



# Atteintes cardiaques dans les connectivites: l'exemple du lupus érythémateux systémique

Rev Med Suisse 2010; 6: 804-11

S. Chappuis  
P. Vogt  
S. Petitpierre  
A. Leimgruber  
F. Spertini  
P.-A. Bart

## Cardiac involvement in connective tissue diseases: the example of systemic lupus erythematosus

When we think of cardiac affection in the context of systemic lupus erythematosus (SLE), we usually refer to pericarditis first. As frequent as this affection is, it is actually not the only cardio-vascular problem that occurs with this systemic inflammatory disease. Are the cardiac events – ranging from multiple heart valve involvements to increased cardiovascular risks – clinically significant? And are they involving a specific follow-up, treatment or support? We are therefore trying to evaluate these questions in order to give some recommendations to any practitioners following up a lupus patient, or a patient suffering from any other inflammatory systemic disease.

Quand on pense à atteinte cardiaque dans le contexte du lupus érythémateux systémique (LES), c'est toujours la péricardite que l'on évoque en premier! Et pour fréquente que soit cette atteinte, ce n'est pourtant pas le seul problème cardiovasculaire que l'on observe dans cette maladie inflammatoire systémique. En conséquence, les manifestations cardiaques – qui vont d'atteintes valvulaires multiples à une augmentation marquée du risque cardiovasculaire – sont-elles cliniquement significatives et impliquent-elles une prise en charge, un suivi ou un traitement particuliers? C'est ce que nous tentons d'évaluer et de préciser dans cette publication, afin de donner quelques recommandations à tout praticien confronté à un patient présentant une atteinte lupique, ou toute autre maladie inflammatoire systémique.

## INTRODUCTION

En raison du développement de moyens d'investigations de plus en plus performants et de l'augmentation de la survie des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES), consécutive aux progrès thérapeutiques, de nouvelles comorbidités sont devenues plus apparentes notamment au plan cardiovasculaire. On estime que plus de la moitié des patients présenteront une atteinte cardiaque au cours de leur maladie. Toutes les structures cardiaques peuvent être impliquées. Ces manifestations sont le résultat de plusieurs facteurs tels que l'inflammation, les facteurs de risques cardiovasculaires ou les traitements associés (les corticostéroïdes en particulier). Les maladies cardiovasculaires sont à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité considérables chez ces patients. En effet, dans la plupart des études de cohorte, on dénombre une mortalité cardiovasculaire moyenne entre 7 et 30%.

## VIGNETTE CLINIQUE

Nous présentons ici une patiente de 25 ans connue pour un LES depuis 2002, caractérisé par une anémie hémolytique, des épanchements pleuraux bilatéraux et d'emblée par une glomérulonéphrite. Après traitement de stéroïdes et de cyclophosphamide, la situation rénale est maîtrisée.

A fin 2007, on note progressivement une détérioration de la fonction rénale (créatinine 390 µmol/l, urée 38,2 mmol/l) qui motive une reprise du traitement de stéroïdes, avec adjonction de cyclophosphamide et de rituximab. Événement nouveau, la patiente développe parallèlement un épanchement péricardique circonferentiel de 7 mm d'épaisseur dont le diagnostic différentiel oscille entre péricardite urémique et péricardite lupique.

L'évolution rénale est défavorable. Début d'une hémodialyse en décembre 2007 qui n'empêche toutefois pas la progression de l'épanchement péricardique (14 mm), avec répercussion hémodynamique modérée. L'échocardiographie révèle une bonne fraction d'éjection (FE 60%) sans trouble segmentaire,



une insuffisance aortique (IA) de degré 2/4 (valve légèrement épaissie), et une insuffisance mitrale (IM) de degré 1/4. L'évolution est lentement favorable sous traitement immunosuppresseur et hémodialyse. En mai 2008, un contrôle biologique de routine révèle une agranulocytose qui motive un arrêt des traitements immunosuppresseurs.

Le 01.01.2009, la patiente présente un état subfébrile persistant, avec toux et expectorations, sans frissons ni myalgies associées, traité par antibiothérapie (quinolones à large spectre). L'évolution est défavorable avec apparition d'une dyspnée progressive avec orthopnée (stade IV). Notion de douleurs latéro-thoraciques gauches depuis environ deux semaines partiellement respiro-dépendantes. On remarque à l'examen clinique des lésions cutanées nouvelles sur le tronc et les bras.

À l'entrée à l'hôpital, la patiente est hypertendue, subfébrile. Pas de souffle ni de frottement à l'auscultation cardiaque. Insuffisance respiratoire partielle ( $pO_2$  à 51,1 mmHg et  $pCO_2$  à 23,4 mmHg avec saturation à 88%). La radiographie thoracique montre une cardiomégalie globale avec opacités pulmonaires basales diffuses, bilatérales. Les résultats de laboratoire sont résumés dans le **tableau 1**. L'échocardiographie révèle une dysfonction systolique biventriculaire sévère avec FEVG à 20-25% et un épanchement péricardique de 16 mm maximum, non circonférentiel sans compression visible des cavités droites.

Le diagnostic différentiel se pose alors entre une myocardiopathie lupique ou virale, une atteinte ischémique ou toxique (cyclophosphamide, rituximab).

## MYOCARDITE LUPIQUE

### Aspects épidémiologiques et physiopathologiques

La prévalence clinique de la myocardiopathie, chez les patients atteints de LES, est relativement faible (de l'ordre de 9% en moyenne),<sup>1</sup> alors que celle observée à l'autopsie, dans les années 1950 à 1960, était plus fréquente, de l'ordre de 50 à 80%.<sup>2</sup> Depuis l'introduction des corticostéroïdes, elle s'est très nettement abaissée (entre 6 et 8% des examens post mortem).<sup>1,2</sup> Certaines études histopathologiques utilisant l'immunofluorescence ont mis en évidence des dépôts de complexes immuns et de complément dans la paroi des vaisseaux myocardiques et dans le tissu périvasculaire, également retrouvés au sein des faisceaux musculaires myocardiques. Ces éléments parlent en faveur d'une atteinte vasculaire primaire causée par des complexes immuns avec activation du complément, inflammation et atteinte myocardique secondaire. Après guérison, on peut ainsi noter des foyers de fibrose. Ces lésions myocardiques peuvent évoluer vers la myocardiopathie chronique puis la cardiomyopathie dilatée.<sup>1</sup>

### Présentation clinique et diagnostic

La grande majorité des myocardiopathies est d'origine virale, et leur décours est habituellement bénin. Il est clair qu'un diagnostic précis prend toute son importance dans des

**Tableau 1. Examens de laboratoire**

Paramètres	Valeurs chez la patiente	Valeurs normales
VS	14 mm/h	< 20
CRP	66 mg/l	< 10 mg/l
C3	0,26 g/l (0,69 g/l en 01/2008)	0,75-1,4 g/l
C4	0,03 g/l (0,07 g/l en 01/2008)	0,1-0,34 g/l
Troponine I	1,15 µg/l	< 0,04 µg/l
CK (au pic)	419 U/l (fraction MB: 5,5%)	25-140 U/l
NT-proBNP	35 000 ng/l	< 150 ng/l
Leucocytes	11 G/l	4-10 G/l
Hémoglobine	95 g/l (sans signe d'hémolyse)	117-157 g/l
Thrombocytes	291 G/l	150-350 G/l
ANA	1/20480 moucheté (1/10240 en 01/2008)	< 1/80
Anti-dsDNA	790 UI/l (126 UI/l en 01/2008)	< 200 UI/l
Créatinine	534 µmol/l	< 80 µmol/l
Urée	6,3 mmol/l	2,9-6,4 mmol/l

contextes cliniques particulièrement foudroyants, et tout spécialement en cas d'atteinte majeure de la fonction cardiaque. Dans ce type de situations, il est nécessaire d'avoir à disposition des moyens diagnostiques plus performants et plus agressifs (biopsie endomyocardique), car l'attitude thérapeutique en dépend: une myocardiopathie non reconnue et non traitée peut mener au décès.

En ce sens, la présentation clinique n'a que peu de rendement, car elle est généralement aspécifique (fièvre, palpitations, symptômes de décompensation cardiaque ou douleurs thoraciques non liées à l'effort pouvant facilement mimer un infarctus). On note volontiers une cardiomégalie à la radiographie du thorax, qui doit faire exclure un épanchement péricardique.<sup>1</sup> À l'ECG, on note le plus fréquemment des anomalies aspécifiques du segment ST, des extrasystoles, des troubles de conduction et des tachycardies supraventriculaires et ventriculaires. Les enzymes cardiaques (CK, troponines) sont généralement augmentées,<sup>1</sup> mais pas constamment. Par contre, la myocardiopathie sera associée à d'autres éléments permettant en général de reconnaître la connectivite et donc de placer l'atteinte cardiaque dans cet ensemble... Néanmoins, il reste parfois difficile de distinguer l'origine virale de l'origine lupique chez un patient déjà connu pour un LES.

Devant une clinique évocatrice de myocardiopathie, il s'agit alors d'évaluer par échocardiographie la fonction myocardique et d'identifier la présence de troubles de la contraction, leur localisation ainsi que leur sévérité.<sup>1</sup> En cas de suspicion d'atteinte ischémique, une coronarographie devra être réalisée afin d'exclure une origine coronarienne comme cause de la dysfonction cardiaque.<sup>1,2</sup> L'IRM cardiaque est indispensable pour la détection d'atteintes myocardiques inflammatoires car elle permet de localiser les zones atteintes et donc de procéder à des biopsies dirigées.<sup>3</sup> Cela peut considérablement améliorer le rendement de la biopsie endomyocardique, dont la sensibilité est basse en raison du caractère focal de la myocardiopathie lupique. La biopsie



endomyocardique permet dans un nombre non négligeable de cas de confirmer l'atteinte myocardique et de faire un diagnostic différentiel entre myocardite infectieuse (virale) ou inflammatoire. L'image histologique permettra d'une part de documenter la présence ou non d'un infiltrat inflammatoire (en général plus important dans les étiologies auto-réactives comme la myocardite lupique), et surtout d'appliquer des méthodes telles qu'immunohistochimie et PCR virale (à la recherche de virus cardiotropes et tout particulièrement les entérovirus (par exemple: Coxsackies) et Parvovirus B19).

Ainsi, il est essentiel d'écartier rapidement une étiologie virale et auto-immune. Ensuite, d'autres causes de myocardite ou de cardiopathie devront être évoquées, comme une cardiotoxicité, en pensant plus particulièrement aux antimalariques (chloroquine ou hydroxychloroquine), médicaments largement répandus dans le traitement du LES, pouvant être à l'origine de cardiomyopathie aussi bien restrictive qu'hypertrophique.

### Traitement

Il dépend évidemment de la sévérité de l'atteinte cardiaque et de sa cause. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de préciser au mieux son étiologie. Dans un contexte d'atteinte virale, l'utilisation de stéroïdes sera évitée au profit d'éventuels antiviraux, alors qu'elle est primordiale dans un contexte inflammatoire (LES ou sarcoïdose, par exemple). Même s'il n'y a guère de recommandations pour la prise en charge de la myocardite lupique, le traitement repose sur l'emploi de corticostéroïdes à hautes doses, en général par voie intraveineuse, éventuellement associés à un autre immunosuppresseur (cyclophosphamide, azathioprine...). En cas de suspicion de cardiotoxicité aux antimalariques, le traitement doit impérativement être stoppé, car la fonction cardiaque peut s'améliorer chez une partie des patients.<sup>2</sup>

## PÉRICARDITE LUPIQUE

### Aspects épidémiologiques

Il s'agit d'une atteinte cardiaque classique du LES et l'une des plus fréquentes. Elle en constitue un critère diagnostique de la classification émise par l'American college of rheumatology. Elle peut être aiguë ou chronique, unique ou récidivante. Un patient lupique sur quatre se présentera avec une péricardite symptomatique au cours de sa maladie. En termes de prévalence chez des patients connus pour un LES, des études échocardiographiques identifient une atteinte péricardique dans une proportion de 11 à 54% des cas, alors qu'à l'autopsie, cette prévalence peut s'élever jusqu'à 83%.<sup>2</sup>

### Présentation clinique et diagnostic

Cliniquement, la péricardite se présente par des douleurs thoraciques typiquement augmentées en position couchée, soulagées en position assise et penché en avant, à caractère respiro-dépendant avec ou sans dyspnée. Elle peut être accompagnée de fièvre. L'auscultation peut révéler une diminution des bruits cardiaques ou un frottement péricardique. Une participation pleurale est souvent associée.

Elle serait plus fréquente au début de la maladie ou lors de rechutes, bien qu'elle puisse se présenter à tout moment.<sup>2</sup>

L'évolution vers la péricardite constrictive est rare, quoique parfois décrite. Une tamponnade se présenterait entre 0 et 2% des cas et peut être le symptôme initial du LES. Une association entre péricardite et endocardite de Libman-Sacks a parfois été décrite.<sup>4</sup> L'échocardiographie transthoracique (ETT) est l'examen de choix tant pour le diagnostic que pour le suivi.

La plupart du temps, l'évolution est plutôt bénigne. La répétition des épisodes donnera des arguments pour une étiologie de type autoréactif. Des investigations plus invasives ne seront pratiquées qu'en cas d'atteinte sévère. L'analyse du liquide par péricardiocentèse pourra alors donner des indices en faveur d'une étiologie particulière. Dans le cas du lupus, ce liquide montre une leucocytose avec neutrophilie. Le complément peut y être abaissé et des anticorps antinucléaires peuvent être détectés. Rarement, on peut noter des cellules de lupus érythémateux avec un noyau plurilobulé et des corps d'hématoxyline. Les examens cytologiques et microbiologiques permettront d'écartier une origine néoplasique ou infectieuse.

### Traitement

Comme traitement de première ligne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont proposés éventuellement en association avec les corticostéroïdes, notamment en cas d'épanchement important. L'efficacité des immunoglobulines intraveineuses (IVIg) a été rapportée, même à doses relativement faibles. Les traitements immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate ou mycophénolate mofétil) peuvent être utiles en cas de péricardite récurrente mais on ne trouve malheureusement que peu de données dans la littérature sur leur bénéfice dans ce contexte. La colchicine semble avoir une certaine efficacité dans la prévention des récurrences chez des patients connus pour péricardite récurrente de toute origine. En cas d'épanchement péricardique important et compression des cavités droites, une péricardiocentèse est indiquée.

## RETOUR À NOTRE PATIENTE

On se trouve donc en présence d'une patiente connue pour un LES avec dysfonction myocardique sévère, d'apparition récente au vu d'une valeur de FEVG normale quelques semaines auparavant. L'abaissement franc du complément, l'élévation des titres d'anticorps anti-dsDNA et la présence de lésions cutanées typiques font suspecter une origine lupique à la décompensation cardiaque. Dès lors, la patiente est mise sous corticostéroïdes à hautes doses avec poursuite des dialyses. Le contrôle échocardiographique après trois jours de traitement montre une diminution de l'épanchement qui passe de 16 à 5 mm, avec une FE stable à 25%. Une IRM cardiaque (figure 1) pratiquée dans le même temps révèle une dysfonction importante (figures 1 A et 1 B) avec hypokinésie globale, plus marquée au niveau antérieur. L'évaluation en T2 (figure 1 C) montre un hypersignal du septum et de la paroi inférieure témoignant d'un œdème



de ces régions. Il n'y a pas de nécrose ou fibrose visible sur cet examen en l'absence de rehaussement tardif au gadolinium (figure 1 D). Un petit épanchement péricardique est présent (figures 1 A et 1 B).

Le contrôle échocardiographique au neuvième jour de traitement montre une bonne récupération de la fonction myocardique (FE passant de 25 à 60%). Le traitement de stéroïdes intraveineux est poursuivi pendant six jours, suivi par de la prednisone orale (1 mg/kg/j) associée au mycophénolate mofétil 1 g 2 x/jour.

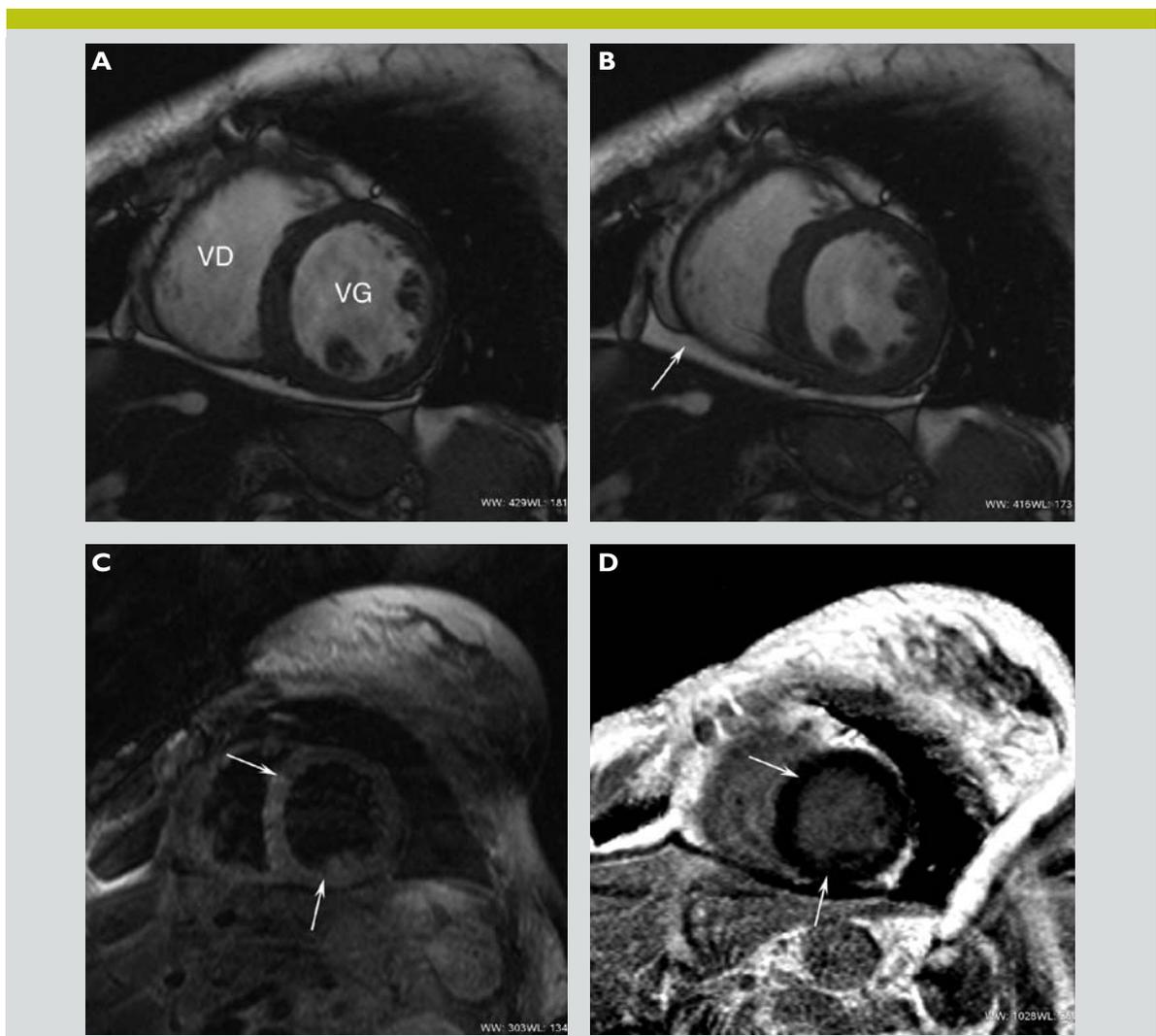
Dans ce cas précis, on renonce à réaliser une biopsie endomyocardique au vu de l'évolution favorable sous corticostéroïdes, évoquant fortement une myopéricardite lupique. De plus, en l'absence d'atteinte sugges-

tive d'ischémie à l'IRM, une coronarographie n'a pas été réalisée. L'absence de signe de nécrose à l'IRM n'exclut pas une myocardite, sa sensibilité n'étant pas de 100%. Par contre, la présence d'un œdème est compatible avec un tel diagnostic.

## VALVULOPATHIES

### Aspects physiopathologiques

Lorsqu'on évoque les manifestations cardiaques du LES, on se doit de citer les atteintes valvulaires; en effet, elles sont fréquentes. Cependant, la question qui se pose est de savoir quelle en est leur signification dans le suivi de patients lupiques. Dans le passé, ces valvulopathies étaient



**Figure 1. IRM cardiaque**

Coupe médioventriculaire en court axe en systole (A) et diastole (B). Une lame d'épanchement péricardique est visible en inférieur (en blanc, flèche). C. Image en T2; le septum et la paroi inférieure du ventricule gauche apparaissent plus clairs que le reste du myocarde (hypersignal, entre les flèches) témoignant d'un œdème de ces régions. D. Image en séquence inversion – récupération. Le myocarde sain apparaît en noir. Aucun rehaussement tardif n'est visible dans les territoires qui présentaient un œdème dans la figure C (flèches) synonyme d'absence de fibrose ou nécrose.



surtout diagnostiquées post mortem et n'étaient pas cliniquement significatives. On retrouvait des végétations valvulaires de Libman-Sacks chez 35 à 65% des autopsies<sup>5</sup> mais leur fréquence est en diminution depuis l'introduction des stéroïdes.<sup>2,5</sup> L'endocardite de Libman-Sacks décrite en 1924 chez quatre patients lupiques est une atteinte valvulaire verruqueuse non bactérienne touchant surtout la valve mitrale. Actuellement, on observe souvent d'autres lésions telles que des épaissements valvulaires qui représenteraient un stade ultérieur d'un même processus pathologique et seraient le résultat de l'évolution de ces végétations. La fibrose et le raccourcissement des feuillets qui en découlent seraient à l'origine de la dysfonction valvulaire.<sup>5</sup> La pathogenèse de l'endocardite de Libman-Sacks impliquerait la formation d'un thrombus sur une valve endommagée, induisant une inflammation, évoluant vers une fibrose avec distorsion et dysfonction.<sup>5</sup> Des dépôts de complexes immuns et de compléments ont été mis en évidence sur des valves atteintes. Des anticorps anticardiolipines ont également été identifiés, suggérant leur possible participation dans le processus physiopathologique.<sup>5</sup>

### Aspects épidémiologiques

Les atteintes valvulaires sont souvent sous-diagnostiquées, car la plupart du temps asymptomatiques. L'amélioration de la survie des patients et l'évolution des moyens diagnostiques sont à l'origine de la haute prévalence observée actuellement. Cette prévalence est très variable selon les moyens diagnostiques utilisés (échocardiographie transthoracique (ETT) ou transœsophagienne (ETO)) et les critères diagnostiques ultrasonographiques. Différentes études menées chez des patients lupiques rapportent une prévalence d'anomalies valvulaires de 20 à 40% à l'ETT,<sup>4,6,7</sup> et jusqu'à 61% à l'ETO.<sup>8</sup> Il s'agit le plus fréquemment d'épaississements valvulaires, plus rarement de végétations (de l'ordre d'un cas sur dix à l'ETT),<sup>4</sup> touchant de façon prédominante la valve mitrale, puis aortique. L'insuffisance valvulaire est la dysfonction la plus fréquemment associée, les sténoses étant plus rares. A l'autopsie, des atteintes sont retrouvées dans une proportion de 13 à 74%.<sup>2</sup>

### Anticorps antiphospholipides: facteurs favorisants?

Plusieurs études parlent en faveur d'une prévalence plus importante d'atteintes valvulaires en présence d'anticorps antiphospholipides. Une étude échocardiographique chez 93 patients lupiques a montré que la prévalence d'atteintes valvulaires était proportionnelle aux taux d'anticorps anticardiolipines (ACL).<sup>7</sup> Moyssakis et coll. se sont intéressés aux végétations de Libman-Sacks et ont trouvé une association significative avec les anticorps anticardiolipines IgM et IgG.<sup>4</sup> Dans une cohorte de 61 patients, Perez-Villa et coll. ont également trouvé une association entre les atteintes valvulaires sévères et la présence d'ACL ou d'anticoagulant lupique (LAC), notamment avec des hauts titres d'ACL IgG.<sup>6</sup>

### Quel est leur impact clinique?

A partir du moment où l'on sait qu'un patient atteint de LES est aussi connu pour une valvulopathie, il est impor-

tant de savoir si elle peut engendrer des complications ou des manifestations cliniques particulières. A cet égard, on peut citer quelques complications qu'il vaut la peine de connaître, en vue d'orienter la suite de la prise en charge: la pseudo-endocardite infectieuse, l'endocardite infectieuse et les complications thromboemboliques. La pseudo-endocardite infectieuse est une présentation clinique du LES actif. Le diagnostic différentiel entre pseudo-endocardite infectieuse et endocardite infectieuse peut être difficile, d'autant qu'elles peuvent coexister.<sup>5</sup> Les deux entités se présentent de la même manière (fièvre, fatigue, souffle nouveau, hémorragie en flammèches et végétations à l'échocardiographie), mais l'absence d'hémoculture positive, des taux modérés à élevés d'anticorps antiphospholipides et des leucocytes abaissés à normaux peuvent guider le clinicien vers le diagnostic de pseudo-endocardite infectieuse. L'incidence de l'endocardite infectieuse serait plus importante chez les patients lupiques avec lésion valvulaire préalable, diagnostiquée cliniquement chez 1,3% des patients et présente dans 4,9% des cas post mortem.<sup>2</sup> Quant aux complications thromboemboliques, elles doivent rester à l'esprit, car les patients avec endocardite de Libman-Sacks sont à risque d'événements thromboemboliques essentiellement cérébraux mais également coronariens.<sup>2</sup> Dans ce contexte, une étude mérite d'être signalée. Réalisée par ETT, elle a pu identifier que la présence d'une valvulopathie était un facteur de risque indépendant pour le développement d'un lupus neuropsychiatrique (par exemple: AVC, AIT, états confusionnels aigus, troubles cognitifs, convulsion ou psychose) ou de lésion cérébrale focale à l'IRM.<sup>9</sup> On peut donc conclure qu'en présence d'un LES, il vaut la peine de réaliser une échocardiographie initiale comme examen de référence. En effet, si l'on découvre une atteinte valvulaire, quelle qu'elle soit, il faudra en tenir compte, car elle peut aboutir à terme à une dysfonction significative. Quelques études rapportent entre 4,5 et 11% de dysfonctions significatives, nécessitant un geste opératoire dans 0,7 à 8% des cas.<sup>4,6</sup>

### Aspects thérapeutiques

Le fait que le LES soit associé à des lésions valvulaires est indiscutable. Cependant, les quelques études longitudinales réalisées chez ces patients n'ont pas permis de tirer des conclusions claires quant à leur évolution vers des valvulopathies hémodynamiquement significatives. De ce fait, l'attitude thérapeutique reste mal définie, notamment l'indication aux stéroïdes. L'aspirine serait à considérer chez les patients avec anticorps antiphospholipides et valvulopathie en prévention primaire antithrombotique comme le propose un consensus d'experts sur l'APS en 2003,<sup>10</sup> toutefois sans démonstration formelle d'efficacité. En prévention secondaire (présence d'anticorps antiphospholipides, valvulopathie et événements thromboemboliques), une anticoagulation orale est logiquement indiquée.<sup>5,10</sup> En ce qui concerne la prophylaxie antibiotique, la dernière révision (2009) des recommandations pour la prophylaxie de l'endocardite infectieuse de la Société européenne de cardiologie n'en fait pas mention dans ce contexte.



## MALADIE CORONARIENNE

### Données épidémiologiques cliniques

Différentes études ont montré chez les patients lupiques une prévalence de maladie coronarienne plus importante que dans la population générale avec un risque d'infarctus jusqu'à 50 fois plus important chez les femmes, âgées de 35 à 44 ans.<sup>11</sup> L'âge moyen du premier événement coronarien est de l'ordre de 49 ans, soit 15-25 ans plus tôt que dans la population générale. Le LES représenterait un facteur de risque indépendant pour un premier infarctus myocardique.<sup>12</sup> Dans une étude prospective contrôlée, après un suivi moyen de 7,2 ans, on notait 7,1% d'événements coronariens dans le groupe LES contre 2,1% dans le groupe contrôle.<sup>12</sup>

### Athérosclérose dans le LES

Plusieurs études ont montré, par différentes méthodes, une prévalence d'athérosclérose plus importante chez ces patients que dans la population générale. Des calcifications coronariennes sont visibles au CT-scan cardiaque chez environ 30% de patients lupiques asymptomatiques contre 8,6% dans une population contrôle.<sup>13</sup> Au Doppler carotidien, la présence de plaques carotidiennes était plus fréquente que dans la population générale (37,1% vs 15,2%), différence surtout marquée avant 40 ans.<sup>14</sup> Enfin, des troubles de perfusion à la scintigraphie myocardique ont été mis en évidence dans différentes études dans une proportion de 33 à 64% de patients. Sella et coll. ont démontré des anomalies de perfusion à la scintigraphie au Tc99m chez 33% des patients lupiques asymptomatiques et ce malgré une moyenne d'âge de 38 ans. Seul un tiers de ces patients avec scintigraphie pathologique présentait une sténose coronarienne significative à l'angiographie.<sup>15</sup> Post mortem, une sténose d'au moins un vaisseau (> 50%) était présente chez 22% des cas malgré un âge moyen de 36 ans. Plus récemment, > 50% des autopsies démontraient une atteinte coronarienne modérée à sévère.

### Facteurs de risque de l'athérosclérose

Les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) habituels (traditionnels, par exemple: hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme et surcharge pondérale) prévalent largement dans la population lupique à l'image de cette étude multicentrique internationale qui montrait chez ces patients jusqu'à 58% d'hypertension artérielle, 60% d'hypercholestérolémie, 5% de diabète, 42% de tabagisme (dont 19% actifs) et 46% de surcharge pondérale.<sup>16</sup> De plus, on retrouve ces FRCV plus fréquemment dans le LES que dans la population générale. Cependant, ils n'expliquent vraisemblablement pas à eux seuls l'athérosclérose prématurée observée chez ces patients. Esdaile et coll. ont montré un risque d'AVC, d'infarctus, et de mortalité liés à un événement coronarien plus important qu'attendu dans le LES, soit respectivement 8, 10 et 17 fois plus élevé que ce que prédisaient les équations de Framingham.<sup>17</sup> En plus des FRCV, deux autres facteurs pourraient jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose: l'inflammation et la prise de corticostéroïdes. Autre élément important, les patientes lupiques présentent une ménopause plus précoce de quatre ans en moyenne que la population féminine générale.

Le lupus est de plus associé à un profil lipidique particulier associant VLDL et triglycérides augmentés, avec HDL abaissé, même en l'absence de traitement de stéroïdes. Ces anomalies s'aggravaient avec l'activité de la maladie. Le rôle de l'inflammation dans le développement et la progression de l'athérosclérose est de plus en plus admis. Le rôle potentiel de médiateurs pro-inflammatoires, de molécules d'adhésion, d'auto-anticorps (antiphospholipides, anti-bêta-2-glycoprotéines I, anti-LDL oxydé, parmi d'autres), de facteurs génétiques (polymorphisme) ou infectieux est évoqué.

Le rôle exact des corticostéroïdes dans le développement de l'athérosclérose reste ouvert. D'un côté, les corticoïdes ont un effet protecteur par leurs effets anti-inflammatoires d'un autre côté, ils contribuent à favoriser le développement de FRCV tels que dyslipidémie, diabète et hypertension. Karp et coll. ont étudié l'impact des corticoïdes et de l'activité de la maladie sur les FRCV classiques dans le LES. Ils ont montré qu'aussi bien une augmentation de six points du score d'activité de la maladie (SLEDAI) qu'une augmentation de 10 mg/j de la posologie de prednisone contribuent de façon indépendante à aggraver les facteurs de risque classiques, accentuant ainsi de 16%, respectivement de 5%, le risque cardiovasculaire démontrant que les stéroïdes, tout comme la maladie inflammatoire, participent au risque cardiovasculaire chez ces patients.<sup>18</sup>

### Aspects cliniques et prise en charge

Compte tenu des informations précédentes qui illustrent bien le rôle délétère de l'athérosclérose dans le LES, faut-il avoir une attitude particulière dans ce type de pathologie? En effet, ces patients doivent être considérés à haut risque sur le plan cardiovasculaire, ce qui implique un seuil bien plus bas de suspicion et d'investigation en cas de clinique compatible avec un événement cardiovasculaire. Plusieurs auteurs proposent d'appliquer aux patients lupiques les mêmes cibles thérapeutiques qu'aux diabétiques. Les statines doivent être prescrites si les cibles lipidiques ne sont pas atteintes avec une modification du style de vie.<sup>19,20</sup> Wajed et coll. proposent l'introduction d'aspirine en présence d'anticorps antiphospholipides ou d'un autre FRCV.<sup>19</sup>

De plus, un meilleur contrôle de la maladie pourrait théoriquement être bénéfique, tout en essayant d'abaisser les stéroïdes à la plus petite dose efficace possible, et d'envisager, selon les indications, un traitement immunomodulateur d'hydroxychloroquine.<sup>20</sup> Cette thérapie a montré dans certaines études des effets hypolipémiants ainsi que des vertus antithrombotiques et hypoglycémiantes.

Finalement, l'intérêt d'un dépistage coronarien systématique par investigations complémentaires est discutable au vu de la haute prévalence d'atteintes subcliniques chez ces patients. Nikpour et coll. ont évalué 122 patientes asymptomatiques par scintigraphie myocardique: 37% avaient des troubles de la perfusion et ces défauts de perfusion étaient fortement prédictifs d'événements coronariens lors d'un suivi de 8,7 ans.<sup>21</sup> Toutefois, la place de la scintigraphie et de l'IRM cardiaque de stress, ainsi que des autres métho-



des de détection de l'athérosclérose subclinique reste à déterminer au moyen d'études prospectives.

## CONCLUSION

Les atteintes cardiovasculaires dans le LES ne sont pas rares et nécessitent une attention particulière lorsqu'on suit de tels patients. Il convient d'évaluer régulièrement leurs facteurs de risque cardiovasculaire et de les traiter énergiquement. L'indication à l'aspirine et aux statines est à considérer en fonction de chaque situation (nombres de facteurs de risque), selon des critères identiques à ceux des patients à haut risque cardiovasculaire. Un seuil bas d'investigations complémentaires est requis en cas de symptômes cardiaques potentiels. ■

## Remerciements

Les auteurs adressent leurs sincères remerciements au Dr E. Rizzo, (médecin-associée, Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV, Lausanne) pour la mise à disposition des images IRM et leur interprétation.

## Implications pratiques

- > Le suivi des patients connus pour un lupus érythémateux systémique (LES) comporte l'évaluation régulière des facteurs de risque cardiovasculaire: en effet, les études montrent bien qu'ils sont à considérer comme des patients à haut risque
- > Quand bien même l'usage des stéroïdes reste souvent la pierre angulaire du traitement du LES, il faut toujours tenter d'utiliser la plus petite dose efficace pour minimiser les effets cardiovasculaires indésirables; au besoin, on pourra ajouter un traitement complémentaire, immunomodulateur, comme les antimalariques de synthèse qui pourraient avoir en ce sens un profil très favorable
- > En cas de symptômes compatibles avec une atteinte cardiaque dans le cadre d'un LES, il convient d'avoir un bas seuil d'investigations complémentaires

## Adresse

Drs Pierre-Alexandre Bart, Samuel Chappuis,  
Stéphanie Petitpierre et Annette Leimgruber  
Pr François Spertini  
Service d'immunologie et d'allergie  
Pr Pierre Vogt  
Service de cardiologie  
CHUV, 1011 Lausanne  
pierre-alexandre.bart@chuv.ch  
samuel.chappuis@chuv.ch  
stephanie.petitpierre@chuv.ch  
annette.leimgruber@chuv.ch  
francois.spertini@chuv.ch  
pierre.vogt@chuv.ch

## Bibliographie

- 1 \* Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2002;113:419-23.
- 2 \* Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2009;62:584-92.
- 3 Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: A comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
- 4 Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: Prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007;120:636-42.
- 5 \* Hojnik M, George J, Ziporen L, et al. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1996;93:1579-87.
- 6 Perez-Villa F, Font J, Azqueta M, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: A prospective, long-term, follow up study. *Arthritis Rheum* 2005;53:460-7.
- 7 Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990;82:369-75.
- 8 Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996;335:1424-30.
- 9 Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, et al. Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cardiology* 2007;108:331-7.
- 10 Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: Recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus* 2003;12:518-23.
- 11 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;145:408-15.
- 12 Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2454-61.
- 13 Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-15.
- 14 Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399-406.
- 15 Sella EM, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3168-75.
- 16 Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: Data from an international inception cohort. *Arthritis Rheum* 2008;59:176-80.
- 17 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;44:2331-7.
- 18 Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: Independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2008;59:169-75.
- 19 Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:7-12.
- 20 \*\* Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:481-94.
- 21 Nikpour M, Gladman DD, Ibañez D, et al. Myocardial perfusion imaging in assessing risk of coronary events in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:288-94.

\* à lire

\*\* à lire absolument