une période de suivi de 10 à 12 ans [60]. Néanmoins, les facteurs de risque classiques ne peuvent pas entièrement expliquer le risque de maladie cardiovasculaire et les patients atteints de LED présentent, en moyenne, un facteur de risque cardiovasculaire moins classique au moment de l'accident. De plus, les estimations de risque de Framingham ne prédisent pas avec certitude le taux futur d'accidents cardio-vasculaires chez les patients atteints de LED. Après ajustement de l'estimation de risque de Framingham, les patients atteints de LED présentent un risque 7 à 17 fois plus élevé de souffrir d'un accident cardiovasculaire [59]. Des études de l'athérosclérose infraclinique ont démontré que le LED est indépendamment associé

à une fréquence accrue d'athérosclérose accélérée [11].

A decorative border resembling a scroll, with a light gray background and a thin black outline. The corners are rounded and feature small scroll-like details.

# Recommendations

La littérature met en évidence le lien entre la maladie lupique et le risque cardiovasculaire majoré; chose prouvée statistiquement sur notre échantillon de population marocaine à l'instar de toutes les séries publiées.

Notre étude a été limitée par divers problèmes :

- Difficulté de recrutement de toute notre population lupique du fait de l'absence de coordonnées consignées sur les dossiers, ou de l'absence de réponse des patients ou de la perte des dossiers à cause des problèmes d'archivage.

- Manque de moyen des patients et problème de couverture sociale avec bilans incomplets.

Nos recommandations principales :

- Palier au problème d'archivage des dossiers par la mise en place d'un registre électronique, chose qui devient actuellement facile par le système de dossier informatisé « HOSIX-MODULE MEDICAL »

- Une prise en charge unifiée de nos patients.

Par ailleurs, nous recommandons fortement d'effectuer une évaluation de l'athérosclérose chez tout patient lupique ayant une atteinte cardiaque, rénale, ou ayant un syndrome inflammatoire ou une hypocomplémentémie devant la significativité de ces résultats dans notre étude.



# CONCLUSION

Les patients atteints de LED ont un risque plus élevé de développer une athérosclérose accélérée, et dans certains groupes d'âge, le risque associé au lupus peut être jusqu'à 50 fois plus élevé que celui d'un groupe du même âge non affecté de LED. L'athérosclérose infraclinique est également plus présente dans cette population.

Les patients atteints de LED ont une plus grande prévalence des facteurs de risque classiques tels qu'une hypertension artérielle et un diabète de type II. Ces facteurs de risque classiques jouent un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Il existe cependant, chez les patients atteints de LED, une série de facteurs supplémentaires qui sont susceptibles d'être importants, notamment la ménopause prématurée et l'insuffisance rénale chronique, ainsi que le dépôt de complexes immuns et l'activation de complément. De plus, les anticorps antiphospholipides et l'exposition chronique à des traitements stéroïdiens sont également susceptibles de jouer un rôle majeur dans l'athérogenèse chez les patients atteints de LED.

On peut conclure qu'il existe une combinaison de FR traditionnels et non traditionnels qui augmente le risque CV au cours du LED.



# RESUME

INTRODUCTION : la survenue d'une athérosclérose précoce au cours du lupus est actuellement établie ; deux groupes de facteurs sont incriminés : les facteurs de risque classiques (ceux de l'étude de Framingham) et les facteurs propres à la maladie (ancienneté ; activité et traitement de la maladie). Aujourd'hui la mortalité cardiovasculaire est la première cause de mortalité au cours du lupus.

L'OBJECTIF : notre but est d'évaluer la fréquence de l'hypercholestérolémie ; l'hypoHDL-cholestérol et /ou hypertriglycéridémie chez les patients lupiques, et sa relation avec les manifestations cardiovasculaires et les autres manifestations cliniques graves (néphropathie lupique, atteinte neurologique...), ainsi que l'ancienneté de la maladie et les traitements immunosuppresseurs reçus.

PATIENTS ET METHODES : Nous rapportons les résultats d'une étude prospective dans laquelle nous avons inclus 58 patients lupiques suivis en consultation ou en hospitalisation dans le service de médecine interne sur une période de 1an. Les paramètres de l'étude sont : l'âge, le sexe ; les facteurs de risque cardiovasculaire, le bilan lipidique (cholestérol total ,LDL cholestérol, HDL cholestérol, et triglycéride) ainsi qu'une évaluation clinique et thérapeutique de la maladie.

RESULTATS : nos patients sont repartis en 52 femmes et 6 hommes, l'âge moyen est de 34,42 ans avec des extrêmes de [16-61 ans] ; la durée d'évolution moyenne de la maladie est de 2ans. L'âge comme facteurs de risque cardiovasculaire est rapporté chez 2 patients, le sexe masculin chez 6 cas, et l'obésité chez 5 cas. Une hypercholestérolémie est retrouvée chez 3 patients; une hypertriglycéridémie chez 6 patients; 11 patients ont une hypoHDL - lémie .L'épaisseur intima média évaluée chez 19 patients était normale < 1mm et

seulement chez 2 cas était augmentée. Chez les patients qui ont une hypercholestérolémie et /ou hypertriglycéridémie ;ont retrouve un deux cas de syndrome coronarien ,la néphropathie lupique est rapportée chez 11 patients .atteinte cardiaque est relié significativement au groupe lupique avec une dyslipidémie.

CONCLUSION :les premiers résultats montrent que les patients qui ont un bilan lipidique perturbé sont ceux qui développent plus des manifestations cardiovasculaires, d'ou l'intérêt de continuer cette étude et de recruter plus de patients, afin même d'évaluer l'effets des immunosuppresseurs sur les maladies cardiovasculaires des malades lupiques.



# ANNEXES

## Annexe1: Critères de l'ACR modifiés en 1997

### *Critères diagnostiques du LES*

- 1) Erythème malaire
- 2) Lupus discoïde
- 3) Photosensibilité
- 4) Ulcérations orales
- 5) Arthrite non déformante
- 6) Pleurésie ou péricardite
- 7) Protéinurie > 0,5 g/j ou > +++ ou cylindres cellulaires
- 8) Convulsions ou psychose
- 9) Atteinte hématologique :
  - a. anémie hémolytique ou
  - b. leucopénie (< 4000/mm<sup>3</sup> à deux occasions au moins) ou
  - c. lymphopénie (< 1500/mm<sup>3</sup> à deux occasions au moins) ou
  - d. thrombopénie (< 100 000/mm<sup>3</sup>) en l'absence de cause médicamenteuse
- 10) Anomalies immunologiques :
  - a. anticorps anti-ADN natif ou
  - b. anticorps anti-Sm ou
  - c. taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
- 11) Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicaments inducteurs)

Annexe2: Fiche d'exploitation :

Fiche d'exploitation

N° d'ordre :

Evaluation du bilan lipidique au cours du Lupus Erythémateux Systémique

Identité :

Nom :

Prénom :

Sexe : homme femme

Age :

Profession :

Mutualiste : oui non

Antécédents :

HTA  Diabète  obésité  manifestation CV

tabagisme chronique

Durée de suivie au service :.....mois

Bilan lipidique :

-cholestérol total :.....

-triglycéride :.....

-LDL-cholestérol :.....

-HDL-cholestérol :.....

Manifestation clinique :

▪ manif. Générale : non oui

▪ atteinte cutanée: oui non

▪atteinte rhumatologiques : oui non





Annexe 3 : Indice d'activité SLEDAI

Organe/système	Manifestation nouvelle apparue depuis 10 jours	Index relatif
1. système nerveux	1. Convulsions 2. Psychose 3. Syndrome organique 4. Œil (rétine, nerf optique) 5. Nerfs crâniens 6. Céphalées	8
2. Vasculaire	1. Vascularite	8
3. Rein	1. Cylindres 2. Hématurie 3. Protéinurie 4. Pyurie	4
4. Locomoteur	1. Arthrite 2. Myosite	4
5. Peau	1. Rash malaire récent 2. Alopécie 3. Ulcères muqueux	2
6. Sérite	1. Pleurésie 2. Péricardite	2
7. Anomalies immunologiques	1. Hypocomplémentémie 2. Elévation des anti-ADN	2
8. Anomalies hématologiques	1. Thrombopénie 2. Leucopénie	1
9. Signes généraux	1. Fièvre	1

Score SLEDAI maximum 107



# BIBLIOGRAPHIE

1-O. Meyes. Lupus érythémateux systémique. EMC-Rhumatologie

Orthopédie 2 (2005) 1-32.

2-A.S. Korganow ; T. Martin ; J.L. Pasquali. Lupus Erythémateux Systémique. Faculté de Médecine ULP Strasbourg France Année 2002  
[http://www.ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/immunopathologie/lupus\\_erymateux.pdf](http://www.ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/immunopathologie/lupus_erymateux.pdf)

3-Francès C, Bécherel PA et Piette JC. Manifestations dermatologiques du Lupus. EMC Dermatologie, 98-495-A-10, 2000, 13p.

4-A.Fredenrich. Dyslipidémies secondaires. EMC Endocrinologie-Nutrition 10-368-P-10

5-Yoshimura T, Ito M, Sakoda Y, Kobori S, Okamura H. Rare case of autoimmune hyperchylomicronemia during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;76:49-51

6-Pruneta V, Moulin P, Labrousse F. Characterization of a new case of autoimmune type I hyperlipidemia: long-term remission under immunosuppressive therapy. J Clin Endocrinol Meta 1997;82:791-6.

7-Kihara S, Matsuzawa Y, Kubo M. Autoimmune hyperchylomicronemia. N Engl J Med 1989;320:1255-9.

8-Jean-Jacques Boffa, Jean Philippe Rougier. le risque cardiovasculaire accru du lupus :données physiopathologiques et thérapeutiques. Néphrologie et thérapeutiques(2009) 5,595-602.

9- UROWITZ MB, BOOKMAN AA, KOEHLER BE et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med, 1976, 60, 221-225.

10-MANZI S, MEILAHN EN, RAIRIE JE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus : comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol, 1997, 145, 408-415.

11- I. N. BRUCE: COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES  
DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ. 116597UJN NEPHRO Chap05 Page 53 Lundi,  
12. mars 2007 10:26 10

12-UROWITZ MB,IBANEZ D,GLADMAN DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors.J Rheumatol 2007;34(1):70-5

13-Asanuma Y ,Oeser A,Shintani AK, Turner E, Olsen N,Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.N Engl J Med 2003;349(25):2407-15

14-Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD,et al.Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.N Engl J Med 2003 ; 349(25):2399-406.

15-Belizna CC, Richard V,et al. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome :an intrinsic finding .Semin arthritis Rheum 2008 ; 37 (6) :373-80.

16- BULKLEY BH, ROBERTS WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. Am J Med, 1975, 58 , 243-264.

17-PETRI M, PEREZ-GUTTHANN S, SPENCE D, HOCHBERG MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med, 1992,93 , 513-519

18-DORIA A, SHOENFELD Y, WU R et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 2003, 62 , 1071-1077.

19- MACGREGOR AJ, DHILLON VB, BINDER A et al. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 1992,51,152-155.

20-PETRI M, SPENCE D, BONE LR, HOCHBERG MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort : prevalence, recognition by patients, and preventive practices. Medicine (Baltimore), 1992,71, 291-302.

21- LEONG KH, KOH ET, FENG PH, BOEY ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus.J Rheumatol, 1994,21, 1264-1267.

- 22- ETTINGER WH, GOLDBERG AP, APPLEBAUM-BOWDEN D, HAZZARD WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med*, 1987,83, 503-508
- 23- ROSS R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *NEJM*, 1999,340, 115-126
- 24-LIUZZO G, GORONZY JJ, YANG H et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2000,101, 2883-2888.
- 25- RIDKER PM, HENNEKENS CH, BURING JE, RIFAI N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *NEJM*, 2000,342, 836-843.
- 26-RIDKER PM, RIFAI N, ROSE L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *NEJM*, 2002, 347, 1557-1565.
- 27-HOSENPU D, MONTANARO A, HART MV et al. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1984, 77, 286-292.
- 28-SELLA EM, SATO EI, LEITE WA et al. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62, 1066-1070.

29-SELZER F, SUTTON-TYRRELL K, FITZGERALD SG et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 151-159

30-HANSSON GK, LIBBY P, SCHONBECK U, YAN ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*, 2002, 91, 281-291.

31-VIEDT C, HANSCH GM, BRANDES RP et al. The terminal complement complex C5b-9 stimulates interleukin-6 production in human smooth muscle cells through activation of transcription factors NF-kappa B and AP-1. *FASEB Journal*, 2000, 14, 2370-2372.

32-KABAKOV AE, TERTOV VV, SAENKO VA et al. The atherogenic effect of lupus sera : systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin Immunol Immunopathol*, 1992, 63, 214-220.

33-REISS AB, MARTIN KO, JAVITT NB et al. Sterol 27-hydroxylase : high levels of activity in vascular endothelium. *Journal of Lipid Research*, 1994, 35, 1026-1030.

34-BORBA EF, BONFA E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus : influence of disease,activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*, 1997, 6, 533-539.

35-BORBA EF, BONFA E, VINAGRE CG et al. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2000, 43, 1033-1040.

36-REICHLIN M, FESMIRE J, QUINTERO-DEL-RIO AI, WOLFSON-REICHLIN M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2002, 46, 2957-2963.

37-BRUCE IN, GLADMAN DD, IBANEZ D, UROWITZ MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. II. Predictive factors for perfusion abnormalities. *J Rheumatol*, 2003, 30, 288-291.

38-DELGADO AJ, KUMAR S, ISENBERG DA. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*, 2003, 42, 893-899.

39-DINU AR, MERRILL JT, SHEN C et al. Frequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in patients with SLE. *Lupus*, 1998, 7, 355-360.

40-VAARALA O, MANTTARI M, MANNINEN V et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation*, 1995, 91, 23-27.

41-LAHITA RG, RIVKIN E, CAVANAGH I, ROMANO P. Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1993, 36, 1566-1574.

42-DINU AR, MERRILL JT, SUTTON-TYRELL K et al. Autoantibodies to apolipoprotein A1 (APOA1) in an SLE population : Relationship to HDL levels and to carotid atherosclerosis by ultrasound assessment. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(Suppl), S139.

43-VAARALA O, ALFTHAN G, JAUHAINEN M et al. Crossreaction between antibodies to oxidised lowdensity lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1993, 341, 923-925.

44-ROMERO FI, ATSUMI T, TINAHONES FJ et al. Autoantibodies against malondialdehyde-modified lipoprotein(a) in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 1999, 42, 2606-2611.

45-HASUNUMA Y, MATSUURA E, MAKITA Z et al. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol*, 1997, 107, 569-573.

46-KOBAYASHI K, KISHI M, ATSUMI T et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2glycoprotein I : implication as an atherogenic autoantigen. *Journal of Lipid Research*, 2003, 44,716-726.

47-AHMAD Y, BODILL H, SHELMERDINE J et al. Antiphospholipid antibodies (APLA) contribute to atherogenesis in SLE. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (Suppl 1), S191.

48-NICOLO D, GOLDMAN BI, MONESTIER M. Reduction of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by passive administration of antiphospholipid antibody. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, 2974-2978.

49-ANAVEKAR NS, MCMURRAY JJ, VELAZQUEZ EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *NEJM*, 2004, 351, 1285-1295.

50-Maksimowicz-Mckinnon K, Magder LS. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33(12):2458-63.

51- WALLACE DJ, METZGER AL, STECHER VJ et al. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease : reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med*,1990, 89, 322-326.

52-RAHMAN P, GLADMAN DD, UROWITZ MB et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol*, 1999, 26, 325-330

53-TAM LS, GLADMAN DD, HALLETT DC et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2000, 27, 2142-2145.

54-BORBA EF, BONFA E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *Journal of Rheumatology*, 2001, 28, 780-785.

55-PROWSE C, PEPPER D, DAWES J. Prevention of the platelet alpha-granule release reaction by membrane-active drugs. *Thrombosis Research*, 1982, 25, 219-227.

56-ESPINOLA RG, PIERANGELI SS, GHARAVI AE et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thrombosis & Haemostasis*, 2002, 87, 518522.

57-BEVAN AP, KROOK A, TIKERPAE J et al. Chloroquine extends the lifetime of the activated insulin receptor complex in endosomes. *J Biol Chem*, 1997, 272, 26833-26840.

58-PETRI M, YOO S-S. Predictors of glucose intolerance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1994, 37 (Suppl), S323.

59-ESDAILE JM, ABRAHAMOWICZ M, GRODZICKY T et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2001,44, 2331-2337.

60-BRUCE IN, UROWITZ MB, GLADMAN DD, HALLETT DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1999, 26 , 2137-2143.