

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

par

I. N. BRUCE*

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 [1]. D'autres ont par ailleurs confirmé cette association [2]. Il semble que cette association d'un processus auto-immun 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. Cet article prendra en compte les divers facteurs pouvant contribuer au développement de l'athérosclérose et de la maladie coronarienne chez les patients souffrant de LED.

* « Reader and Honorary consultant » en Rhumatologie, Unité d'Épidémiologie de l'ARC, Stopford Building, Université de Manchester, Oxford Road, Manchester M 13 9PT.

FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2007
(www.medecine.flammarion.com)

ÉTENDUE DU PROBLÈME DANS LE CADRE DU LED

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 [3, 4]. 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 [2]. Une étude de type cas-contrôle menée en Grande Bretagne [5] 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 infraclinique, 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 [6]. 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, $p < 0,001$) [7]. 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 [8].

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 [9]. 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 [9]. Les facteurs de risque classiques sont également associés au développement de l'athérome, comme démontré dans le cadre d'études de la maladie clinique et infraclinique [2, 10-12]. 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 [4]. Néanmoins, les facteurs de risque classique 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 [13]. De plus, les estimations de risque de Framingham ne prédisent pas avec certitude le taux futur d'accidents cardiovasculaires 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 [3]. Des études de l'athérosclérose infraclinique ont démontré que le LED est indépendamment associé à une fréquence accrue d'athérosclérose accélérée [7, 8].

FACTEURS ASSOCIÉS AU LED CONTRIBUANT À L'ATHÉROGENÈSE

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 [14]. 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 [7]. 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 [2, 11, 15]. 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 [16]. D'autres groupes ont également noté que seules les doses plus élevées de stéroïdes sont associées à un taux de lipides élevé [4, 17, 18]. 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 [16, 19]. 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.

Inflammation chez les patients atteints de LED

Le mécanisme de l'athérosclérose en général est désormais considéré comme ayant un composant inflammatoire chronique [20]. 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 [20, 21]. D'un point de vue épidémiologique, la protéine C-réactive de haute sensibilité (hsCRP) est un bon indicateur d'accidents cardiovasculaires futurs [22]. Il a également été déterminé que la hsCRP peut aider à prédire le risque d'accident cardiovasculaire bien plus que les facteurs de risque classiques seuls [23].

Dans plusieurs études, certaines atteintes cliniques du LED ont été associées à l'athérosclérose ; en particulier, l'atteinte pulmonaire, la péricardite et la vascularite ont été mentionnées comme facteurs de risque importants [4, 24, 25]. 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

de LED [12, 26]. 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 [27]. 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 [28]. On a remarqué que le sérum de patients atteints de LED augmente considérablement la captation de cholestérol par les cellules musculaires lisses [29]. 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 [30]. 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 [31]. 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 [32]. 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 [33]. 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 [12, 34]. 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 [35]. 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 [36, 35].

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 [37]. Certains sous-types d'anticorps antiphospholipides peuvent aussi favoriser l'athérogénèse. 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 [38]. Les réactions croisées entre les anticorps des Apo A-1 et aCL peuvent expliquer cette association [35, 36, 39]. 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(a) sont fréquents chez les patients atteints de SAPL [40, 41]. Une des fonctions physiologiques potentielles de la molécule bêta-2 glycoprotéine-1 est d'inhiber la captation des LDL oxydées par les « *recép-teurs 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 [42]. 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 bêta2-GP1-oxLDL circulants. Une corrélation a été établie entre la présence de ces complexes et des antécédents de thrombose artérielle [43].

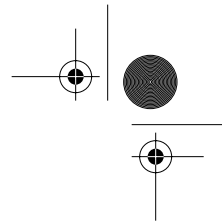
Svenungsson et al. ont trouvé que les accidents cardiovasculaires des patients atteints de LED étaient associés à la présence d'un anticoagulant lupique [12]. L'association entre les anticorps antiphospholipides et l'athérosclérose infraclinique est moins évidente [7, 26]. Cependant, au cours d'une étude 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 [44]. Certaines études ont également démontré que certains sous-groupes d'anticorps peuvent protéger contre l'athérogenèse [45]. 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.

Néphropathie

Une insuffisance rénale est un facteur de risque indépendant important en ce qui concerne les accidents cardiovasculaires et la mortalité [46]. Les patients souffrant de syndrome néphrotique et d'un excès de protéinurie présentent des profils lipidiques anormaux [18] et un risque prothrombotique. L'insuffisance rénale est également courante chez les patients atteints de LED [9] et est associée à une athérosclérose prématurée [15, 26]. Dans notre groupe transversal, nous avons observé une association significative entre les récepteurs de l'EGF et la présence de plaque d'athérome (Y. Ahmad, *communication personnelle*). 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.

TRAITEMENT ANTI-PALUDÉEN DE SYNTHÈSE (APS) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LED, UN AGENT CARDIOPROTECTEUR ?

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 [47, 48]. Les APS réduisent également les taux de VLDL- et LDL-cholestérol



[49]. 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 basses chez les patients recevant des APS en association à des stéroïdes [50]. D'autres effets des APS incluent des effet sur l'inhibition de l'agrégation des plaquettes [51]. En particulier, il a été démontré que l'hydroxychloroquine peut également inhiber l'activation des plaquettes induite par l'exposition aux anticorps APL [52]. 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 [53]. De ce fait, les patients sous agents anti-paludéens ont tendance à avoir des glycémies à jeun plus faibles [54].

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'hypertension et 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. Au cours des études futures, nous essaierons de comprendre comment l'inflammation chronique favorise l'athérogenèse. De plus, il est nécessaire de mener des essais cliniques interventionnels pouvant aider à réduire le poids que représente la maladie coronarienne dans cette population à haut risque.

Remerciements

Le Dr Bruce a été soutenu par l'Ontario Lupus Association (Geoff Carr Lupus Fellowship), la Heart and Stroke Foundation en Ontario, l'Arthritis Research Campaign (GB), Lupus UK, le Welcome Trust et le Charitable Funds of Central Manchester ainsi que le Children's University Hospital NHS Trust.

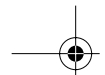
BIBLIOGRAPHIE

1. UROWITZ MB, BOOKMAN AA, KOEHLER BE et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1976, **60**, 221-225.
2. 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.

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ 59

3. 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.
4. BRUCE IN, UROWITZ MB, GLADMAN DD, HALLETT DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1999, **26**, 2137-2143.
5. 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.
6. BRUCE IN, BURNS RJ, GLADMAN DD, UROWITZ MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol*, 2000, **27**, 2372-2377.
7. ROMAN MJ, SHANKER BA, DAVIS A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *NEJM*, 2003, **349**, 2399-2406.
8. EL MAGADMI M, BODILL H, AHMAD Y et al. Systemic lupus erythematosus : an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*, 2004, **110**, 399-404.
9. BRUCE IN, UROWITZ MB, GLADMAN DD et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus : the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 3159-3167.
10. GLADMAN DD, UROWITZ MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1987, **14** Suppl 13, 223-226.
11. 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.
12. SVENUNGSSON E, JENSEN-URSTAD K, HEIMBURGER M et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*, 2001, **104**, 1887-1893.
13. RAHMAN P, UROWITZ MB, GLADMAN DD et al. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1999, **26**, 2363-2368.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. LEONG KH, KOH ET, FENG PH, BOEY ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1994, **21**, 1264-1267.
19. ETTINGER WH, GOLDBERG AP, APPLEBAUM-BOWDEN D, HAZZARD WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med*, 1987, **83**, 503-508.
20. ROSS R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *NEJM*, 1999, **340**, 115-126.
21. LIUZZO G, GORONZY JJ, YANG H et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2000, **101**, 2883-2888.
22. 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.
23. 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.
24. HOSENPUD JD, MONTANARO A, HART MV et al. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1984, **77**, 286-292.
25. 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.
26. 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.

27. HANSSON GK, LIBBY P, SCHONBECK U, YAN ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*, 2002, **91**, 281-291.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. BORBA EF, BONFA E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus : influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*, 1997, **6**, 533-539.
32. BORBA EF, BONFA E, VINAGRE CG et al. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 1033-1040.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. VAARALA O, ALFTHAN G, JAUHAINEN M et al. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1993, **341**, 923-925.
41. ROMERO FI, ATSUMI T, TINAHONES FJ et al. Autoantibodies against malondialdehyde-modified lipoprotein(a) in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**, 2606-2611.
42. 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.
43. KOBAYASHI K, KISHI M, ATSUMI T et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I : implication as an atherogenic autoantigen. *Journal of Lipid Research*, 2003, **44**, 716-726.
44. AHMAD Y, BODILL H, SHELMEKDINE J et al. Antiphospholipid antibodies (APLA) contribute to atherogenesis in SLE. *Arthritis Rheum*, 2004, **50** (Suppl 1), S191.
45. 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.
46. ANAVEKAR NS, MCMURRAY JJ, VELAZQUEZ EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *NEJM*, 2004, **351**, 1285-1295.
47. 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.
48. 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.



COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ 61

49. 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.
50. 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.
51. PROWSE C, PEPPER D, DAWES J. Prevention of the platelet alpha-granule release reaction by membrane-active drugs. *Thrombosis Research*, 1982, **25**, 219-227.
52. ESPINOLA RG, PIERANGELI SS, GHARAVI AE et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thrombosis & Haemostasis*, 2002, **87**, 518-522.
53. 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.
54. PETRI M, YOO S-S. Predictors of glucose intolerance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1994, **37** (Suppl), S323.

