



HAL
open science

Étude descriptive rétrospective d'une série monocentrique de 16 cas de rhupus

Pascal Rottenberg

► **To cite this version:**

Pascal Rottenberg. Étude descriptive rétrospective d'une série monocentrique de 16 cas de rhupus. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01670360

HAL Id: dumas-01670360

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01670360v1>

Submitted on 21 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2017

N°

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

PAR

ROTTENBERG Pascal

Né le 2 janvier 1986 à Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 10 OCTOBRE 2017

**Etude descriptive rétrospective d'une série
monocentrique de 16 cas de rhupus**

PRESIDENT DE JURY : Pr Thierry LEQUERRE

DIRECTEUR DE THESE : Pr Olivier VITTECOQ

MEMBRES DU JURY : Dr Isabelle MARIE
Dr Fabienne JOUEN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury de thèse.

Au Professeur Olivier Vittecoq, je vous remercie pour votre soutien constant et la confiance que vous m'accordez, ainsi que pour toute la bienveillance dont vous faites preuve à l'égard des internes que vous formez au sein de votre service.

J'adresse également mes remerciements chaleureux au Pr Thierry Lequerré. Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Votre disponibilité et l'enthousiasme de votre enseignement ont été de vrais moteurs dans mon apprentissage de notre spécialité.

Je tiens à remercier chaleureusement le Pr Isabelle Marie, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury de soutenance. Mon passage dans votre unité au sein du service de Médecine Interne a été une des grandes sources d'enrichissement de mon parcours d'interne.

Enfin, je remercie le Dr Fabienne Jouen, qui m'honore de sa présence au sein de mon jury de soutenance. Je vous suis infiniment reconnaissant pour l'accueil que vous m'avez accordé au sein du laboratoire d'Immunologie et la qualité de vos enseignements dans lesquels vous êtes tant investie, même pour le clinicien que je suis.

Je tiens ensuite à remercier profondément tous les médecins rhumatologues qui ont participé à ma formation, qui m'ont transmis leur passion de cette spécialité :

Les Dr Didier Alcaix et Dr Charles Zarnistky, Dr Laure Bérard, et Dr Quentin Bréhier au Havre.

Les Dr Alain Daragon, Dr Sophie Pouplin, Dr Macha Kozyreff, Dr Aurélia Bisson-Vaivre, et Dr Gilles Avenel au CHU de Rouen.

Les Dr Fernando Da Silva, Dr Maud Gauthier-Prieur, Dr Mathieu Verdet à Elbeuf.

La richesse et la diversité de vos approches, dévouées à la prise en charge des patients, resteront pour moi une source d'inspiration constante.

Je remercie également toutes les équipes soignantes que j'ai rencontré et avec qui j'ai collaboré, qui ont beaucoup à m'apprendre tant pour leur gentillesse et que leur humanité dans leur travail difficile.

J'adresse une pensée toute particulière à quelques-uns de mes compagnons de route, présents au cours de cette aventure fraternelle de l'internat :

Caroline, ma collègue de la première heure et pour longtemps, François mon compagnon de fortune du laboratoire, et Alexandra pour compléter notre quatuor. Nico et nos trajets en voiture, Schwartzy et ses histoires sans chutes, et Louise pour m'avoir supporté mais si peu. FX, Christopher et Julien passés de collègues à maîtres. Marine, Juliette et Alice pour l'espoir de la relève, Auriane et Camille pour leur compréhension de ce que je vivais (!), mais aussi tous les co-internes que j'ai côtoyé et qui m'excuseront de ma non-exhaustivité.

Bien évidemment, je remercie la famille pour tout. Mes parents qui ont toujours cru en moi. Mon père qui a la grande gentillesse de m'aider dans ce travail. Et ma mère qui a eu le tact de ne pas trop m'en parler. Mon frère Philippe et ma sœur Karine qui comptent tant pour moi, à des milliers de kilomètres de là, avec le bonheur de famille qui s'agrandit de Laetitia et Harry, de Nicolas, Julien et Nathan. Renée et Joël qui m'ont depuis toujours offert un havre de paix à Montpellier.

Tout ça n'aurait pas été possible sans ces amitiés de toujours, ces parcours que j'admire. Arthur qui me fait l'honneur d'être presque qu'oncle d'un Basile et beau-frère de Perrine ce qui fait de moi comme un frère, Adri qui sait me montrer ce qui est important depuis tellement de temps et Lola qui l'endure ce qui est admirable en soi et pourtant si peu par rapport à ce que tu as réalisé, Yanou et ton âme de rocker éternelle, Francky, ton intelligence et ta folie géniale, FX et Jérèm, dont nos routes ne se sont plus séparées depuis la Martinique.

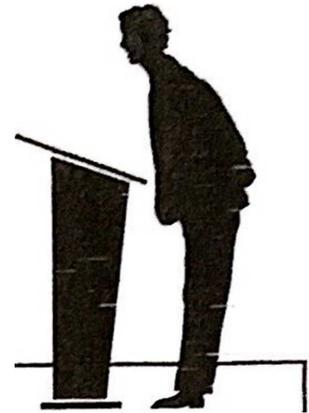
Ma mémoire me jouant déjà des tours et le temps pressant, je m'excuse auprès tous ceux que je n'aurais pas cité, et qui savent qu'ils comptent pour moi.

Enfin, ma plus grande pensée va à toi Pénélope, qui m'a largement aidé à traverser les épreuves, et m'offre une seconde famille qui m'accueille chaleureusement, mais qui pardessus tout m'offre chaque jour le plus grand des bonheurs à partager ma vie.

UNIVERSITE DE ROUEN

**FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE**

SERMENT D'HIPPOCRATE



« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Table des matières

1. Introduction.....	- 17 -
1.1 Généralités	- 18 -
1.1.1 Les syndromes de chevauchements	- 18 -
1.1.2 Définition du Rhupus.....	- 19 -
1.2 Polyarthrite Rhumatoïde.....	- 20 -
1.2.1 Généralités sur la PR	- 20 -
1.2.2 Physiopathologie.....	- 20 -
1.2.3 Facteurs de risque	- 21 -
1.2.4 Auto-immunité de la polyarthrite rhumatoïde.....	- 24 -
1.2.5 Clinique	- 27 -
1.3 Lupus érythémateux systémique	- 29 -
1.3.1 Généralités.....	- 29 -
1.3.2 Physiopathologie.....	- 30 -
1.3.3 Terrain génétique.....	- 30 -
1.3.4 Auto-Anticorps	- 32 -
1.3.5 Clinique	- 33 -
1.3.6 Critères de classification	- 35 -
1.4 PR et Lupus.....	- 36 -
1.4.1 Un fond génétique commun.....	- 36 -
1.4.2 Physiopathologie partagée	- 37 -
1.4.3 Caractéristiques cliniques et biologiques des rhupus.....	- 38 -
1.4.4 Profil clinique des patients Rhupus	- 43 -
1.4.5 Profil immunologique des Rhupus.....	- 43 -
1.4.6 Traitement du Rhupus.....	- 44 -
1.5 Problématique/ Objectif de l'Etude :	- 45 -
2. Matériel et méthodes.....	- 46 -
2.1 Identification des patients.....	- 47 -
2.1.1 Codage informatique	- 47 -
2.1.2 Recherche via la base de données biologiques	- 47 -
2.2 Inclusion des patients.....	- 49 -
2.3 Données relevées	- 49 -
2.4 Tests statistiques.....	- 50 -
3. Résultats	- 51 -
3.1 Patients inclus	- 52 -
3.1.1 Codage informatique	- 52 -
3.1.2 Extraction des données biologiques.....	- 52 -
3.2 Données démographiques	- 53 -
3.3 Présentation clinique	- 55 -
3.3.1 Phase diagnostique.....	- 55 -
3.3.2 Phase d'état.....	- 57 -
3.4 Profil immunologique.....	- 61 -
3.5 Traitement :.....	- 65 -
3.5.1 Traitements de fond conventionnels.....	- 65 -
3.5.2 Traitement de fond biologique (dDMARDs).....	- 66 -
4. Discussion.....	- 70 -
4.1 Principaux résultats.....	- 71 -
4.2 Forces et limites de l'étude	- 71 -

4.3	Identification des patients.....	- 72 -
4.4	Classification et diagnostic du rhupus.....	- 72 -
4.5	Manifestations cliniques	- 74 -
4.6	Manifestations immunologiques.....	- 75 -
4.7	Prise en charge thérapeutique	- 75 -
5.	Conclusion	- 77 -
7.	Bibliographie.....	- 79 -

1. Introduction

1.1 Généralités

1.1.1 Les syndromes de chevauchements

Les connectivites (Connective Tissue Diseases, CTDs) sont des pathologies systémiques auto-immunes caractérisées par un large spectre de manifestations cliniques impliquant une atteinte multisystémique. Les CTDs incluent la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), la sclérodermie systémique (SSc), la dermatomyosite (DM) et la polymyosite (PM). Des classifications des connectivites ont été établies et sont basées sur l'association de critères cliniques et sur la présence de marqueurs sérologiques quand ils sont disponibles [1–3].

Les patients présentant des manifestations évocatrices de connectivite ne répondent pas toujours aux systèmes de classification établis ; ils sont alors classés comme présentant une connectivite indifférenciée. En revanche, un patient peut parfois présenter des manifestations répondant aux critères de classification de deux connectivites distinctes, voire plus ; on parle alors de syndrome de chevauchement. Ainsi, la PR peut être associée à la SSc, au SGS, ou au LES.

L'identification des syndromes de chevauchement est utile pour estimer le pronostic de la maladie, et établir une stratégie thérapeutique appropriée. Deux catégories de syndromes de chevauchement peuvent être individualisées [4] (Tableau 1) :

1. Une première catégorie où il existe une association d'un profil clinique avec un auto-anticorps spécifique. Par exemple, le syndrome des anti-synthétases associe des manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde, de la dermatomyosite, et de la sclérodermie systémique à la présence d'anticorps anti-tARN-synthétases.
2. Une seconde catégorie où l'association des manifestations cliniques de plusieurs connectivites distinctes n'est pas liée à un profil sérologique spécifique.

Tableau 1 : Classification des syndromes de chevauchement (adapté de Iaccorino et coll. 2013)

Associés à un profil spécifique d'auto-anticorps
Connectivite mixte ou syndrome de Sharp (anti-U1 snRNP)
Syndrome des anti-synthétases (anti-tRNA synthetase)
Polymyosite et sclérodémie (anti-PM/Scl)
Lupus érythémateux systémique et syndrome de Sjögren (anti-La/SSB)
Non associés à un profil spécifique d'auto-anticorps
Polyarthrite rhumatoïde et lupus : Rhupus syndrome
Sclérodémie systémique et syndrome de Gougerot-Sjögren
Sclérodémie systémique et polyarthrite rhumatoïde
Lupus érythémateux disséminé et sclérodémie systémique
Polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Gougerot-Sjögren
Polymyosite et syndrome de Gougerot-Sjögren

1.1.2 Définition du Rhupus

La coexistence d'un LES et d'une PR chez certains patients a initialement été rapportée en 1969 par Kantor, puis le terme « Rhupus » a été introduit en 1971 par Peter Shur pour décrire cette association [5].

Le « Rhupus » peut être défini par la présence chez un même patient d'une polyarthrite symétrique, déformante et érosive, c'est-à-dire comportant les caractéristiques de la PR, accompagnant des symptômes et des signes cliniques de LES avec présence d'auto-anticorps hautement spécifiques de ce dernier (anti-ADBdb ou anti-Sm) [6]. Le rhupus peut également être défini comme l'association des manifestations de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux systémique, répondant aux critères de classification respectifs de ces deux pathologies. Il n'existe cependant pas de définition consensuelle, et certains auteurs s'interrogent sur la nature de ce tableau clinique : s'agit-il d'une réelle association, d'une entité distincte ou d'une évolution particulière de l'arthropathie lupique [7]?

L'hypothèse selon laquelle le Rhupus serait l'association des deux pathologies distinctes semble confortée par la présence concomitante de marqueurs sérologiques spécifiques de la PR (anti-CCP) et du LES (anticorps anti-ADNdb et anti-Sm) [8]. Ainsi, une majorité des auteurs considèrent le Rhupus comme un syndrome de chevauchement PR/Lupus [4,8,9].

1.2 Polyarthrite Rhumatoïde

1.2.1 Généralités sur la PR

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, dont la prévalence est estimée entre 0,3 et 0,8% avec un gradient de l'hémisphère nord au sud [10]. En France, en 2001, la prévalence était estimée à 0,3% avec une prédominance féminine (sex-ratio de 4/1) [11]. La PR est caractérisée par une inflammation et une hyperplasie du tissu synovial aboutissant à une destruction ostéo-cartilagineuse avec déformations, responsables d'un handicap fonctionnel, d'une altération de la qualité de vie, avec des conséquences socio-professionnelles importantes. C'est également un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et à ce titre, la maladie est responsable d'une diminution de l'espérance de vie [12].

1.2.2 Physiopathologie

La PR est une maladie auto-immune complexe, d'origine multifactorielle faisant intervenir des facteurs génétiques, environnementaux, endocriniens, psychologiques et immunologiques [13,14].

La composante dysimmunitaire de la maladie a été établie initialement par la découverte d'anticorps anti-IgG, le facteur rhumatoïde (FR), par Erik Waaler puis par H.M Rose dans les années 1940 [14]. Depuis 50 ans, la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie a nettement progressé. Ainsi, il a été montré que plusieurs acteurs sont impliqués dans la genèse et la progression de la maladie [14] :

1. L'immunité innée, via une réponse des macrophages et des cellules dendritiques
2. La réponse de l'immunité adaptative dirigée principalement contre des protéines du soi modifiées (processus de citrullination, de carbamylation)
3. Une dérégulation de la réponse cytokinique
4. Une activation des ostéoclastes et des chondrocytes

Le concept actuel repose sur l'identification de marqueurs immunologiques, comme la positivité des ACPA (anti-citrullinated protein antibodies), baptisés également anti-CCP (test commercial), anticorps dirigés contre des protéines du soi modifiées par citrullination,

pouvant précéder de plusieurs années l'apparition de la symptomatologie clinique ; il s'agit alors de la pré-PR. La PR se développe chez des patients présentant un fond génétique à haut risque associé à un état épigénétique particulier, qui contribuent à l'héritabilité de la maladie. Des facteurs environnementaux à l'origine de la création de néo-épitopes vont induire chez ces patients une cascade d'évènements immunologiques, pour aboutir à l'inflammation synoviale et finalement à l'atteinte articulaire destructrice caractéristique de la PR (Figure 1).

Devant la diversité des réponses cliniques aux thérapies ciblées utilisées, certains auteurs postulent désormais que la PR ne constitue pas une seule pathologie homogène, mais plutôt un syndrome dont le phénotype pourrait être l'aboutissement de différents mécanismes physiopathologiques possibles, pouvant eux-mêmes se chevaucher chez un même patient [14].

1.2.3 Facteurs de risque

1.2.3.1 Facteurs environnementaux

Le développement de la PR est associé à des facteurs environnementaux. Le tabagisme est un facteur de risque reconnu, responsable d'une augmentation de la citrullination des protéines/peptides dans les poumons [13]. La maladie est également associée à des périodontopathies dont deux des agents infectieux connus, *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, pourraient provoquer une perte de tolérance vis à vis des peptides citrullinés via la promotion d'une citrullination soit 1/ aberrante par la propre expression de PADI4 (Peptidyl Arginine Deiminase 4) par *Porphyromonas gingivalis* [15], soit 2/ endogène par la toxine d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* responsable d'une nétose des PNN [16]. Le rôle d'autres agents infectieux a été évoqué comme celui de l'*Epstein-Barr virus* (EBV), du parvovirus B19 ou encore de *Proteus mirabilis*. De façon plus globale, il a été évoqué l'implication du microbiome dans le développement de la maladie, et notamment d'une dysbiose gingivale, bronchique et/ou intestinale retrouvée à la phase précoce de la maladie chez l'Homme [15].

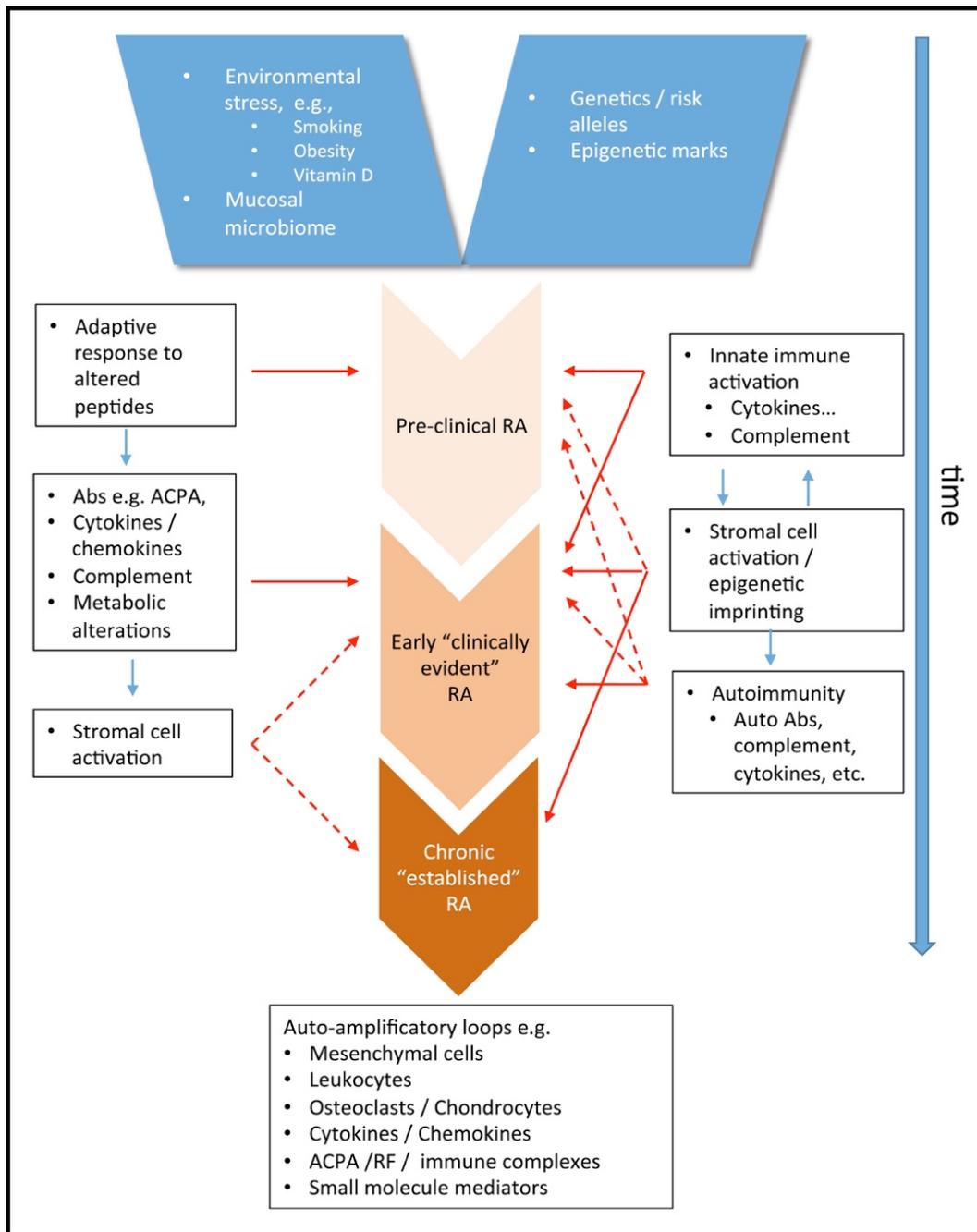


Figure 1 : Séquence des évènements dans le développement de la PR : deux modèles non exclusifs l'un de l'autre (Firenstein et coll. 2017)

Model A (à gauche) : Génération précoce d'ACPA dans la phase pré-PR, qui se lie à des protéines du soi modifiées, par la citrullination principalement. Puis, amplification et diversification de la spécificité des ACPA, associés à la production de cytokines, de chimiokines, à l'implication du complément et de désordres métaboliques dans les mois qui précèdent l'apparition de la symptomatologie clinique. Un deuxième évènement (« second hit »), dont la nature n'est pas connue, aboutit au développement de la synovite. Enfin se développe la phase d'état caractérisée par l'inflammation, les modifications du tissu et l'implication des tous les acteurs à l'origine de la destruction articulaire.

Model B (droite) : Interaction de l'immunité innée et des cellules stromales conduisant à une boucle d'activation de l'inflammation. La réponse auto-immune peut émerger de ce phénomène et ainsi participer directement et/ou amplifier cette boucle, à l'origine de la persistance de la maladie.

1.2.3.2 Facteurs de risque génétique

Le risque de PR augmente de 3 à 5 fois en cas d'antécédents familiaux avec une héritabilité de la maladie qui est estimée à 40-65% dans les formes séropositives, et à 20% dans les formes séronégatives [13]. C'est une maladie polygénique impliquant de nombreux variants génétiques. Il existe plus d'une centaine de polymorphismes génétiques (SNP : *Single Nucléotid Polymorphism*) associés à la maladie (Figure 2). Le facteur génétique le plus influant concerne le système du HLA (*Human Leukocyte Antigen*) et en particulier l'haplotype HLA-DRB1 (notamment les allèles HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404 et HLA-DRB1*0101) qui est impliqué dans la présentation des peptides citrullinés. A ce titre, les allèles associés à la maladie possèdent une séquence commune d'acides aminés appelée « épitope partagé », plus fortement associée aux formes de la maladie avec présence d'ACPA (et à moindre degré de FR). D'autres gènes ont été identifiés et pourraient contribuer à la maladie en affectant par exemple les voies de co-stimulations, les voies de signalisation des lymphocytes ou encore l'activation de l'immunité innée [10].

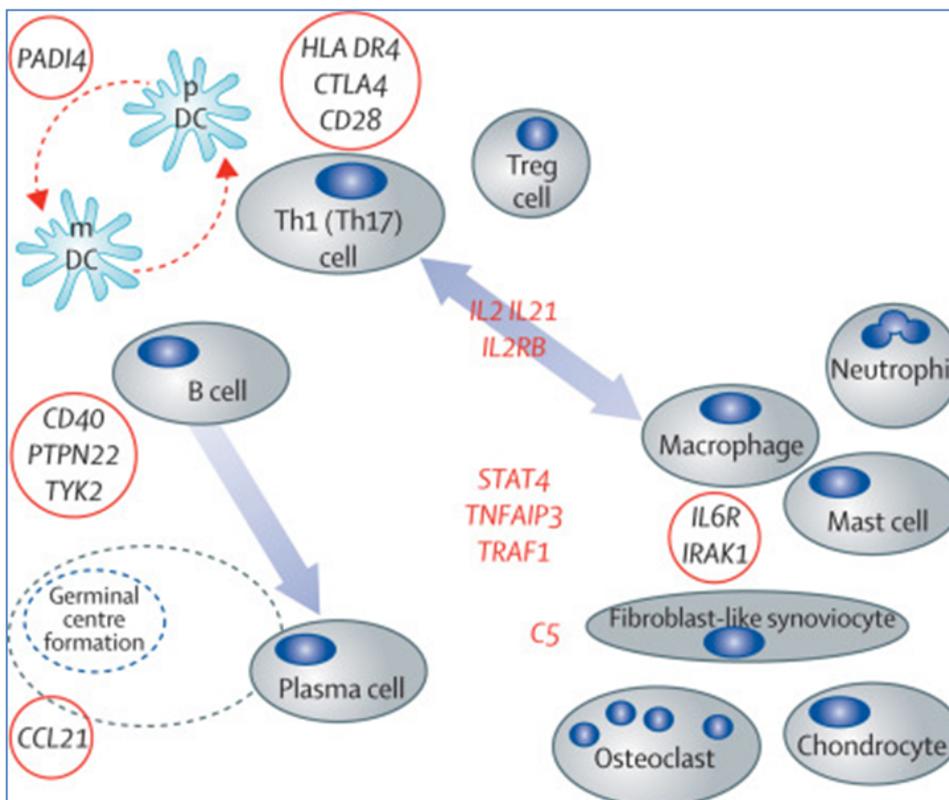


Figure 2 : Principaux facteurs génétiques associés à la polyarthrite rhumatoïde, et présentation des cellules immunitaires clés impliquées dans la physiopathologie de la maladie. (Smolen et coll.,2016)
Th1 : Lymphocyte T-helper 1 ; Th17 : LT-helper 17 ; Treg : T régulateur ; mDC : cellule dendritique myéloïde ; pDC : cellule dendritique plasmacytoïde.

1.2.3.3 Facteurs épigénétiques

Des modifications épigénétiques ont été associées à la PR. L'épigénétique pourrait contribuer à la pathogénie de la maladie en intégrant les facteurs environnementaux aux facteurs génétiques [17]. L'acétylation des histones ou la méthylation de l'ADN peuvent moduler l'activité biologique des synoviocytes fibroblastiques et des leucocytes, de même que les *microRNAs* et les *lncRNAs* (*long non-coding RNA*) [18].

1.2.4 Auto-immunité de la polyarthrite rhumatoïde

Le processus auto-immun de la PR, principalement médié par les ACPA, a lieu en dehors des articulations et va générer la formation de complexes immuns à l'origine d'un processus inflammatoire intra-articulaire [19] (Figure 3). Il se traduit principalement par une hyperplasie du tissu synovial qui confère à la maladie son caractère agressif. Au sein de ce tissu synovial, le processus inflammatoire fait intervenir les cellules résidentes, dont les macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires et participent à la dégradation du cartilage *via* l'interaction avec les synoviocytes fibroblastiques (Figure 4) [20]. Les monocytes se différencient également en ostéoclastes qui sont impliqués dans la genèse des lésions osseuses.

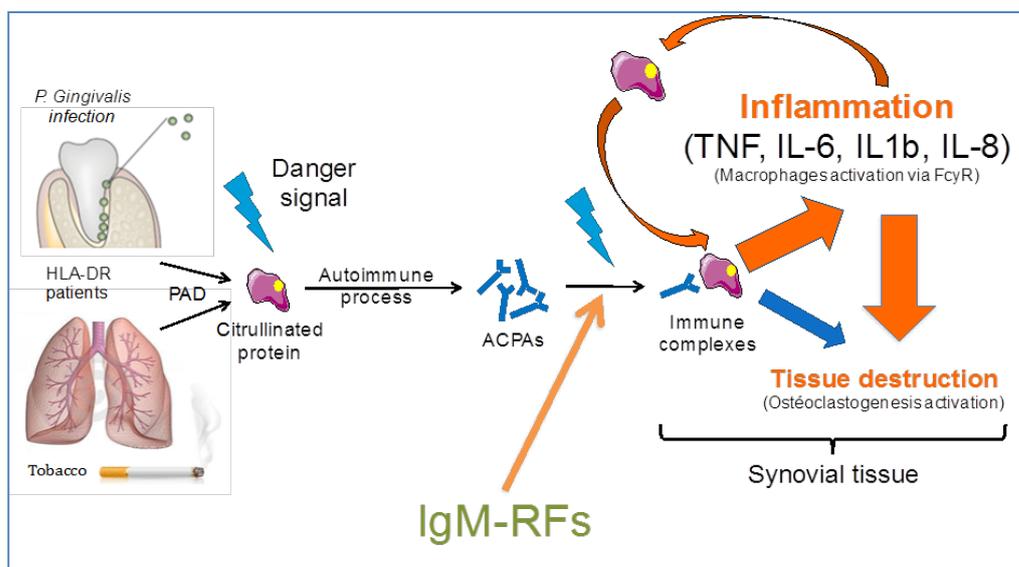


Figure 3: Physiopathologie de la citrullination (Adapté de Van Venrooij et coll. 2014; Laurent et coll. 2014)

Production initiale de protéines citrullinées dans différents sites extra-articulaires, puis rupture de tolérance avec production d'ACPA s'associant aux FR pour former des complexes immuns induisant une inflammation importante et la destruction tissulaire.

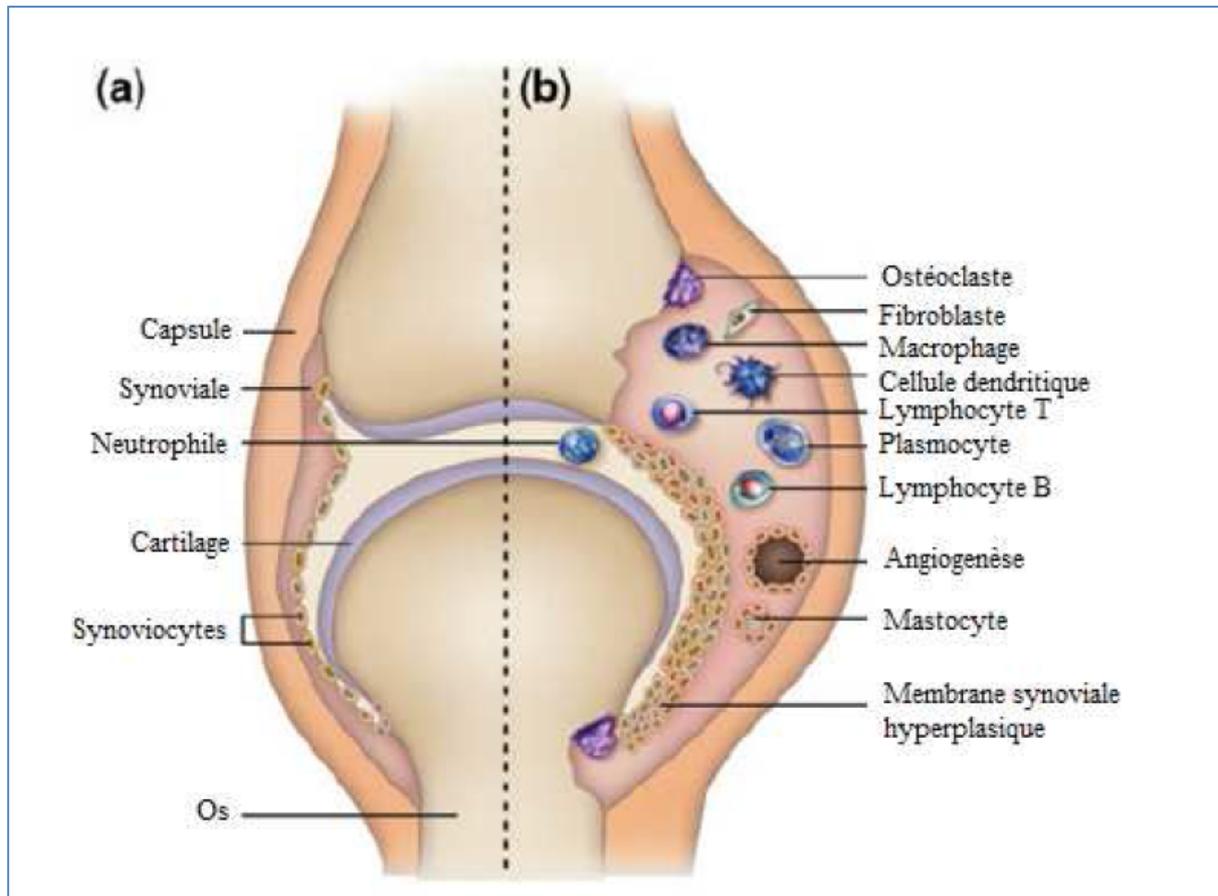


Figure 4 : Infiltrat inflammatoire de la synoviale rhumatoïde. (Adapté de Choy et coll. 2012).

(a) Articulacion normale : le tissu synovial contient une à deux couches cellulaires et on n'y observe pas ou peu de cellules inflammatoires.

(b) Arthrite rhumatoïde : elle est caractérisée par une réponse inflammatoire au sein du tissu synovial. On observe une infiltration accrue des cellules inflammatoires (en particulier les neutrophiles, les lymphocytes T et les lymphocytes B) au sein du tissu synovial, entraînant un épaississement de celui-ci. Cet épaississement est accompagné d'une activation et prolifération des synoviocytes de type A (macrophages) et des synoviocytes de type B (fibroblastes) qui, en l'absence d'apoptose, aboutit à une formation pseudo-tumorale appelée « pannus ». L'angiogénèse va alimenter le processus inflammatoire « pseudo-tumoral ».

1.2.4.1 Auto-antigènes de la polyarthrite rhumatoïde

Le répertoire auto-immun de la PR débutante est dirigé contre un large panel d'auto-antigènes qui peuvent être regroupés en différentes familles comme les enzymes de la voie glycolytique (glucose-6 phosphate isomérase (G6PI), l'alpha-énolase (ENO1), etc.), les molécules chaperonnes (BiP (*Binding immunoglobulin Protein*), HSP-60 (*Heat Shock protein 60*), calréticuline, etc.) ainsi que d'autres entités [21]. Pour certains de ces autoantigènes, la citrullination, qui est un processus de transformation post-traductionnelle de résidu arginine en citrulline (Figure 5), joue un rôle essentiel dans la rupture de tolérance immunologique [19]. D'autres formes de modification post-traductionnelle des protéines ont été récemment

décrites. Ainsi, la carbamylation, qui est un processus de transformation non enzymatique d'un résidu arginine en homocitrulline, jouerait également un rôle dans la constitution du répertoire auto-immun, de même que l'acétylation [22].

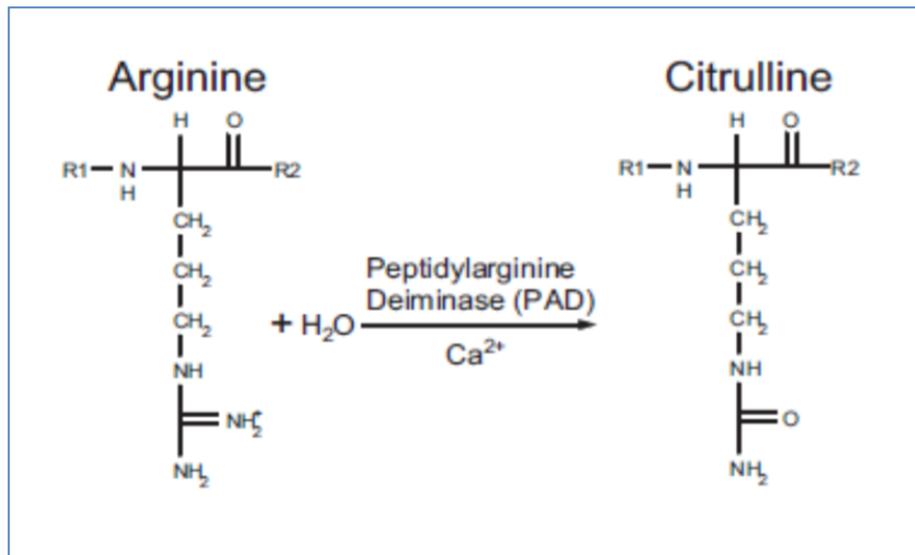


Figure 5 : Processus de citrullination. (Raijmakers et coll. 2012)

Un résidu peptidylarginine est transformé en peptidylcitrulline par réaction enzymatique calcium dépendante grâce à la peptidyl arginine deiminase (PAD).

1.2.4.2 Auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde

La présence d'auto-anticorps chez les patients ayant une PR est estimée à 50-80% [22]. Une classification en sous-groupes de patients, par exemple ACPA-positif et ACPA-négatif, peut rendre compte de l'hétérogénéité de la maladie en termes de facteurs de risque et de profil évolutif de la maladie.

1.2.4.2.1 Facteurs Rhumatoïdes (FR)

Le facteur rhumatoïde est le premier auto-anticorps, décrit dans la PR. Il est dirigé contre le fragment Fc de l'IgG humaine. L'association du FR à la PR, bien que non spécifique, en a fait le premier marqueur immunologique inclus dans les critères de classification ACR 1987 de la PR. Il peut être d'isotype IgM, IgG, ou IgA. Ces 3 classes d'immunoglobulines du FR sont diversement associés à la PR [23].

1.2.4.2.2 ACPA (Anti-Citrullinated Protein/Peptide Autoantibody)

Les auto-anticorps dirigés contre des protéines comportant des modifications post-traductionnelles constituent la famille des AMPA (Anti-modified proteins antibody). Au sein de cette famille, la première catégorie découverte est celle des auto-anticorps dirigés contre les protéines/peptides citrulliné(e)s, les ACPA. Leurs principales cibles sont le fibrinogène, la vimentine, le collagène et l'alpha-énolase.

Les ACPA sont plus spécifiques de la PR que le FR ; à ce titre, ils ont été inclus dans les critères de classification de l'ACR/EULAR 2010 [3]. Les ACPA ont cependant également été décrits dans d'autres rhumatismes inflammatoires comme le rhumatisme psoriasique, l'arthrite juvénile idiopathique et le lupus érythémateux disséminé [24]. La présence d'ACPA est associée dans la PR à une progression radiographique et à une destruction articulaire plus importante, tandis que les patients n'ayant pas d'ACPA ont des paramètres inflammatoires plus marqués à la présentation de la maladie [22].

1.2.5 Clinique

1.2.5.1 Mode d'installation

La PR débute dans la majorité des cas par une oligoarthrite ou polyarthrite distale intéressant les poignets et/ou les articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales ainsi que les métatarsophalangiennes. Le mode d'installation est le plus souvent progressif, mais il peut parfois se présenter sous forme d'une polyarthrite aiguë fébrile associée à des manifestations extra-articulaires, d'une atteinte rhizomélique initiale, d'une mono-arthrite, de polyarthralgies d'installation progressive, de manière intermittente sous la forme d'un rhumatisme palindromique, voire exceptionnellement par une atteinte extra-articulaire isolée [25].

L'atteinte articulaire se caractérise par des douleurs, un enraidissement ainsi qu'un gonflement. Les ténosynovites, qui peuvent toucher les tendons extenseurs des doigts, les fléchisseurs des doigts, le tendon de l'extenseur ulnaire du carpe, ou encore les longs fibulaires, sont également fréquentes à la phase initiale et ont une grande valeur d'orientation diagnostique.

1.2.5.2 Manifestations articulaires à la phase d'état

L'atteinte articulaire se caractérise par une inflammation permanente des articulations touchées qui engendre, en l'absence de traitement approprié, des destructions ostéo-cartilagineuses, des lésions ligamentaires, et des dommages irréversibles.

L'atteinte des mains est la plus fréquentes, suivie par celle des poignets et des pieds. Toutes les articulations périphériques peuvent être touchées dans des proportions variables, ainsi que le rachis cervical par une atteinte de la charnière cervico-occipitale, et plus rarement les articulations sterno-claviculaires, manubrio-sternales ou crico-arythénoïdiennes.

1.2.5.3 Manifestations systémiques et comorbidités

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique qui peut comporter des manifestations extra-articulaires pouvant toucher de nombreux tissus. Ces atteintes, qui peuvent être au premier plan, s'installent le plus souvent sur des PR établies anciennes.

Il peut s'agir de signes généraux, de nodules rhumatoïdes, d'une atteinte cardiaque dominées par la péricardite, d'une vascularite rhumatoïde, de manifestations pleuro-pulmonaires, d'une atteinte oculaire, ou de manifestations hématologiques.

La PR est également associée à certaines comorbidités, au premier rang desquelles figurent les pathologies cardiovasculaires. Il existe également un risque accru de cancer du poumon et de lymphome non Hodgkinien. Enfin, la PR constitue un facteur de risque indépendant d'ostéoporose.

1.2.5.4 Critères de classification

Les critères de classification ont évolué depuis les premiers critères de l'ARA en 1958 jusqu'au critères de l'ACR 1987. Les derniers ont été établis en 2010 par la collaboration de l'ACR et de l'EULAR afin d'augmenter leur sensibilité dans le cadre de la PR débutante (Figure 6).

Concernant les érosions, des critères ont été proposés en 2013 par l'EULAR, et sont définis par une érosion (rupture de la corticale), dans au moins 3 articulations distinctes, concernant soit les articulations interphalangiennes proximales (IPP), les

métacarpophalangiennes (MCP), les poignets (comptant pour une seule articulation) et les métatarsophalangiennes (MTP), visualisées sur les radiographies des mains et des pieds [26].

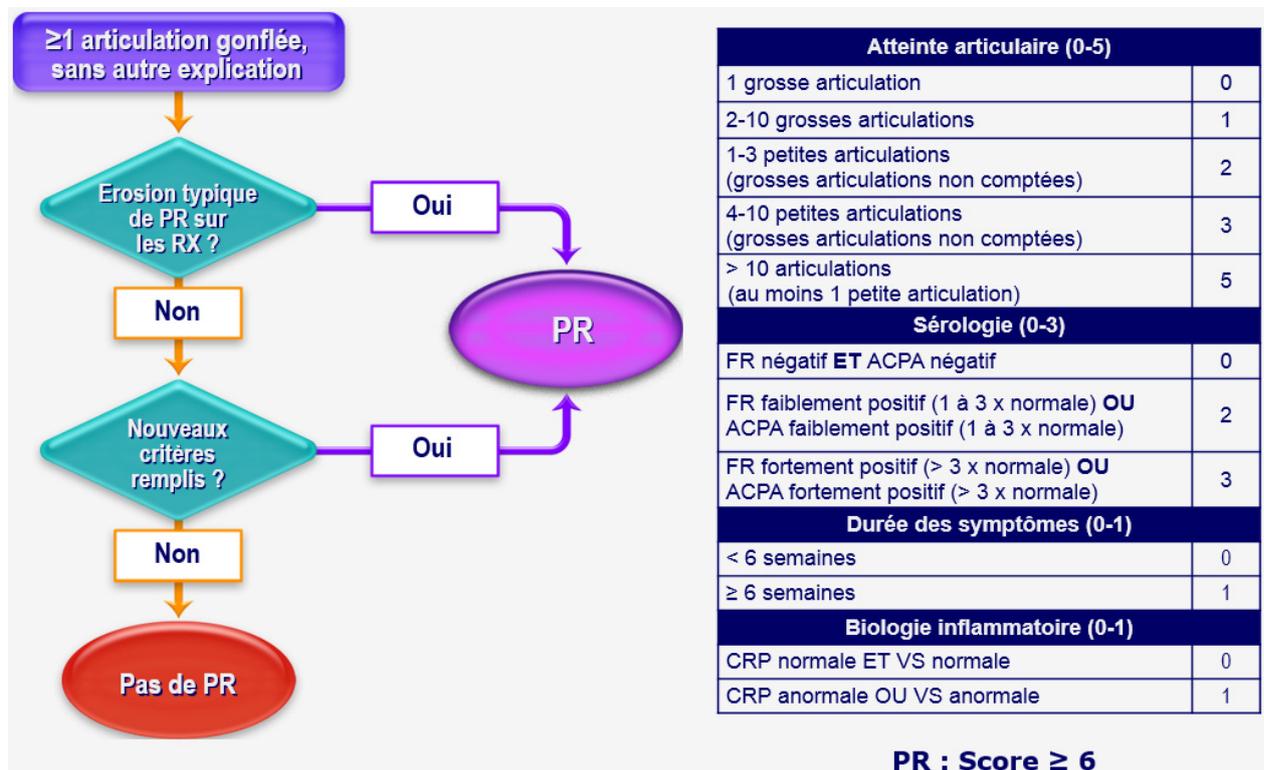


Figure 6 : Critères de classification de l'ACR/EULAR 2010 de la PR

1.3 Lupus érythémateux systémique

1.3.1 Généralités

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique avec un large spectre de manifestations cliniques pouvant toucher quasiment tous les organes ou tissus. La prévalence de la maladie en France a été estimée à 47 pour 100 000 habitants en 2010 et touche principalement des femmes jeunes en période d'activité ovarienne [27]. Le LES est une maladie chronique pouvant évoluer par des phases de poussées évolutives, à l'origine de morbidités importantes. Les complications peuvent d'une part être liées à l'activité de la maladie ou à ses séquelles, et d'autre part plus tardivement aux thérapeutiques utilisées, cependant nécessaires au contrôle de la maladie [28].

1.3.2 Physiopathologie

Le LES est une pathologie auto-immune complexe résultant de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux aboutissant à une perte de tolérance immunologique, à l'origine d'une réponse immunitaire dirigée contre des auto-antigènes [29].

La réaction auto-immune est caractérisée par une réponse inappropriée, avec une signature interféron de type I, du système immunitaire innée et du système immunitaire adaptatif [30]. Différents facteurs pourraient être impliqués dans le déclenchement de la maladie, sur des terrains prédisposés génétiquement, tels que les acides nucléiques, les infections, les corps apoptotiques, en agissant sur les récepteurs des cellules de l'immunité innée, en particulier les récepteurs Toll-like (TLR) des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs). La collaboration des cellules dendritiques avec les lymphocytes T amplifie la réponse auto-immune et le processus inflammatoire, qui aboutit au recrutement de lymphocytes B auto-réactifs et à la production d'auto-anticorps, générant alors des complexes immuns à l'origine des dégâts tissulaires (Figure 7).

1.3.3 Terrain génétique

Plus de 100 loci en association avec le LES ont été identifiés. Ils contribuent de manière faible au risque de la maladie. De rares mutations à risque élevé impliquent notamment les déficits de la voie du complément qui contribuent à la physiopathologie par des défauts de clairance des débris cellulaires induisant une stimulation auto-antigénique.

Les gènes impliqués dans le LES, confirmés par les approches pangénétiques de type GWAS, concernent trois grandes voies [31] :

1. L'activation lymphocytaire, en particulier les lymphocytes B : BLK, PRDM1, STAT4 et BANK1
2. L'immunité innée avec NF- κ B, et les voies de l'interféron de type I : NFKB1, IFN1, IRF5, IRAK1, TLR7, TLR9
3. Enfin l'apoptose : ATG5, ITGAM

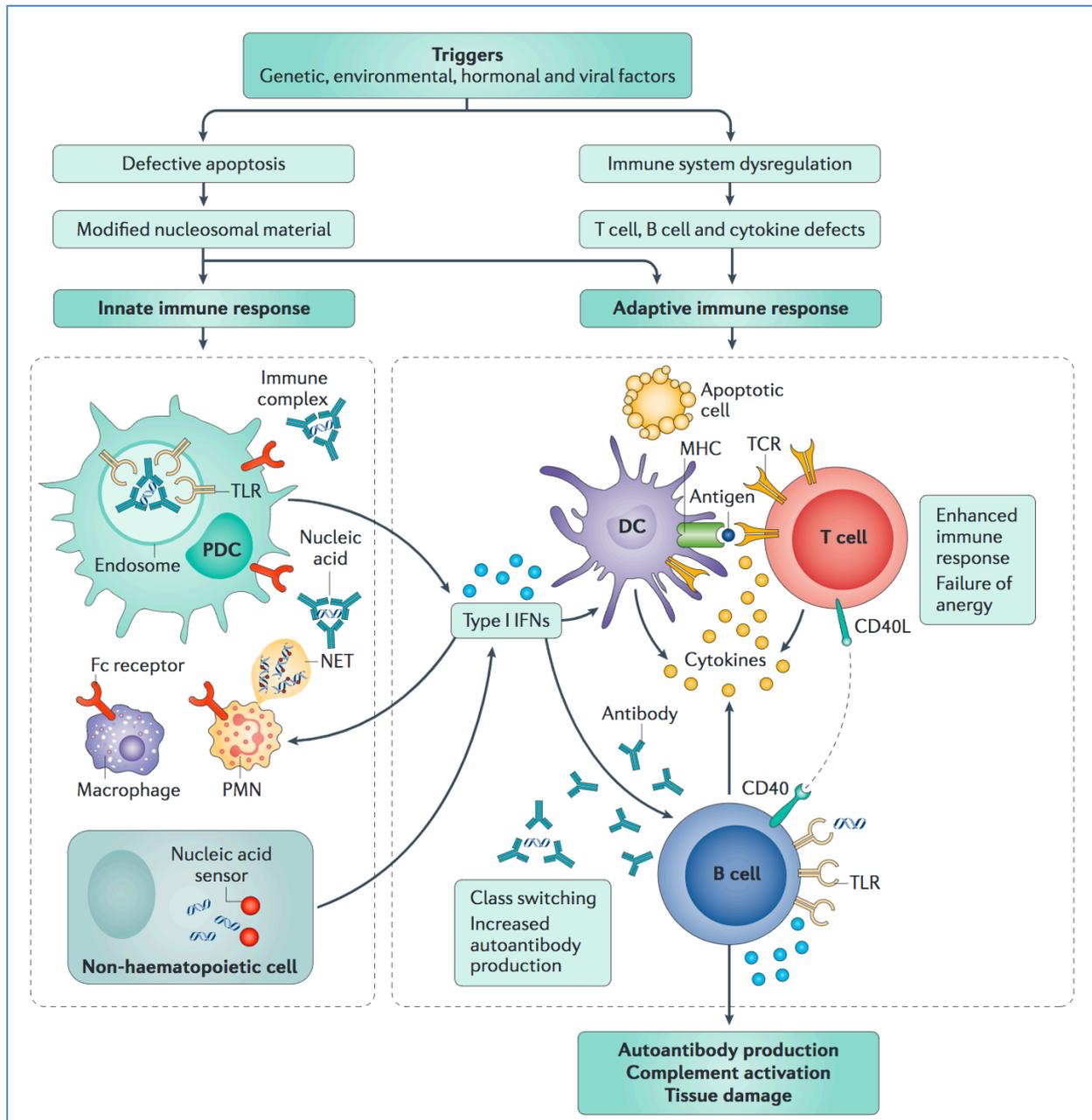


Figure 7 : Mécanismes dysimmunitaires dans le LES (Adapté de Kaul et coll. 2017)

L'association de multiples facteurs environnementaux à un fond génétique particulier peut aboutir au déclenchement du LES. L'activation de l'immunité innée peut être induite des acides nucléiques, des infections ou des corps apoptotiques via la stimulation de récepteurs comme les Toll-like récepteurs (TLRs) des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), et aboutir à une sécrétion d'interféron (IFN) de type I. Cette signature IFN de type I, qui est centrale chez de nombreux patients, va stimuler la réponse immune en favorisant la présentation antigénique aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigène, ainsi que la différenciation des lymphocytes B. La perte de la réponse anergique normale va aboutir à l'absence de délétion des lymphocytes T et B auto-réactifs. La production d'immuns complexes – contenant les auto-anticorps et leurs cibles antigéniques – va perpétuer l'inflammation et induire les dégâts tissulaires. MHC: complexe majeur d'histocompatibilité; LES: lupus érythémateux systémique; TCR: récepteur des lymphocytes T; PMN: polynucléaires neutrophiles.

1.3.4 Auto-Anticorps

Le LES est caractérisé par un répertoire auto-immun très vaste. La plupart des populations d'auto-anticorps reconnaissent des structures nucléaires. L'examen de dépistage est donc basé sur la recherche d'anti-nucléaires.

Celle-ci repose sur une technique de screening très sensible, en immunofluorescence indirecte, mais peu spécifique du LES. Leur positivité est un des critères biologiques de la classification SLICC 2012.

Les cibles antigéniques des anticorps anti-nucléaires sont ensuite caractérisées par la recherche d'anticorps anti-ADN double brin (Anti-ADNdb) et d'anti-antigènes nucléaires solubles selon l'aspect de la fluorescence observée (homogène et mouchetée respectivement).

La présence d'anticorps anti-ADN double brin est fréquente chez les patients LES ; 70% des patients sont positifs pour cet anticorps au cours de leur maladie mais les taux sont très variables. Leur spécificité est estimée à 95% pour le LES lorsqu'ils sont détectés par une technique radio-immunologique (test de FARR), ce qui n'est pas le cas avec les principaux tests commerciaux qui utilisent une approche de type ELISA (spécificité très hétérogène selon le kit employé). Les anticorps anti-Sm sont beaucoup moins fréquemment détectés mais sont quasi pathognomoniques de la maladie.

Il existe des corrélations entre les manifestations cliniques du LES et le profil de certains auto-anticorps retrouvés. Par exemple les anticorps anti-C1q sont corrélés aux manifestations rénales de la maladie, sans que leur présence ne soit corrélée à l'activité de la maladie. Les anticorps anti-ADN double brin sont en revanche des marqueurs des poussées lupiques, bien qu'ils puissent être augmentés dans le cadre de lupus quiescent.

Les associations des cibles antigéniques et des manifestations sont [30] :

1. Manifestations neuropsychiatriques : protéine ribosomale-P, antigènes neuronaux
2. Atteinte rénale : C1q, ADN double brin, Sm
3. Lupus cutané subaiguë et Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire : Ro (SSA) et La (SSB)
4. Pathologie pulmonaire interstitielle et *shrinking lung* syndrome : U1-RNP et Ro (SSA)
5. Arthrite : Sm
6. Leucocytopénie : ADN double brin
7. Lupus néonatal et bloc auriculo-ventriculaire congénital : Ro (SSA)
8. Syndrome des anti-phospholipides : prothrombine et β 2-glycoprotéine 1

1.3.5 Clinique

Les manifestations du lupus sont très variées en raison du caractère protéiforme de la maladie. Toutes les atteintes organiques peuvent être inaugurales, s'associer ou se succéder dans le temps [32] (Tableau 2). Toutes ces manifestations peuvent revêtir un caractère spécifique ou non spécifique du lupus ajoutant de la complexité à la maladie, et la gravité de la maladie dépend des atteintes organiques, notamment rénale, neurologique ou vasculaire.

Tableau 2 : Fréquence relative des manifestations cliniques du lupus au stade initial et au cours de l'évolution de la maladie sur 1 000 patients (Cervera et coll. 1993)

Manifestations cliniques	Stade initial (%)	Au cours de l'évolution (%)
Rash malaire	40	58
Lupus discoïde	6	10
Ulcérations orales	11	24
Photosensibilité	29	45
Arthrites	69	84
Sérites (pleurésie, péricardite)	17	36
Néphropathie	16	39
Atteinte neurologique	12	27
Syndrome de Raynaud	18	34
Livedo reticularis	5	14
Myosite	4	9
Fièvre	36	52
Atteinte pulmonaire	3	3
Syndrome sec	5	16
Adénomégalie	7	12
Chorée	1	2
Thromboses	4	14
Thrombopénie	9	22
Anémie hémolytique	4	8

Les atteintes ostéo-articulaires sont les manifestations les plus fréquemment retrouvées au cours de l'évolution du lupus. Il peut s'agir d'arthralgies ou d'arthrites vraies, qui sont le plus souvent intermittentes, transitoires, migratrices et réversibles (contrairement à l'atteinte articulaire de la PR qui est fixe, additive), caractérisées par un gonflement et des douleurs, et affectant principalement les mains, les poignets et les genoux. Elles sont souvent

inaugurales, et peuvent prendre la forme d'une polyarthrite aiguë fébrile bilatérale et symétrique, plus ou moins associé à une poussée viscérale.

Dans sa forme subaiguë ou chronique, le rhumatisme est le plus fréquemment non destructeur et non déformant. Il peut cependant exister des déformations réductibles (Figure 8), résultant d'un processus pathologique intéressant les éléments péri-articulaires et capsulaires, sans atteintes structurales identifiées sur les radiographies (Figure 9), définissant le rhumatisme de Jaccoud observé chez 10-35% des patients LES [6]. Des ténosynovites sont également observées dans certains cas. Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont souvent favorisées par la corticothérapie au long cours, de même que l'atteinte musculaire qui doit cependant faire évoquer une myosite de prime abord.

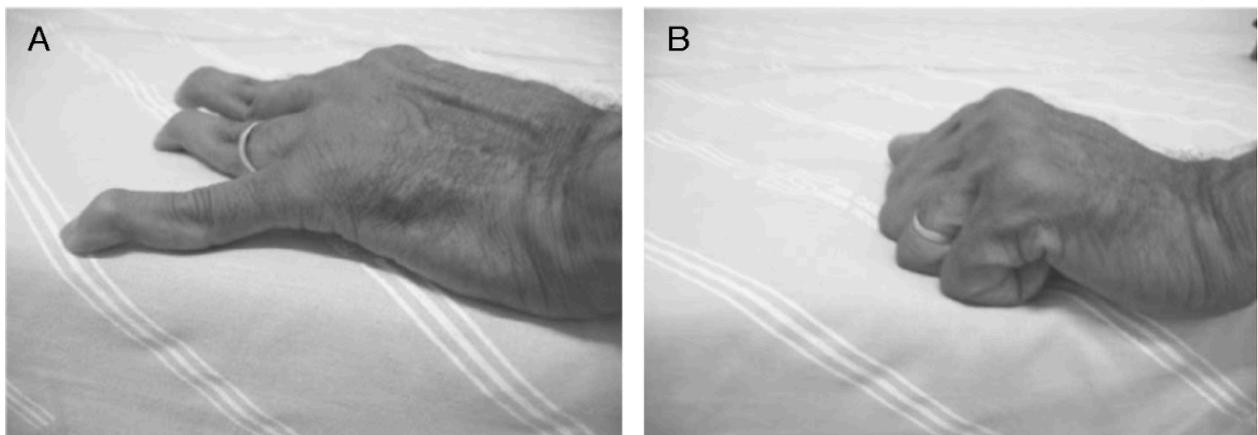


Figure 8 : Rhumatisme de Jaccoud. Déformations (A) avec un caractère réductible (B). (Santiato et coll. 2008)



Figure 9 : Radiographies de mains d'un rhumatisme de Jaccoud. (Pipili et coll. 2008)

1.3.6 Critères de classification

Comme pour la PR, différents critères de classification ont été proposés dans la littérature afin de standardiser les publications médicales. Les derniers critères proposés ont été établis en 2012 (Tableau 3) [1]. Il s'agit de critères de classification, conçus pour regrouper une population homogène de patients dans une optique de recherche, et non de critères diagnostiques.

Tableau 3 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (Petri et coll. 2012)

Critères cliniques	
1.	Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde), - Lupus bulleux, - Nécrolyse toxique épidermique lupique, - Éruption maculo-papuleuse lupique, - Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite, OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
2.	Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - Lupus discoïde classique : <ul style="list-style-type: none"> o localisé (au-dessus du cou) o généralisé (au-dessus et en dessous du cou), - Lupus hypertrophique ou verruqueux, - Panniculite lupique ou lupus cutané profundus, - Lupus chronique muqueux, - Lupus tumidus, - Lupus engelure, - Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.
3.	Ulcères buccaux : <ul style="list-style-type: none"> - Palatins, - Bouche, - Langue, OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.
4.	Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.
5.	Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.
6.	Sérites <ul style="list-style-type: none"> - Pleurésie typique > 24 h, OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural, - Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h, OU Épanchement péricardique, OU Frottement péricardique, OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.
7.	Atteinte rénale : <ul style="list-style-type: none"> - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.
8.	Atteinte neurologique : <ul style="list-style-type: none"> - Convulsions, - Psychose, - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive,

	<ul style="list-style-type: none"> - Myélite, - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs craniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète, - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
9.	Anémie hémolytique.
10.	Leucopénie (< 4000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU Lymphopénie (< 1000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).
11.	Thrombopénie (< 100 000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).
Critères immunologiques	
1.	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2.	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3.	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4.	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un anticoagulant circulant, - Sérologie syphilitique faussement positive, - Anticorps anticardioline (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, - Anticorps anti- β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5.	Diminution du complément : <ul style="list-style-type: none"> - C3 bas, - C4 bas, - CH50 bas.
6.	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).
<p>La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.</p>	

SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics ; HTP = hypertension portale ; PTT = purpura thrombocytopenique thrombotique ; AAN = anticorps antinucléaires ; anti- ADNdb = anti-ADN double brin ; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay ; RPR = rapid plasma reagin.

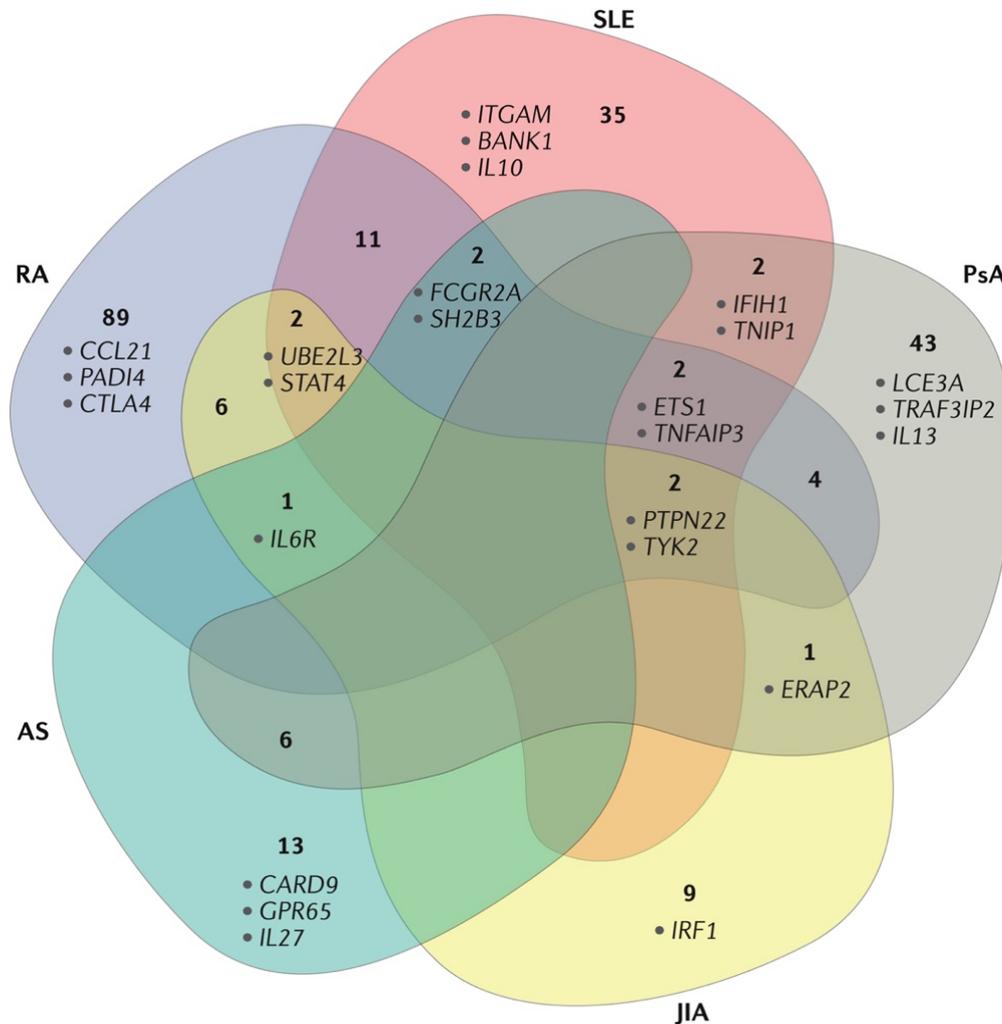
1.4 PR et Lupus

1.4.1 Un fond génétique commun

Il existe une agrégation familiale de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus. Ainsi, en 2005, Alarcón-Segovia notait une prévalence plus importante de la PR chez des apparentés de patients atteints de LES, comparée à celle observée dans une population générale d'américains latins (1.01% chez les enfants and 1.6% chez les parents versus 0.2–0.68% dans la population) [33].

Les études pangénétiques par la technique du GWAS (Genome wide association study), qui émergent depuis plusieurs années, ont mis en évidence le partage de gènes de susceptibilité qui sont communs à plusieurs pathologies rhumatismales (Figure 10). Ainsi, il existe à ce jour 11 gènes clés associés à la fois à la polyarthrite rhumatoïde et au lupus érythémateux disséminé incluant STAT4, UBE2L3, FCGR2A, SH2B3, ETS1, TNFAIP3, PTPN22 et

TYK2. Cette proximité génétique suggère des processus physiopathologiques communs et possiblement des cibles thérapeutiques communes [31].



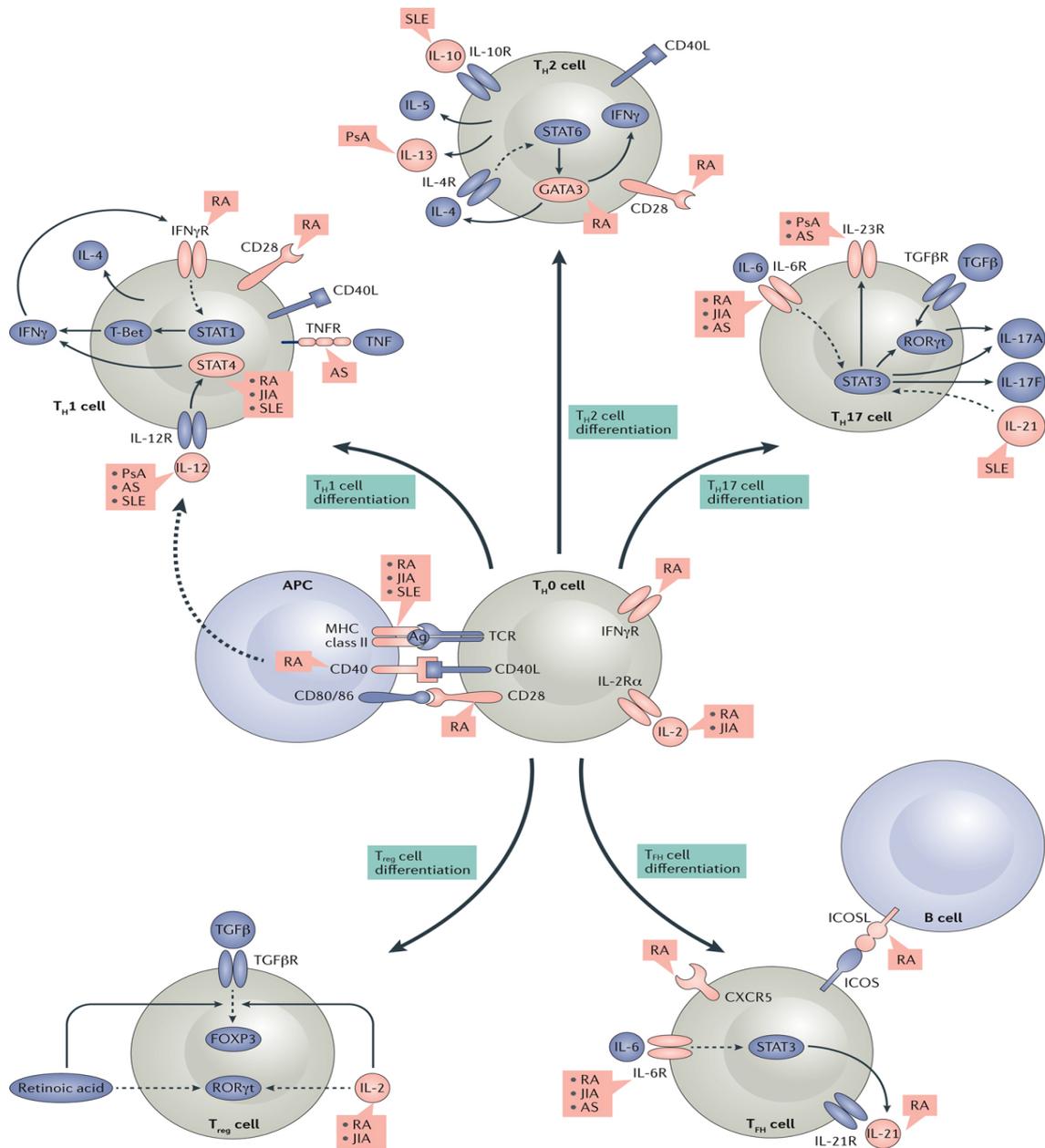
Nature Reviews | Rheumatology

Figure 10 : Chevauchement des loci associés aux pathologies rhumatologiques (Eyre et coll. 2017)

RA : polyarthrite rhumatoïde, SLE : lupus érythémateux systémique, PsA : rhumatisme psoriasique, AS : spondylarthrite ankylosante, JIA : arthrite juvénile idiopathique

1.4.2 Physiopathologie partagée

La connaissance des variants génétiques associés au LED et à la PR, et plus largement aux rhumatismes inflammatoires, a permis le développement d'analyse des grandes voies biologiques impliquées dans les mécanismes physiopathologiques de ces maladies. Il ressort notamment de ces études un rôle important des voies impliquées dans la différenciation des lymphocytes T helpers (Figure 11).



Nature Reviews | Rheumatology

Figure 11 : Gènes des voies de différenciation des lymphocytes T helpers (Eyre et coll. 2017)
 RA: polyarthrite rhumatoïde, SLE: lupus érythémateux systémique, PsA: rhumatisme psoriasique, AS: spondylarthrite ankylosante, JIA: arthrite juvénile idiopathique

1.4.3 Caractéristiques cliniques et biologiques des rhupus

Environ cent cinquante-cinq cas de rhupus ont été rapportés dans la littérature depuis la première série publiée par Panush en 1986, sous forme de cas cliniques ou de petites séries. La prévalence du syndrome de chevauchement a été estimée de 0 à 2% des rhumatismes inflammatoires [4].

Cinq séries ont été publiées de 1986 à 2006. Les anti-CCP n'ont pas été dosés car non disponibles lors de ces premières études [5,9,34–36]. Les critères de classification utilisés étaient les critères ACR 1982 pour le lupus et les critères 1958 ou 1987 de l'ACR pour la PR. Il existe une hétérogénéité dans les conditions d'inclusion puisque Simon en 2002 n'incluait que les patients ayant des érosions caractéristiques sur les radiographies standard, sans toutefois les définir, et excluait les lupus induits médicamenteux (Tableau 4). Ces études concluent à la rareté du syndrome de chevauchement et mettent en exergue le tableau articulaire prédominant.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients ayant un rhupus dans les séries rapportées par Cohen, Panush, Brand, et Simon et al. (Simon et coll. 2002)

<i>Characteristics</i>	<i>Cohen⁴</i>	<i>Panush⁵</i>	<i>Brand⁶</i>	<i>Current</i>	<i>Total</i>
Patients number	11	6	11	22	50
Mean age (years)	60	35	52	45	48
Sex, female/male	9/2	5/1	11/0	22/0	47/3
Age of onset RA (years)	41	—	—	30	35.5
Age of onset SLE (years)	52	—	—	34	43
Interval RA-SLE (years)	11	—	—	4.3	7.6
<i>RA criteria, n (%)</i>					
Criteria 1 — 4	11 (100)	6 (100)	11 (100)	22 (100)	50 (100)
Nodules	5 (45)	2 (33)	2 (18)	9 (40)	18 (36)
Rheumatoid factor	10 (90)	4 (66)	11 (100)	22 (100)	37 (74)
On X-ray erosions	9 (81)	4 (66)	6 (54)	22 (100)	41 (82)
Total RA criteria (mean)	6.2	5.3	5.7	6.4	5.9
<i>SLE criteria, n (%)</i>					
Malar rash	6 (54)	3 (50)	2 (18)	16 (72)	27 (54)
Discoid lupus	1 (9)	2 (33)	1 (9)	1 (4)	5 (10)
Photosensitivity	3 (27)	1 (16)	6 (54)	18 (82)	28 (56)
Oral ulcers	2 (18)	0 (0)	4 (36)	13 (59)	19 (38)
Serositis	4 (36)	0 (0)	5 (45)	12 (54)	21 (42)
Renal	7 (63)	1 (16)	7 (63)	5 (22)	20 (40)
Neurological	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematological	11 (100)	4 (66)	5 (45)	19 (86)	39 (78)
DNA antibodies	11 (100)	2 (33)	11 (100)	22 (100)	46 (92)
Antinuclear antibodies	11 (100)	6 (100)	11 (100)	22 (100)	50 (100)
Total SLE criteria	5.3	4.5	5.1	6.5	5.35
<i>Other, n (%)</i>					
ENA antibodies	5 (45)	1 (16)	—	1 (4)	7 (14)
Raynaud's phenomenon	—	1 (16)	—	2 (9)	2 (4)
Myositis	1 (9)	1 (16)	—	0 (0)	2 (4)
Drugs related with SLE	2 (18)	0 (0)	3 (27)	0 (0)	5 (10)

RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; ENA, extractable nuclear antigens.

Pour Fernandez en 2006, qui a inclus des polyarthrites à la fois érosives et non érosives, le rhupus devrait être considéré comme une évolution possible de l'arthropathie lupique. Il rapporte dans sa série la possibilité d'atteinte grave comme des glomérulonéphrites ou un atteinte neurologique (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients atteints de rhupus dans la série de Fernandez et coll. (2006)

Patient	Sex	Age at onset/ current age	Initial diagnosis	Type of arthropathy	Response of arthritis to DMARD therapy	Other major manifestations of SLE
1	F	21/33	RA	Erosive	Poor	Cutaneous vasculitis
2	M	36/43	RA	Nonerosive, deforming	Poor	Urticarial vasculitis, glomerulonephritis
3	F	30/49	RA	Erosive, nondeforming	Fair	Glomerulonephritis, convulsions
4	F	35/38	RA	Erosive	Poor	
5	F	17/44	RA	Jaccoud	Fair	Glomerulonephritis
6	F	31/46	SLE	Nonerosive, deforming	Good	Serositis
7	F	34/38	RA	Nonerosive, deforming	Fair	Serositis
8	F	38/40	RA	Nonerosive, deforming	Good	Cutaneous vasculitis

En 2006, Amezcua-Guerra rapporte une prévalence plus élevée des anti-CCP chez les patients classés rhupus comparés aux malades lupiques (Tableau 6) [8]. L'association des anti-CCP avec l'atteinte érosive est ensuite confirmée par Chan en 2008 [37], puis par Zhao en 2009 (Tableau 7) [38] dans des séries évaluant la fréquence des ACPA chez des patients atteints de LES avec manifestations articulaires.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients atteints de rhupus dans la série d'Amezcua-Guerra et coll. (2006)

Characteristics	Rhupus	RA	SLE	Controls
Number of patients	7	7	7	7
Median age, years (range)	44 (25–64)	46 (31–61)	41 (24–66)	41 (28–63)
Median age of onset, years (range)	26 (11–61)	40 (27–45)	39 (18–52)	-
SLE criteria, n (percentage)				
Malar rash	5 (71)	-	7 (100)	-
Discoid lupus	1 (14)	-	1 (14)	-
Photosensitivity	4 (57)	-	5 (71)	-
Oral ulcers	5 (71)	-	5 (71)	-
Serositis	3 (43)	-	0 (0)	-
Renal	2 (29)	-	2 (29)	-
Neurological	1 (14)	-	1 (14)	-
Hematological	7 (100)	-	6 (86)	-
Immunological	4 (57)	-	5 (71)	-
ANA	7 (100)	-	7 (100)	-
RA criteria, n (percentage)				
Morning stiffness	3 (43)	5 (71)	-	-
Arthritis in more than three areas	7 (100)	7 (100)	-	-
Arthritis of hands	7 (100)	7 (100)	-	-
Symmetric arthritis	7 (100)	7 (100)	-	-
Rheumatoid nodules	0 (0)	3 (43)	-	-
RF	5 (71)	6 (86)	-	-
X-ray changes	7 (100)	7 (100)	-	-
Serology, n (percentage)				
Anti-CCP	4 (57)	6 (86)	0 (0)	0 (0)
ANA	7 (100)	0 (0)	7 (100)	2 (29)
Anti-dsDNA	4 (57)	0 (0)	4 (57)	0 (0)
Anti-SSA	4 (57)	0 (0)	3 (43)	1 (14)
Anti-SSB	1 (14)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Anti-Sm	1 (14)	0 (0)	2 (29)	0 (0)
Anti-RNP	1 (14)	0 (0)	2 (29)	0 (0)
RF	5 (71)	6 (86)	2 (29)	1 (14)

Tableau 7 : Caractéristiques patients Rhupus dans la série de Zhao et coll. (2009)

Patients	Disease duration (months)	Features at onset	Features of arthritis	Radiographic features of EA	Other clinical features	Anti-CCP (RU/ml)	RF (U/ml)	Anti-RA33	ANA	Anti-dsDNA	Other antibodies
1	348	Arthritis	Symmetric arthritis polyarthritis; arthritis of hands; morning stiffness (>1 h)	Bone erosion and joint space narrowing of PIP; osteoporosis (hands, X-ray)	Nephritis; interstitial pneumonia; leucopenia	213.6	120	-	+	+	Anti-RNP AnuA
2	9	Arthritis; rash	Symmetric arthritis; polyarthritis; arthritis of hands	Synovial thickening; cartilage erosion of PIP (hands, MR)	-	167.9	21.2	+	+	+	Anti-SSA
3	240	Arthritis	Symmetric arthritis polyarthritis; arthritis of hands; morning stiffness (>1 h); joint deformity	Wide bone erosions and osteoporosis; joint space narrowing (hands and wrists, X-ray)	Rash; leucopenia; photosensitivity	154.1	1860	-	+	-	Anti-SSA
4	72	Arthritis	Symmetric arthritis polyarthritis; arthritis of hands; morning stiffness(>1 h); rheumatoid nodules	Bone erosion of PIP (hand, X-ray)	Interstitial pneumonia; hemolytic anemia; pleuritis	77.5	300	-	+	-	Anti-RNP anti-Sm ACL
5	8	Arthritis; oral ulcers	Symmetric arthritis; polyarthritis; arthritis of hands; morning stiffness (>1 h)	Synovial thickening and small bone erosion (wrist, MR)	-	36.8	43	-	+	-	Anti-RNP Anti-Sm
6	36	Arthritis; rash; alopecia; oral ulcers; Raynaud's phenomenon; photosensitivity	Symmetric arthritis; polyarthritis; arthritis of hands; morning stiffness(>1 h)	Bone erosion of PIP (hands, X-ray)	Leucopenia; thrombopenia	3.31	25	+	+	-	Anti-SSA Anti-RNP
7	180	Arthritis; oral ulcers; photosensitivity	Symmetric arthritis; polyarthritis; arthritis of hands	Bone erosion and joint space narrowing (wrist, X-ray)	Pleuritis	2.63	20	+	+	-	AnuA
8	96	Rash; Raynaud's phenomenon; photosensitivity	Symmetric arthritis; polyarthritis; arthritis of hands; morning stiffness (>1 h); rheumatoid nodules; joint deformity	Osteoporosis; joint space narrowing and bone erosion of PIP (hands, X-ray)	Pericarditis; leucopenia; thrombopenia	2.51	24	-	+	-	AnuA

En 2013, Tani isole 10 patients répondant aux critères de classification ACR 1987 dans une série de 103 patients lupiques et réalise une évaluation par imagerie (échographie doppler et notamment IRM) (Tableau 8). Celle-ci objective des érosions au niveau du carpe chez tous les patients et au niveau des mains chez 60% d'entre eux [39].

Tableau 8 : Caractéristique des patients atteints de rhupus dans la série de Tani et coll. (2013)

Pt N	Organ involvement (other than arthritis)	ECLAM/ SLICC	Serological profile	Therapy at enrolment
1	GMN (class IV), serositis	4/1	ANA+, anti-Ro+, anti-La+, anti-dsDNA+, anti-CCP+, RF+	HCQ, 6MP, Adalimumab
2	Skin, hematological	1/1	ANA+, anti-Ro+, anti-La+	6MP, HCQ
3	Skin, hematological	2/2	ANA+, APL+, anti-dsDNA+	6MP, HCQ
4	Skin, hematological	1/2	ANA+, RF+ anti-dsDNA+	6MP, HCQ, Leflunomide
5	Skin, serositis	2/1	ANA+, anti-Ro+, anti-La+, anti-dsDNA+, RF+	6MP, HCQ, MTX, Rituximab
6	Skin, hematological	5/2	ANA+, anti-RNP	6MP, HCQ
7	Skin	3/2	ANA+, anti-Ro+, APL+, anti-dsDNA+, anti-CCP+, RF+	6MP, HCQ, MMF
8	Hematological	3/1	ANA+, APL+, anti-dsDNA+, anti-CCP+, RF+	6MP
9	Skin	2/0	ANA+, APL+, anti-dsDNA+, anti-CCP+, RF+	6MP, HCQ, MTX
10	CNS, kidney, hematological	3/1	ANA+, anti-RNP, APL+	6MP, HCQ, MTX

Enfin, la plus grande série rapportée à ce jour est celle de Lin. Elle comprend 56 cas de patients atteints de rhupus répondant aux critères LES de l'ACR 1997 et ACR 1987 pour la PR (Tableau 9) [40].

Tableau 9 : Caractéristique des patients atteints de rhupus dans la série de Lin et coll. (2014)

Comparison of Extra-Articular Manifestations Between Rhupus Syndrome (Rhupus Group) and SLE Patients Without RA (Control Group) [Number of Patients (%)]

	Rhupus Group (N = 56)	Control Group (N = 160)	X ²	P
Repeated fever	33 (58.9)	80 (50.0)	1.326	0.279
Malar rash	6 (10.7)	44 (27.5)	6.570	0.010*
Oral ulcerations	14 (25.0)	27 (16.9)	1.781	0.234
Alopecia	19 (33.9)	45 (28.1)	0.670	0.497
Raynaud's phenomena	10 (17.9)	38 (23.8)	0.833	0.456
Photosensitivity	5 (8.9)	24 (15.0)	1.316	0.362
Myalgia and myasthenia	6 (10.7)	21 (13.1)	0.220	0.815
Polyserositis	4 (7.1)	10 (6.3)	0.055	0.761
Hematological disorders	28 (50.0)	97 (60.6)	1.921	0.208
Hemolytic anemia	3 (5.4)	34 (21.3)	7.381	0.007*
Leukocyte <4 × 10 ⁹ /L	25 (44.6)	58 (36.3)	1.235	0.269
Platelet <100 × 10 ⁹ /L	12 (21.4)	39 (24.4)	0.200	0.718
Renal disorders	22 (39.3)	103 (64.4)	10.710	0.002*
Nephrotic syndrome	3 (5.4)	27 (16.9)	4.601	0.041*
Renal insufficiency	3 (5.4)	30 (18.8)	5.748	0.017*
Neurological disorders	4 (7.1)	35 (21.9)	6.085	0.015*
Interstitial pulmonary diseases	10 (17.9)	21 (13.1)	0.756	0.383
Pulmonary arterial hypertension	7 (12.5)	22 (13.8)	0.056	1.000

[Number of Patients (%)] indicates the numbers in the patient group columns, which means number before the brackets is "number of patients" and number within the brackets is according "percentage %."

RA = rheumatoid arthritis, SLE = systemic lupus erythematosus.

*P < 0.05.

Comparison of Laboratory Findings Between Rhupus Syndrome Patients (Rhupus Group) and SLE Patients Without RA (Control Group) [Number of Patients (%)]

	Rhupus Group (N = 56)	Control Group (N = 160)	X ²	P
Increased ESR	46 (82.1)	94 (58.8)	9.954	0.002 [§]
Increased CRP	32 (57.1)	52 (32.5)	10.600	0.001 [§]
Increased IgG	30 (53.6)	62 (38.8)	3.727	0.061
Decreased complement C3	30 (53.6)	112 (70.0)	4.971	0.033 [§]
Increased titer of anti-double-strand DNA antibody	39 (69.6)	89 (55.6)	3.376	0.082
Positive anti-Sm antibody	18 (32.1)	40 (25.0)	1.078	0.299
Positive anti-SSA antibody	18 (32.1)	72 (45.0)	2.821	0.115
Positive anti-SSB antibody	10 (17.9)	23 (14.4)	0.389	0.524
Positive anticardiolipin antibody	10 (17.9)	19/145* (13.1)	0.739	0.380
Positive antiribosomal P protein antibody	11 (19.6)	17/140* (12.1)	1.838	0.182
Positive antiribonucleoprotein antibody	24 (42.9)	62 (38.8)	0.292	0.636
Positive rheumatoid factor	51 (91.1)	17/100* (17.0)	80.098	<0.001 [§]
Positive anticyclic citrullinated peptides antibody	19/46* (41.3)	6/51* (11.8)	11.032	0.001 [§]

[Number of Patients (%)] indicates the numbers in the patient group columns, which means number before the brackets is "number of patients" and number within the brackets is according "percentage %."

CRP = c-reactive protein, ESR = erythrocyte sediment rate, IgG = immunoglobulin G, RA = rheumatoid arthritis, SLE = systemic lupus erythematosus.

*The actual number of detected patients.

§P < 0.05.

La comparaison de ces séries est limitée par l'absence d'uniformité des critères utilisés, l'absence de la recherche des ACPA, non disponibles initialement, ainsi que l'absence de

définition de critères d'érosions caractéristiques de la PR lorsque celles-ci sont recherchées chez des patients LES pour constituer des séries de Rhupus comme chez Tani en 2013.

1.4.4 Profil clinique des patients Rhupus

Les atteintes articulaires érosives ont été rapportées dans 37,5% des cas de rhupus [4]. Les manifestations articulaires sont variables selon les séries. Ainsi, Fernandez mentionne dans sa série de rhupus 87,5% de déformations non destructrices (déviation ulnaire et subluxation des MCPs sans érosions, déformation des doigts en col de cygne), évoquant un rhumatisme de Jaccoud, contre 25% d'atteintes structurales (incluant les érosions, le pincement articulaire), ces deux formes de manifestation pouvant coexister chez un même patient.

Les manifestations extra-articulaires rapportés dans le rhupus sont en général considérées comme moins sévères et moins fréquentes. La fréquence de ces manifestations serait en fait comparable à celle observées chez les patients lupiques. Ainsi, les sérites sont rapportées dans 15,3 à 43% des cas, les glomérulonéphrites dans 7,7 à 37,5% des cas, les manifestations cutanées dans 30,7 à 71% des cas, et les manifestations neurologiques dans 7,7 à 14% des cas [4].

1.4.5 Profil immunologique des Rhupus

La prévalence des ACPA a été évaluée entre 57 et 100% dans le rhupus. Par ailleurs, il existe une association des ACPA avec le caractère érosif des arthropathies dans le LES. En effet, ils sont retrouvés chez 50 à 60% des patients lupiques avec atteinte érosive, contre 0 à 3% chez les patients sans atteinte érosive, ce qui confère un Odds Ratio (OR) pour l'atteinte érosive à 28.5 ($p < 0.001$) [37,41].

Les facteurs rhumatoïdes sont détectés chez 42 à 100% des patients ayant un rhupus ou un LES avec atteinte érosive, et 10 à 33% des patients lupiques sans atteinte érosive, soit un OR pour l'atteinte érosive à 6,2 ($p = 0,02$) [37,41].

La prévalence des auto-anticorps associées au LES (anti-nucléaires, anti-ADNdb, anti-Sm, anti-RNP) semble comparable chez les patients avec ou sans atteinte érosive [8,37,41]. La

présence d'anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB est moins fréquemment rapportée chez les patients lupiques avec atteinte érosives [37].

1.4.6 Traitement du Rhupus

D'un point de vue thérapeutique, peu de données existent dans la littérature ; celles-ci s'appuient principalement sur des petites séries. Ainsi, Fernandez suggère que les arthrites érosives répondent peu aux traitements conventionnels de la PR incluant les glucocorticoïdes par voie générale, le méthotrexate et le léflunomide [36]. L'utilisation du mycophénolate mofetil et de la cyclosporine A a été rapportée dans quelques cas isolés [42,43].

Les biomédicaments (bDMARDS) constituent la deuxième ligne de traitement des patients atteints de PR avec les traitements synthétiques ciblés (tsDMARD) [44]. Ils incluent les anti-TNF, l'abatacept, le tocilizumab et le rituximab. En revanche, il n'existe qu'une seule biothérapie, le belimumab, ciblant la cytokine BAFF possédant actuellement une autorisation de mise sur le marché pour le LES. Il existe cependant de nombreux traitements biologiques ciblés pouvant agir sur les mécanismes physiopathologiques du LES et en cours d'évaluation (figure 12) [45].

L'utilisation des anti-TNF, un des traitements de référence de la PR, est problématique dans le rhupus. En effet, ils ont montré un risque d'induction d'une auto-immunité de type lupique, et peuvent induire des poussées de la maladie lupique [4,46].

Le tocilizumab, qui est un anticorps anti-IL-6R, est un traitement validé de la PR et en cours d'évaluation dans le LES [47]. Son utilisation pourrait être limitée par l'augmentation du risque infectieux chez ces patients [45]. Son efficacité n'a été rapportée que dans un cas dans la littérature [48].

L'efficacité de l'abatacept a quant à elle été suggérée dans une série portant sur 3 patients [4].

Enfin, le rituximab, dont l'efficacité a été prouvée dans la PR et suggérée pour traiter certaines manifestations du LES [49], pourrait être un traitement prometteur du rhupus [4,50–52].

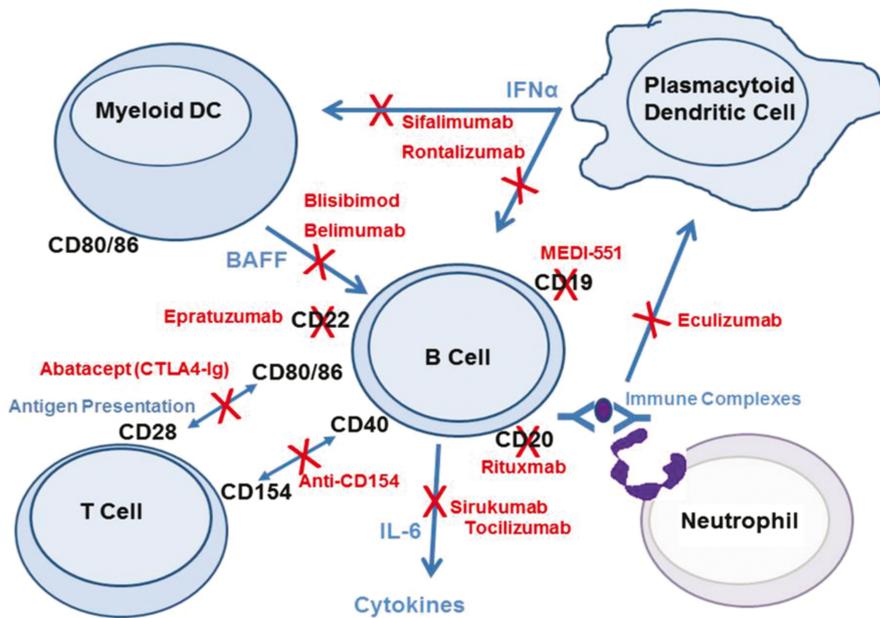


Figure 12 : Biomédicaments potentiels du LES : Voies impliquées dans les processus dysimmunitaires du lupus, et thérapies ciblées biologiques agissant sur ces mécanismes. (Davies et coll. 2017)

1.5 Problématique/ Objectif de l'Etude :

Compte tenu du nombre limité de publications portant sur le syndrome de chevauchement PR/Lupus, et de l'hétérogénéité des critères utilisés, rendant difficile l'interprétation des données, notre objectif a été de réaliser une étude des patients suivis au CHU de Rouen présentant un rhupus satisfaisant les critères de classification les plus récents, afin de réaliser une analyse des caractéristiques cliniques, radiologiques, et biologiques des patients atteints de rhupus et de rapporter les démarches thérapeutiques effectuées.

En l'absence de consensus actuel sur la prise en charge de ce syndrome de chevauchement, nous avons souhaité identifier les différentes prises en charge engagées sur le plan thérapeutique, les éléments avancés par les cliniciens pour guider le choix des traitements, ainsi que les réponses au traitement observées.

2. Matériel et méthodes

2.1 Identification des patients

Notre travail porte sur une étude rétrospective des cas répertoriés de rhupus au sein du CHU de Rouen.

2.1.1 Codage informatique

Nous avons effectué une recherche des patients avec l'aide du Département d'Information Médicale du CHU de Rouen via le codage médical réalisé en hospitalisation ou en consultation dans les services de Médecine Interne et de Rhumatologie. Une extraction a été faite afin d'identifier les patients pour lesquels un diagnostic de PR et de LES a été codé au moins une fois sur une période de dix ans allant du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2016 (tableau 10).

2.1.2 Recherche via la base de données biologiques

Une recherche des patients a été effectuée via la base de données biologiques des examens réalisés au CHU de Rouen. Nous avons extrait avec l'aide du laboratoire d'Immunologie Clinique, l'ensemble des résultats biologiques obtenus du 01/01/2006 au 31/07/2017 pour les tests suivants :

- Anticorps anti-ADN natif

- Anticorps anti-ADN double brin par une technique FEIA (Unicap Phadia) positifs (>15 UI/mL)
- Anticorps anti-ADN double brin par le test de FARR positif (technique externalisée)

- Anticorps anti-CCP

- Anticorps anti-CCP par une technique ELISA (Euroimmun) positifs (>5 UA/mL) du 01/01/2006 au 31/05/2010
- Anticorps anti-CCP par une technique FEIA (Unicap Phadia) supérieurs au seuil de négativité (> 7 UA/mL, zone d'incertitude 7-10 UA/mL, seuil de positivité >10 UA/mL) du 01/06/2010 au 31/07/2017.

- Anticorps anti-RNP

- Anticorps anti-RNP par ELIA (BioFlash, Inova) positifs (>20 UI/mL)

Tableau 10 : Codage informatique utilisés et diagnostics associés à la PR et au LES.

Codes diagnostiques de polyarthrite rhumatoïde :		
M05	Polyarthrite rhumatoïde séropositive	
	M05,0	Syndrome de Felty
	M05,1	Maladie pulmonaire rhumatoïde
	M05,2	Vascularite rhumatoïde
	M05,3	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils
	M05,8	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives
	M05,9	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sai
M06	Autres polyarthrites rhumatoïdes	
	M06,0	Polyarthrite rhumatoïde séronégative
	M06,1	Maladie de still survenant chez l'adulte
	M06,2	Bursite rhumatoïde
	M06,3	Nodule rhumatoïde
	M06,4	Polyarthropathie inflammatoire
	M06,8	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées
	M06,9	Polyarthrite rhumatoïde, sai
M08	Polyarthrites juvéniles	
	M08,0	Polyarthrite rhumatoïde juvénile
	M08,1	Spondylarthrite ankylosante juvénile
	M08,2	Polyarthrite juvénile avec début systémique
	M08,3	Polyarthrite juvénile (séronégative)
	M08,4	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile
	M08,8	Autres polyarthrites juvéniles
	M08,9	Polyarthrite juvénile, sai
Codes diagnostiques de lupus érythémateux :		
L93	Lupus érythémateux	
	L93,0	Lupus érythémateux chronique ou sai
	L93,1	Lupus érythémateux cutané subaigü
	L93,2	Autres lupus érythémateux localisés
M32	Lupus érythémateux disséminé	
	M32,0	Lupus érythémateux disséminé médicamenteux
	M32,1	Lupus érythémateux disséminé avec atteinte d'organes et d'appareils
	M32,8	Autres formes de lupus érythémateux disséminé
	M32,9	Lupus érythémateux disséminé, sai

Nous avons ensuite réalisé un croisement des données ainsi obtenues afin d'identifier les patients avec une présence d'association de résultats positifs :

- Pour la recherche d'anticorps anti-ADN double brin en ELISA et pour la recherche d'anti-CCP
- Ou pour la recherche anticorps anti-RNP et d'anticorps anti-CCP

2.2 Inclusion des patients

Les patients identifiés par ces recherches ont été inclus lorsqu'ils satisfaisaient les critères de classification ACR/EULAR 2010 pour la PR et les critères SLICC 2012 pour le LES, ou lorsque le diagnostic d'expert retenait le diagnostic de rhupus.

2.3 Données relevées

Une étude des dossiers médicaux informatisés a été réalisée afin de répertorier les manifestations cliniques consignées à la phase initiale de la maladie. Un relevé de toutes les manifestations cliniques survenues au cours du suivi a été effectué, ainsi que des données radiographiques, en précisant le statut des atteintes structurales observées au regard des critères EULAR d'érosions caractéristiques de PR.

Les données biologiques comprenant la présence / les titres d'anticorps d'anti-CCP, de FR, de FR IgA, d'anti-nucléaires, d'anti-antigènes nucléaires solubles, d'anti-ADNdb par technique ELISA et par le test de FARR, d'anti-phospholipides, d'anticoagulant circulant (ACC), ainsi que les taux des fractions du complément (C3, C4, CH50) ont été relevées.

Un relevé des traitements de fond conventionnels (csDMARD), et des biomédicaments (bDMARDs) utilisé a été effectué, ainsi que leur degré d'efficacité tels que consigné dans les dossiers médicaux, à savoir une efficacité primaire, un échec primaire, un échappement secondaire, ou une interruption pour intolérance.

2.4 Tests statistiques

Le test de Fisher exact a été utilisé pour les tests statistiques d'indépendance de variables à l'aide du logiciel GraphPad (PRISM®), et les odds ratio(OR) ont été estimés par la méthode de Baptista-Pike.

3. Résultats

3.1 Patients inclus

3.1.1 Codage informatique

Quarante-deux patients ont été identifiés par le biais du codage informatique. Vingt-huit patients ont été exclus car ils présentaient d'autres diagnostics de maladies rhumatismales sans critères pour un syndrome de chevauchement :

- LES, à expression cutané-articulaire (13 patients)
- PR (5 patients)
- Rhumatisme inclassé (4 patients)
- Spondyloarthrite (SpA) (2 patients)
- Rhumatisme psoriasique (2 patients)
- Syndrome de Gougerot-Sjögren (1 patient)
- Polyarthrose (1 patient)

Parmi les 14 patients restants, 11 d'entre eux répondaient aux critères de classification de la PR et du LES, et trois patients avaient un diagnostic de rhupus retenu par le spécialiste sans en remplir les critères.

3.1.2 Extraction des données biologiques

3.1.2.1 Résultats d'anti-ADNdb et d'anti-CCP

Nous avons trouvé 1613 résultats positifs pour la recherche d'anticorps anti-ADNdb en FEIA sur 10 ans, pour 646 patients uniques concernés. S'agissant de la recherche d'anti-CCP, 3007 résultats positifs étaient répertoriés sur une période de 10 ans, dont 1187 concernant des patients uniques.

Trente-cinq patients avec une positivité conjointe d'anticorps anti-CCP et d'anticorps anti-ADN double brin en ELISA ont été identifiés en recoupant les listes de données obtenues. Vingt-neuf patients ont été exclus car ils présentaient d'autres maladies rhumatismales sans critères pour un syndrome de chevauchement :

- PR (22 patients), majoritairement sous anti-TNF avant l'apparition des anti-ADNdb (21 patients, dont 5 cas confirmés par le test de FARR) ; un seul patient avec présence d'anti-ADN double brin, sans confirmation au test de FARR, précédent l'introduction d'Etanercept, sans autres traitements inducteurs de lupus
- SpA sous anti-TNF (2 patients)

- LES avec arthralgies inflammatoires sans arthrites (3 patients)
- Pseudo-polyarthrite rhizomélique (1 patient)
- Arthralgies inflammatoires sans arthrite avec SAPL biologique (1 patient)

Sur ces 35 patients, 6 d'entre eux répondaient aux critères de classification du LES et de la PR, dont cinq déjà identifiés par le codage informatique et donc déjà pris en compte.

3.1.2.2 Résultats positifs d'anticorps anti-RNP et d'anti-CCP

Parmi 409 résultats positifs pour la recherche d'anticorps anti-RNP, soit 173 patients, 7 patients d'entre ont été identifiés avec une présence conjointe d'anticorps anti-RNP et d'anti-CCP. Cinq patients ont été exclus car présentant d'autres maladies rhumatismales :

- PR (4 patients)
- Syndrome de chevauchement PR et SSc (1 patient)

Les deux patients répondant aux 2 critères de classification avaient déjà été inclus via le codage informatique.

Au total, 16 patients avec un diagnostic de rhupus ont été inclus, dont douze répondant aux critères de classification du LES et de la PR. (Figure 13)

3.2 Données démographiques

Les données démographiques sont présentées dans le tableau 11. Nous avons identifié 16 patients, dont 12 répondant aux critères de classification SLICC 2012 du LES et ACR/EULAR 2010 de la PR, et 4 patients chez qui le diagnostic de rhupus a été retenu sans remplir ces critères de classifications.

Parmi les patients identifiés, nous avons noté une forte prédominance féminine avec un sexe ratio de 15/1. L'âge moyen du premier diagnostic était de 29,5 ans, avec un délai moyen de diagnostic de syndrome de chevauchement de 8 ans. Un tabagisme actif, ou sevré, a été relevé chez 25% des patients. Le premier diagnostic était majoritairement celui de PR (7 patients, 43,75%), suivi du diagnostic de lupus (5 patients, 31,25%, dont 4 LES et un lupus cutané). Chez 3 autres patients, le diagnostic de syndrome de chevauchement était porté d'emblée. Enfin chez un autre patient, le premier diagnostic était celui de SAPL.

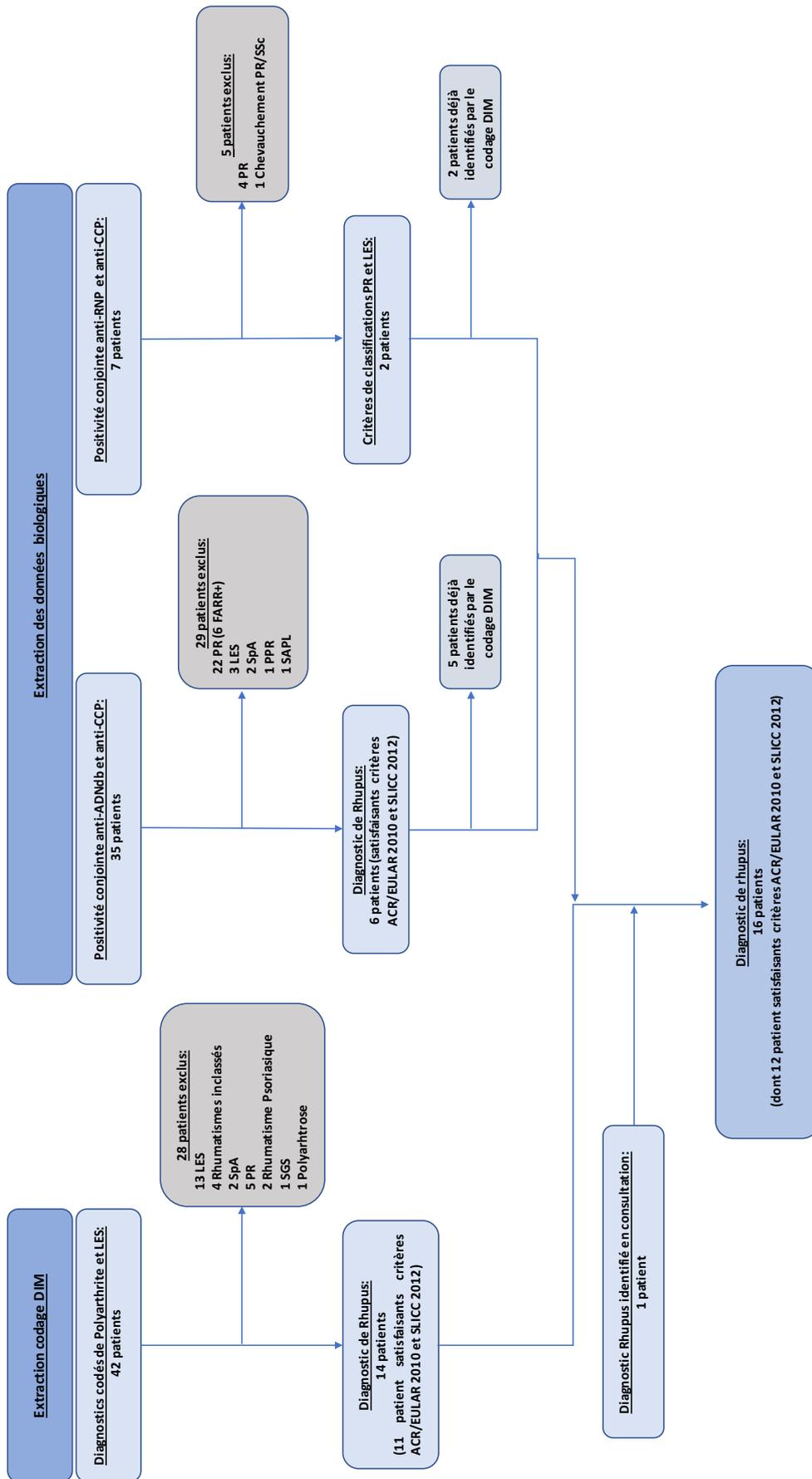


Figure 13 : Diagramme de flux de l'étude

Tableau 11 : Données démographiques des patients

Données démographiques	
Nombre de patients	16
Femme/Homme	15/1
Age moyen au diagnostic [années (extrêmes)]	29,5 (16 - 62)
Age médian au premier diagnostic [années]	27
Délai moyen du diagnostic de rhupus [années (extrêmes)]	8 (0 - 42)
Délai médian du diagnostic de rhupus [années]	4,5
Critères SLICC 2012 [Nombre de patients (%)]	12 (75)
Critères ACR/EULAR 2010 [Nombre de patients (%)]	16 (100)
Tabagisme [Nombre de patients (%)]	4 (25)
Atteinte structurale [Nombre de patients (%)]	11 (68,75)
Premier diagnostic [Nombre de patients (%)]	
- LES	5 (31,25)
- PR	7 (43,75)
- Rhupus	3 (18,75)
- SAPL	1 (6,25)

3.3 Présentation clinique

3.3.1 Phase diagnostique

Les manifestations initiales de chaque patient, associées à leur profil immunologique et au premier diagnostic retenu, sont présentées dans le tableau 12. Les manifestations articulaires sont prédominantes à la phase initiale (14 patients, 87,5%) sous forme de polyarthrite (11 patients, 68,75%), ou d'arthralgies (2 patients, 12,5%). La polyarthrite était isolée chez 4 des 7 patients ayant un diagnostic initial de PR (57% des PR). Les autres manifestations colligées étaient principalement associées à l'atteinte articulaire. Les atteintes cutanées constituaient les manifestations associées les plus fréquentes (4 patients, 25%). Les autres manifestations associées concernaient l'atteinte hématologique (2 patients, 12,5%), dont un seul cas de thrombopénie (patiente 6), l'atteinte des séreuses (1 patient, 6,25%), l'atteinte hépatique avec un cas d'hépatite auto-immune (1 patient, 6,25%), le phénomène de Raynaud (2 patients, 12,5%), la sclérodactylie (1 patient, 6,25%), et le syndrome sec (3 patients, 18,75%). Dans un cas seulement, l'atteinte cutanée isolée était la première manifestation. Enfin, l'unique patient de sexe masculin présentait initialement un SAPL avec manifestations thrombotiques. La fréquence des manifestations cliniques sont rapportées dans la figure 14.

Tableau 12 : Manifestations cliniques et biologiques, et diagnostic à la phase initiale de la maladie.

Patient	Sexe	Manifestations	Profil immunologique	Premier diagnostic
1	Féminin	Polyarthrite Valvulopathie mitrale	AAN 160 H, ADN, Ro60, CCP >3N	LES
2	Féminin	Lupus discoïde	Données manquantes	Lupus érythémateux cutané
3	Féminin	Polyarthrite Eruption maculo-papuleuse lupique	AAN 1200 H, ADN, CCP ZI	PR
4	Féminin	Polyarthrite Syndrome Sec Polyarthrite	AAN 1200 M, ADN, Ro60, FR	PR
5	Féminin	Polyarthralgies Lymphopénie Serositis	AAN 1200 H, Cardiolipine IgG	LES
6	Féminin	Polyarthralgies Eruption lupique photosensible Thrombopénie	AAN 1200 H+M, FARR, RNP, FR	LES
7	Féminin	Polyarthrite	AAN 1200 H, FARR, FR	PR
8	Féminin	Polyarthralgies Phénomène de Raynaud Sclérodactylie	RNP, données manquantes	PR + LES
9	Féminin	Polyarthrite	AAN 1200 H+M, Ro60, FR, CCP	PR
10	Féminin	Polyarthrite Erythème malaire FCS (x5)	Données manquantes	PR + LES
11	Féminin	Polyarthralgies Erythème malaire	AAN+ 1200 M, Ro60, SSB	LES
12	Masculin	SAP (TVP, ischémie digitale)	Lupus anticoagulant, Cardiolipine IgM	SAPL
13	Féminin	Polyarthrite Hépatite auto-immune Syndrome Sec	AAN+ 640 H, FARR, Ro60, FR	LES
14	Féminin	Polyarthrite	FR	PR
15	Féminin	Polyarthrite	AAN 1200 M, CCP	PR
16	Féminin	Polyarthrite Phénomène de Raynaud Syndrome Sec	AAN 1200 M, Ro52, Ro60, SSB, RNP, FR, FR IgA	PR + LES

AAN : Anticorps anti-nucléaires avec son titre, H : Homogène, M : Moucheté, ADN : anti-ADN double brin recherchés en ELISA, FR : Facteur rhumatoïde IgM, FR IgA : Facteur rhumatoïde IgA, ZI : Zone indéterminée, ACC : Anticoagulant circulant

3.3.2 Phase d'état

Les manifestations observées à la phase d'état de chaque patient, associées à leur profil sérologique, à la présence ou non d'une atteinte structurale, ainsi que leur statut par rapport aux critères de classifications ACR/EULAR 2010 de la PR et SLICC 2012 du LES sont présentées dans le tableau 13. Quatre patientes, avec un diagnostic retenu de rhupus, ne remplissaient pas les critères de classification du LES, dont une patiente avec une présence d'anticorps anti-nucléosomes (patiente 1), une patiente dont les données biologiques avaient été obtenues après une prise en charge thérapeutique initiale par rituximab à l'étranger (patiente 10), et deux patientes avec présence d'anticorps anti-RNP (patientes 8 et 16). La fréquence des manifestations sont résumées sur la figure 14.

L'atteinte articulaire se présentait sous la forme d'une polyarthrite chez les 16 patients (100%). Les critères de classifications ACR/EULAR de la PR étaient remplis chez tous les patients, dont une patiente les satisfaisant uniquement sur le critère érosion. Une atteinte structurale était objectivée chez 11 patients (68,75%), dont 8 (50%) qui répondaient aux critères d'érosions caractéristiques de PR de l'EULAR.

Les atteintes cutanées constituaient également les manifestations associées les plus fréquentes à la phase d'état (12 patients, soit 75%), comprenant l'érythème malaire (5 patients, 31,25%), l'éruption lupique photosensible (4 patient, soit 25%), l'éruption maculo-papuleuse lupique (2 patients, 12,5%), le lupus cutané subaigu (3 patients, soit 18,75%), le lupus discoïde (1 patient, 6,25%). La fréquence des manifestations cutanées est représentée sur la figure 15.

Une atteinte rénale était notée chez 4 patients (25%) à la phase d'état, et était apparue durant l'évolution de la maladie. Deux patientes (12,5%, patientes 9 et 14) présentaient une glomérulonéphrite lupique active (Classe IVA et IIIA respectivement), une patiente présentait des lésions de glomérulonéphrite non active (Classe IIIC, patiente 6), la dernière présentant une protéinurie (patiente 1).

Tableau 13 : Manifestations cliniques et biologiques à la phase d'état.

Patient	Manifestations (Autre qu'articulaire)	Profil immunologique	Augmentati on VS et/ou CRP	Erosions (Critères EULAR)	Critères PR (Score)	Critères LES	Age au diagnostic de rhumus
1	Erythème malaire Protéinurie Valvulopathie mitrale	AAN 640 M+H, ADN, Ro60, CCP>3N	Oui	Non (Non)	Oui (8)	Oui	20
2	Lupus discoïde Psychiatrique (dépression sévère)	AAN 320 H, Nucléosome, FR, FR IgA +, CCP>3N	Oui	Oui (Non)	Oui (10)	Non	67
3	Eruption maculo-papuleuse lupique AVC ischémique	AAN 1200 H, Lupus anticoagulant	Oui	Non (Non)	Oui (7)	Oui	41
4	Eruption maculo-papuleuse lupique Syndrome Sec	AAN 1200 M, ADN, Ro60, FR, β2GP1 IgG	Non	Oui (Oui)	Oui (6)	Oui	36
5	Lymphopénie Pleurésie Pneumopathie interstitielle	AAN 1200 H, Cardiolipin IgG	Oui	Oui (Oui)	Oui (7)	Oui	56
6	Glomérulonéphrite (Class IIIc) Eruption lupique photosensible Lymphopénie Syndrome Sec	AAN 1200 M, FARR, RNP, FR	Oui	Oui (Oui)	Oui (6)	Oui	25
7	Erythème malaire Eruption lupique photosensible Lupus cutané subaigu Leucopénie	AAN 1200 H, FARR, FR, CCP>3N	Oui	Oui (Oui)	Oui (7)	Oui	40
8	FCS (x3) Phénomène de Raynaud Sclérodactylie Syndrome Sec	AAN 1200 H, RNP, Cardiolipin IgG	Oui	Oui (Oui)	Oui (5)*	Non	28
9	Glomérulonéphrite (Class IVa) Lymphopénie	AAN 1200 M, FARR +, Ro52, Ro60, CCP>3N	Oui	Oui (Non)	Oui (8)	Oui	29
10	Erythème malaire FCS (x5)	AAN 160 M	Non	Oui (Non)	Oui (6)	Non	22
11	Erythème malaire Lymphopénie	AAN 640 H, FARR +, Ro60, SSB, CCP	Oui	Oui (Oui)	Oui (9)	Oui	38
12	Lupus cutané subaigu SAPL	AAN 160 H, FARR, Ro60, FR, CCP>3N, Cardiolipin IgM, Lupus anticoagulant	Non	Oui (Oui)	Oui (7)	Oui	44
13	Hépatite auto-immune Lupus cutané subaigu Syndrome Sec	AAN 320 M, Ro60, FR, CCP, Cardiolipin IgM, β2GP1 IgG	Oui	Non (Non)	Oui (7)	Oui	64
14	Glomérulonéphrite (Class IIIc) Eruption lupique photosensible Alopécie Infarctus du myocarde Syndrome Sec	AAN 1200 H, FARR, Nucléosome, FR, CCP, Cardiolipine IgG, β2GP1 IgG	Oui	Oui (Oui)	Oui (9)	Oui	28
15	Erythème malaire Eruption lupique photosensible Phénomène de Raynaud Lymphopénie Thrombose veineuse profonde	AAN 1200 H, ADN, FARR, Sm, RNP, FR, FR IgA, CCP>3N	Oui	Non (Non)	Oui (8)	Oui	40
16	Raynaud Syndrome Sec	AAN 1200 M, Ro52, Ro60, SSB, RNP, FR>3N, FR IgA	Oui	Non (Non)	Oui (8)	Non	23

AVC : accident vasculaire cérébral ; FCS: fausse couche spontanée ; SAPL: syndrome des anti phospholipides ; AAN: Anticorps anti-nucléaires avec son titre, H: Aspect Homogène ; M : Aspect Moucheté, ADN: présence d'anti-ADN double brin recherchés en ELISA, FARR: présence d'anti-ADNdb par la technique de FARR ; CCP : recherche d'anti-CCP positive, CCP>3N: anti-CCP positif supérieur à 3 fois la normale ; FR : Facteur rhumatoïde ; FR IgA : Facteur rhumatoïde IgA, ZI : Zone indéterminée, ACC : Anticoagulant circulant

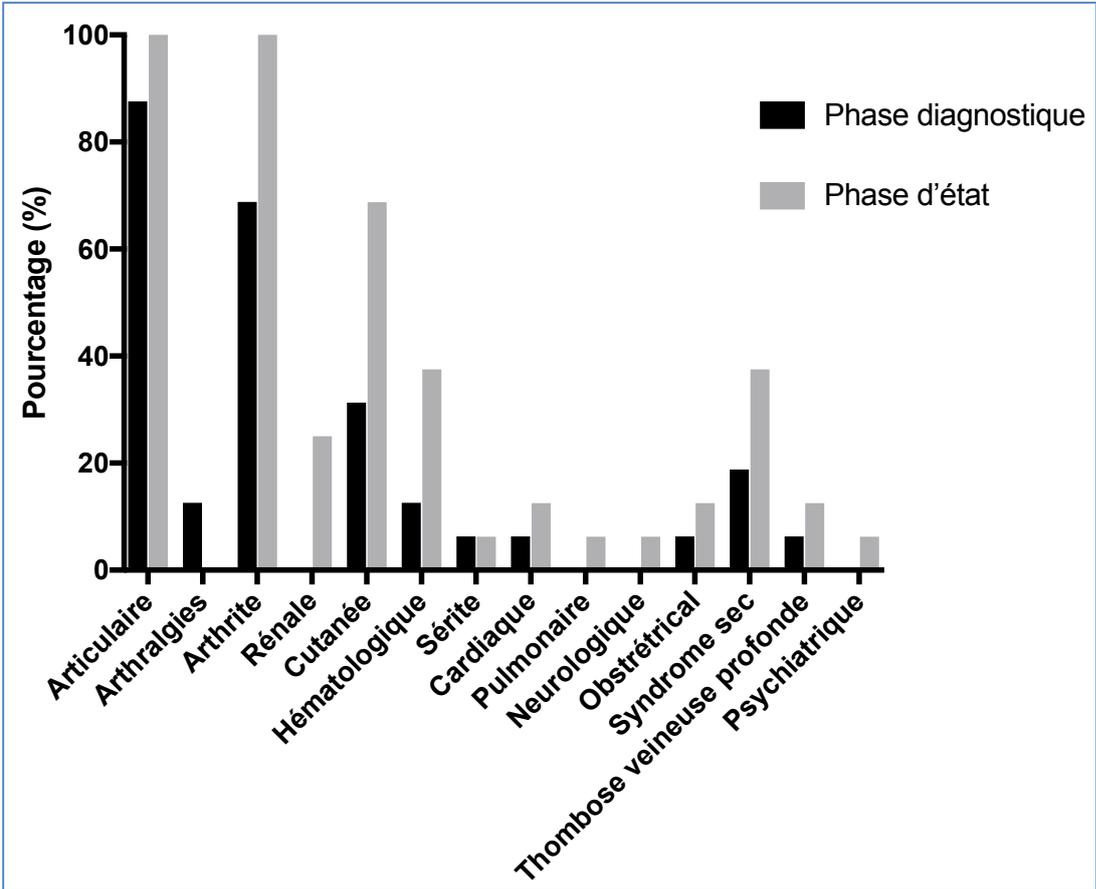


Figure 14 : Fréquence des manifestations à la phase diagnostique et à la phase d'état.

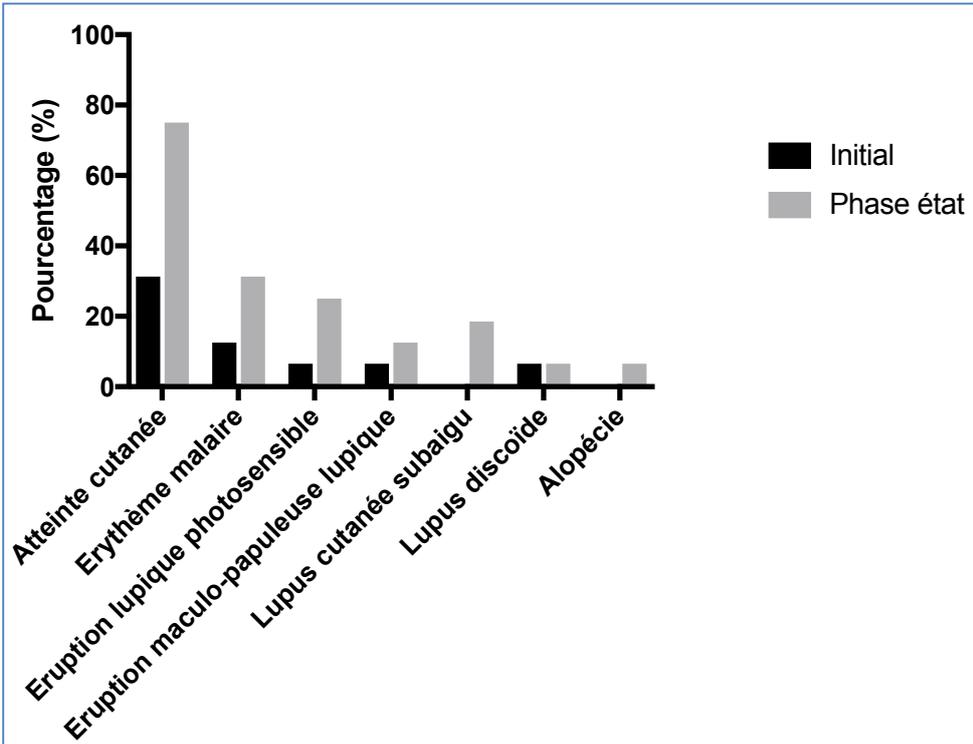


Figure 15 : Fréquence des manifestations cutanées à la phase diagnostique et à la phase d'état.

Les anomalies hématologiques (6 patients, 37,5%) qui pouvaient s'associer, comprenant les lymphopénies (4 patients, 25%), les leucopénies (2 patients, soit 12,5%) dont une survenue sous tocilizumab, et une thrombopénie (6,25%), sont représentées sur la figure 16.

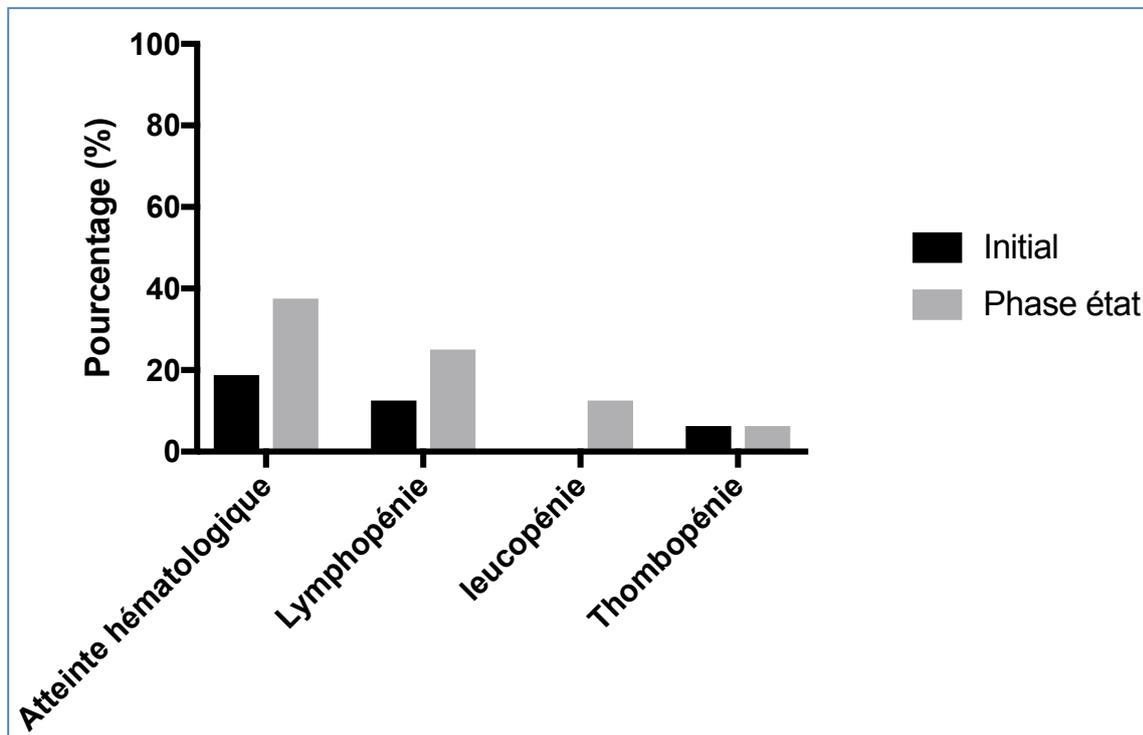


Figure 16 : Fréquence des manifestations hématologiques à la phase diagnostique et à la phase d'état.

Quatre patients ont présenté des manifestations thrombotiques (25%), dont un AVC ischémique (patiente 3), un infarctus du myocarde (patiente 14), deux thromboses veineuses profondes (patients 12 et 14).

Le syndrome sec était l'une des manifestations les plus fréquemment retrouvées (6 patients, soit 37,5%)

Une patiente (patiente 5) a développé durant son suivi une pneumopathie interstitielle ; il s'agissait de la seule patiente chez qui avait été relevée une atteinte des séreuses, caractérisée par des épisodes de pleurésies, présente lors des manifestations initiales.

Parmi les manifestations moins fréquentes, on notait des fausses couches spontanées précoces multiples (2 patients, soit 12,5%), une atteinte cardiaque (6,25%) avec valvulopathie mitrale opérée (patiente 1), ainsi qu'une dépression sévère (6,25%, patiente 2).

3.4 Profil immunologique

La fréquence des auto-anticorps est rapportée dans le tableau 14. La présence d'anticorps anti-nucléaires était observée chez 11 patients (68,75%) dont 10 (62,5%) à titre significatif à la phase diagnostique (3 données manquantes) puis chez les 16 patients (100%) dont 14 (87,5%) à titre significatif, lorsque le diagnostic de rhupus était établi. Les anti-nucléaires étaient majoritairement positifs à titre élevé. Ainsi, 9 patients avaient une recherche positive au titre de 1/1280 (56,25%), 1 patient au titre de 1/640 (6,25%), 1 patient au titre de 1/160 (6,5%), et 2 patients avec recherche d'anti-nucléaires négative (12,5%) ; il y avait 3 données manquantes sur ce critère. La positivité des anti-nucléaires était à titre élevé (1/1280) chez 5 des 7 patients ayant un diagnostic initial de PR (71% des patients PR). L'aspect en immunofluorescence indirecte était homogène (3 patients), moucheté (1 patient) ou associait les deux (1 patient). A noter que chez un des deux patients avec un titre d'anti-nucléaires non significatif (patiente 10), un traitement par rituximab avait été initié avant l'obtention des résultats.

La recherche d'anti-ADN double brin était positive chez 7 patients (43,75%) dont 4 (25%) par le test de FARR initialement, puis chez 9 patients (56,25%) dont 7 (43,75%) par le test de FARR à la phase d'état. Nous avons retrouvé une association significative entre un test de FARR positif, et la présence d'une atteinte rénale histologique ($p < 0,05$, OR=Infini ; IC95% [1,66 - Infini]). Il n'a pas été noté d'association significative entre la survenue d'une atteinte rénale histologique durant l'évolution et un test de FARR positif à la phase initiale de la maladie (Figure 17).

L'apparition durant l'évolution d'un anticorps anti-Sm, de manière concomitante à un anti-RNP, et d'un test de FARR positif n'est survenu que chez une seule patiente diagnostiquée PR avec anti-CCP (patiente 14) dans un contexte de perte d'efficacité de son traitement de fond conventionnel auparavant efficace.

Tableau 14 : Fréquence des marqueurs sérologiques à la phase diagnostique et à la phase d'état.

Marqueurs sérologiques	Phase diagnostique	Phase d'état
	(N=16)	(N=16)
AAN	11 (68,75)	14 (87,5)
Anti-ADNdb (ELISA)	4 (25)	7 (43,75)
FARR	4 (25)	6 (37,5)
Anti-ADNdb (ELISA) + FARR	1 (6,25)	4 (25)
Anti-ADNdb (ELISA ou FARR)	7 (43,75)	9 (56,25)
Anti-Ro52	1 (6,25))	2 (12,5)
Anti-Ro60	6 (37,5)	7 (43,75)
Anti-SSB	2 (12,5)	2 (12,5)
Anti-Sm	0 (0)	1 (6,25)
Anti-RNP	3 (18,75)	4 (25)
Anti-Cardiolipine IgG	1 (6,25)	3 (18,75)
Anti-Cardiolipine IgM	1 (6,25)	2 (12,5)
Anti-β 2GP1 IgG	0 (0)	3 (18,75)
Anti-β 2GP1 IgM	0 (0)	0 (0)
ACPA	3 (18,75)	9 (56,25)
FR IgM	8 (50)	9 (56,25)
FR IgA	1 (6,25)	3 (18,75)
FR IgM + ACPA	2 (12,5)	6 (37,5)
Anti-ADN (ELISA and/or FARR) + ACPA	2 (12,5)	7 (43,75)
FARR and ACPA	1 (6,25)	5 (31,25)
Anticoagulant circulant	1 (6,25)	2 (12,5)
C3 et/ou C4 et/ou CH50 diminué	3 (18,75)	4 (25)

AAN : Anticorps anti-nucléaires, ADNdb : ADN double brin ; ACPA : anticorps anti-CCP FR : Facteur rhumatoïde IgM, FR IgA : Facteur rhumatoïde IgA, ACC : Anticoagulant circulant, β2GP1 : Beta2 Glycoprotéine 1

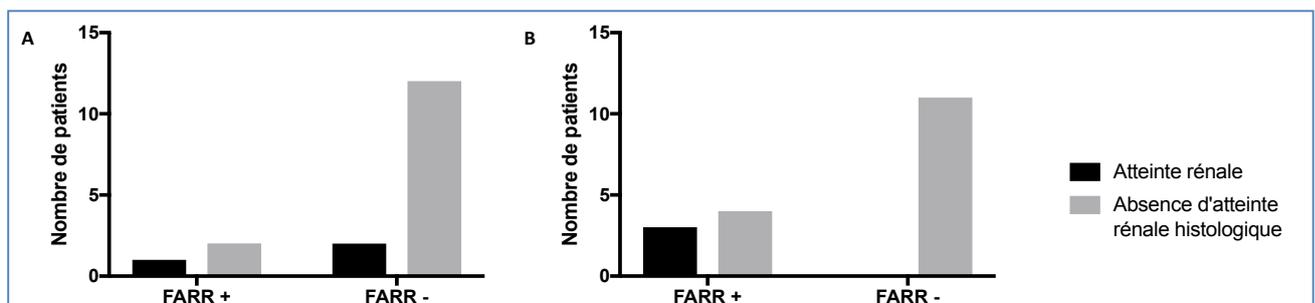


Figure 17 : Distribution de l'atteinte rénale histologique durant l'évolution de la maladie selon le statut anti-ADNdb par le test de FARR

(A) à la phase diagnostique * (B) à la phase d'état de la maladie**.

* Association non significative(NS), $p=0,4647$; ** $p = 0,0429$, OR=Infini IC95%[1,66 - Infini]

L'anti-Ro60 était l'anticorps anti-antigène soluble le plus fréquemment rencontré durant l'évolution (7 patients, soit 43,75%). Il n'a pas été retrouvé d'association significative avec une manifestation clinique, notamment avec le syndrome sec ni avec le lupus cutané subaigu bien qu'une tendance concernant cette dernière atteinte pouvait être notée (Figure 18).

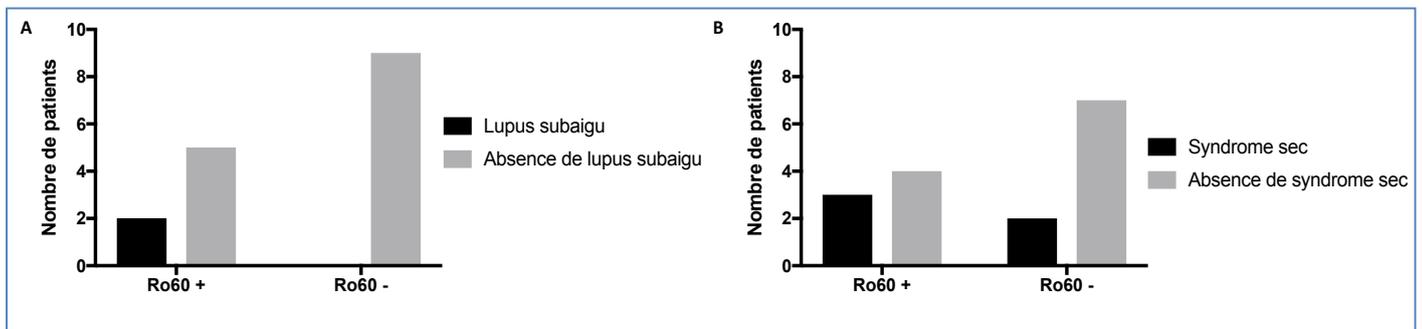


Figure 18 : Distribution des manifestations selon le statut anti-Ro60 durant l'évolution de la maladie (A) *lupus cutané subaigu** (B) *syndrome sec**.
* NS, $p=0,1750$; **NS, $p = 0,5952$

Les anticorps anti-CCP étaient présents chez 3 patientes (18,75%) et le FR chez 8 patients (50%) à la phase diagnostique. Chacune des deux recherches était positive chez 9 patients (56,25%), dont 6 de façon concomitante à la phase d'état. Le FR IgA était présent chez 3 patients (18,75%) durant l'évolution, mais n'avait été recherché que chez 11 patients. Les anti-CCP étaient positifs chez 6 des 11 patients avec atteinte structurale. Ils étaient par ailleurs positifs chez 3 des 5 patients sans atteinte structurale. Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre l'atteinte structurale et la positivité des anti-CCP, du FR, des anti-ADN par le test de FARR, seuls ou en association (Figure 19). Il semblait exister une tendance pour 6 patients ayant un test de FARR positif sur 7 présentant une atteinte structurale ($p=0,307$), de même qu'une tendance à l'association entre un test de FARR positif et la présence d'anti-CCP avec 6 patients ayant un test de FARR positif sur 7 avec présence d'anti-CCP ($p=0,0601$) (Figure 20).

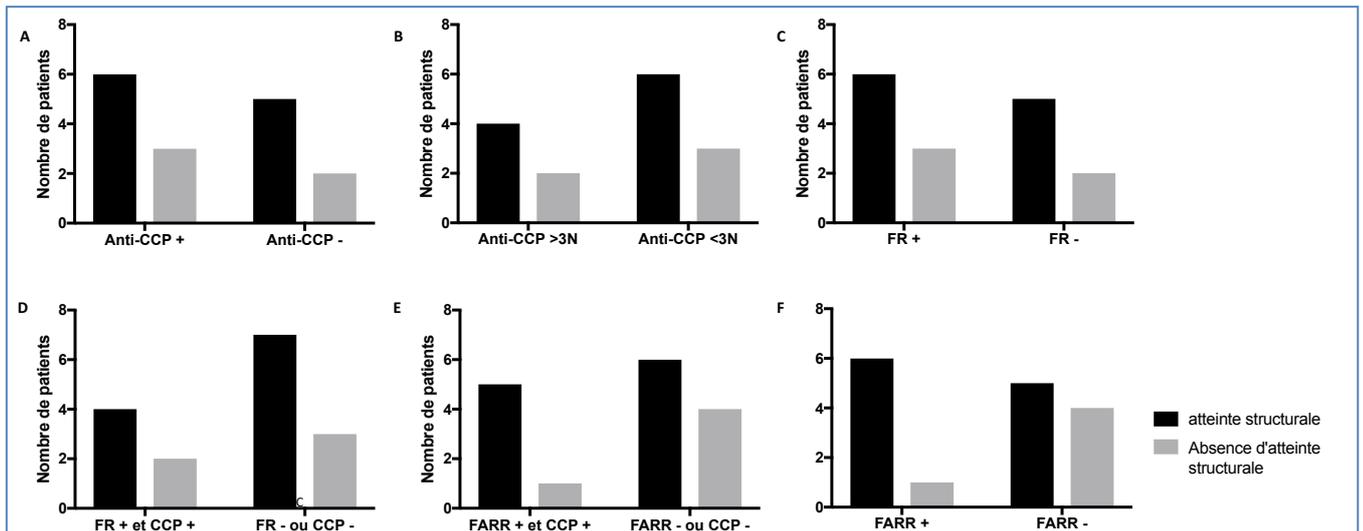


Figure 19 : Distribution de l'atteinte structurale selon le statut sérologique.

(A)Présence ou absence d'anti-CCP *(B)Anti-CCP >3N ou <3N *(C) Présence ou absence de FR *(D) Présence conjointe de FR et d'anti-CCP ou non *(E) Présence conjointe d'un test de FARR+ et d'anti-CCP ou non** (F) Test de FARR positif ou négatif***.

* NS, $p>0,99$; **NS, $p=0,58797$; ***NS, $p=0,307$

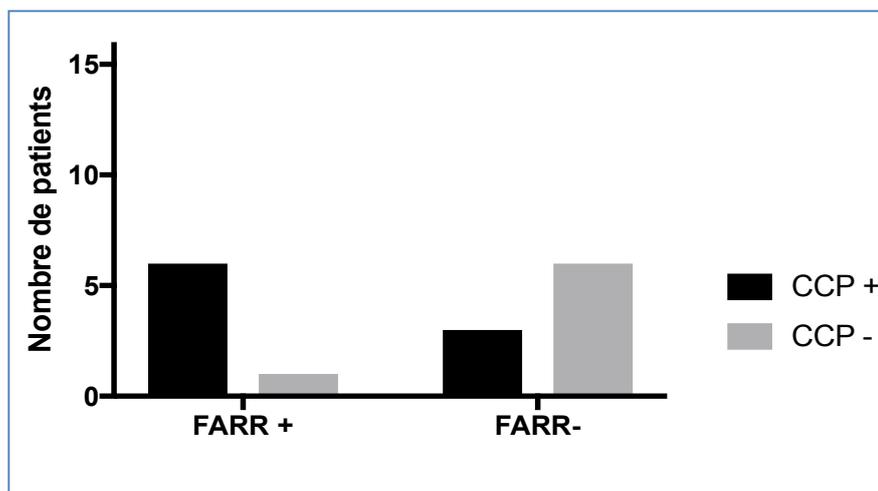


Figure 20 : Distribution du statut anti-ADNdb par le test de FARR selon le statut des anti-CCP*.

*NS, $p=0,601$

Une recherche d'anticoagulant circulant était positive chez 2 patients (12,5%), qui avaient par ailleurs présenté des manifestations thrombotiques, dont un patient qui présentait également un anti-cardiolipine de classe IgM. Enfin, 2 patients présentaient une double positivité anti-cardiolipine et anti-β2GP1, dont une patiente avec une manifestation thrombotique à type d'infarctus du myocarde (patiente 14).

3.5 Traitement :

3.5.1 Traitements de fond conventionnels

Tableau 15 : Résumé des thérapeutiques utilisées par patient

Patient	csDMARD	bDMARD
1	MTX, LEF, HCQ	/
2	MTX	/
3	MTX, HCQ	ABATACEPT, RITUXIMAB
4	MTX, HCQ	INFLIXIMAB, RITUXIMAB, ADALIMUMAB, CERTOLIZUMAB, TOCILIZUMAB, ABATACEPT
5	MTX, AZA	ANAKINRA, RITUXIMAB
6	HCQ, MTX, THAL	ETANERCEPT, ADALIMUMAB, ABATACEPT, RITUXIMAB, ETANERCEPT
7	MTX, HCQ, SLZ	INFLIXIMAB, ANAKINRA, ETANERCEPT, ABATACEPT
8	MTX, HCQ, LEF	/
9	MTX, HCQ, CYC, MMF	RITUXIMAB
10	MTX, HCQ	ETANERCEPT, RITUXIMAB
11	MTX, HCQ	/
12	MTX, HCQ	RITUXIMAB
13	AZA, HCQ	RITUXIMAB
14	MTX, HCQ, CYC, MMF, AZA	/
15	MTX, HCQ	ETANERCEPT, TOCILIZUMAB, RITUXIMAB
16	MTX, HCQ	/

Les traitements utilisés pour chaque patient sont résumés dans le tableau 15. Des traitements de fond conventionnels (csDMARD) ont été prescrits chez tous les patients. Le méthotrexate était le csDMARD majoritairement introduit (15 patients; 93,75%). La seule patiente qui n'en a pas bénéficié était traitée initialement par Azathioprine dans le cadre d'une hépatite auto-immune, précédant l'apparition de la polyarthrite (patiente 13). L'Azathioprine était par ailleurs prescrit chez 2 autres patientes, dont une après échec du méthotrexate avant introduction d'un biomédicament, et une en relais du Mycophénolate mofetil dans le cadre d'un projet de grossesse. Le Mycophénolate mofetil était employé chez deux patients (patiente 9 et 14) en traitement d'entretien après induction par le schéma du protocole Eurolupus incluant des perfusions de Cyclophosphamide, dans le cadre d'une glomérulonéphrite lupique active. Le Leflunomide n'était prescrit que chez une patiente, après échec de traitement par méthotrexate. L'Hydroxychloroquine était introduite dans une

très grande majorité de cas (14 patients, 87,5%). Enfin, le thalidomide n'était prescrit que dans un cas, dans l'indication d'atteinte cutanée. La fréquence d'utilisation des csDMARDs est rapportée sur la figure 21.

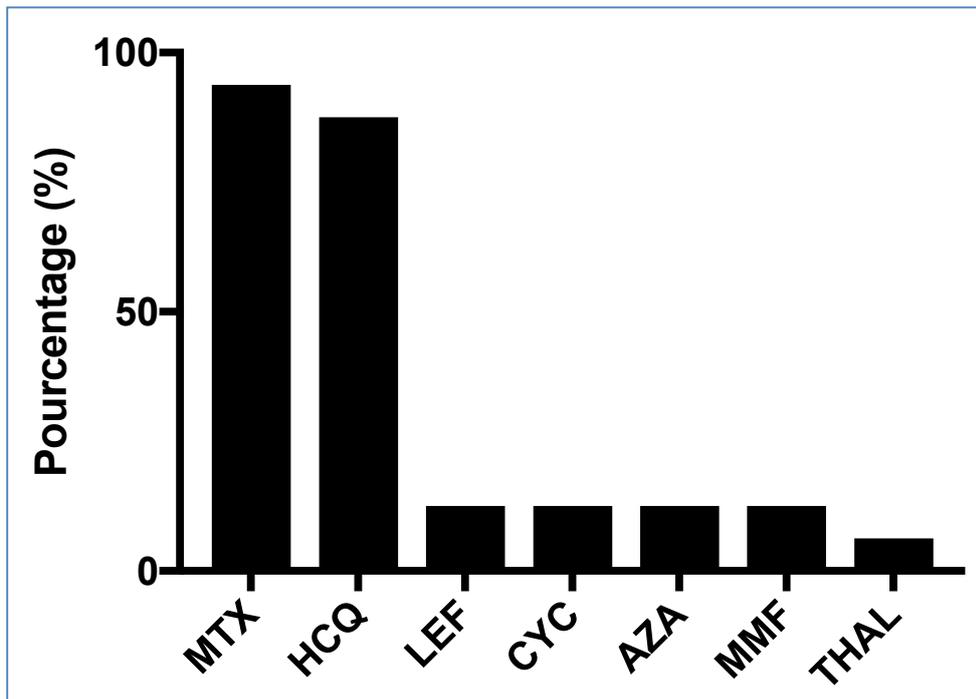


Figure 21 : Traitements par csDMARDs des patients rhupus

3.5.2 Traitement de fond biologique (dDMARDs)

Chez 10 patients, l'activité de la maladie a justifié l'introduction d'un biomédicament (bDMARDs) (62,5%). Le diagnostic de PR était retenu chez tous les patients à l'initiation de ces traitements. L'indication initiale d'un traitement par agent biologique était dans tous les cas liée aux manifestations articulaires. Il s'agissait d'une polyarthrite résistante au traitement de fond. Dans un seul cas, au cours de l'évolution de la maladie, un bDMARD a été prescrit en raison d'une atteinte rénale (cf. infra). L'utilisation de plusieurs lignes de traitement était le plus souvent nécessaire, puisque seuls 3 patients n'ont bénéficié que d'un seul bDMARD, avec au maximum 6 lignes successives de traitements administrées chez un autre patient (figure 22).

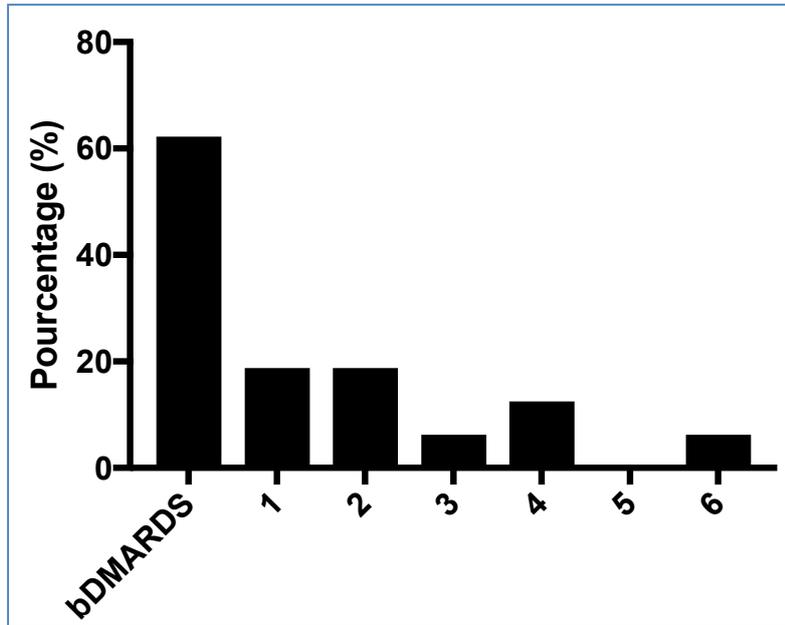


Figure 22 : Traitements par bDMARDs. Pourcentage de patients traités par bDMARDs, et nombre de bDMARDs utilisés

Toutes les classes de bDMARDs ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la PR sont représentées, incluant les anti-TNF avec l’infliximab, l’etanercept, l’adalimumab et le certolizumab, les anti-IL1 avec l’anakinra, les régulateurs de la réponse lymphocytaire T avec l’abatacept, les anti-IL-6R avec le tocilizumab et les anti-CD20 avec le rituximab.

Le Rituximab était la biothérapie majoritairement employée, puisqu’elle a été utilisée chez 9 patients des 10 ayant bénéficiés d’un traitement par bDMARD (56,25% des patients de la série). Pour les autres biomédicaments, la répartition était la suivante : etanercept chez 4 patients (25%), infliximab chez 2 patients (12,5%), adalimumab chez 2 patients (12,5%), certolizumab chez 1 patient (6,25%), anakinra chez 2 patients (12,5%), abatacept chez 4 patients (25%) et tocilizumab chez 2 patients (12,5%) (figure 21). Les données concernant l’efficacité des différents bDMARDs dans cette série sont résumées sur la figure 23.

Anti-TNF

L’infliximab n’a pas montré dans notre série d’efficacité chez les deux patients chez lesquels il avait été introduit en première ligne puisqu’il y a eu un échec primaire, et un arrêt précoce pour réaction anaphylactique, de la même façon que l’adalimumab avec 2 échecs

primaires, et le certolizumab qui s'est soldé par un échec primaire. L'etanercept s'est avéré efficace transitoirement chez 3 patients, mais un échappement est survenu secondairement.

Abatacept

L'abatacept a montré une efficacité chez 3 des 4 patients qui en ont bénéficié, avec un échec primaire, un échappement secondaire et deux maintiens thérapeutiques.

Anakinra

Un échec primaire a été relevé chez les deux patients chez lesquels il avait été introduit.

Tocilizumab

Le traitement n'a été introduit que chez deux patients, chez lesquels un échec primaire dans les 2 cas a été observé.

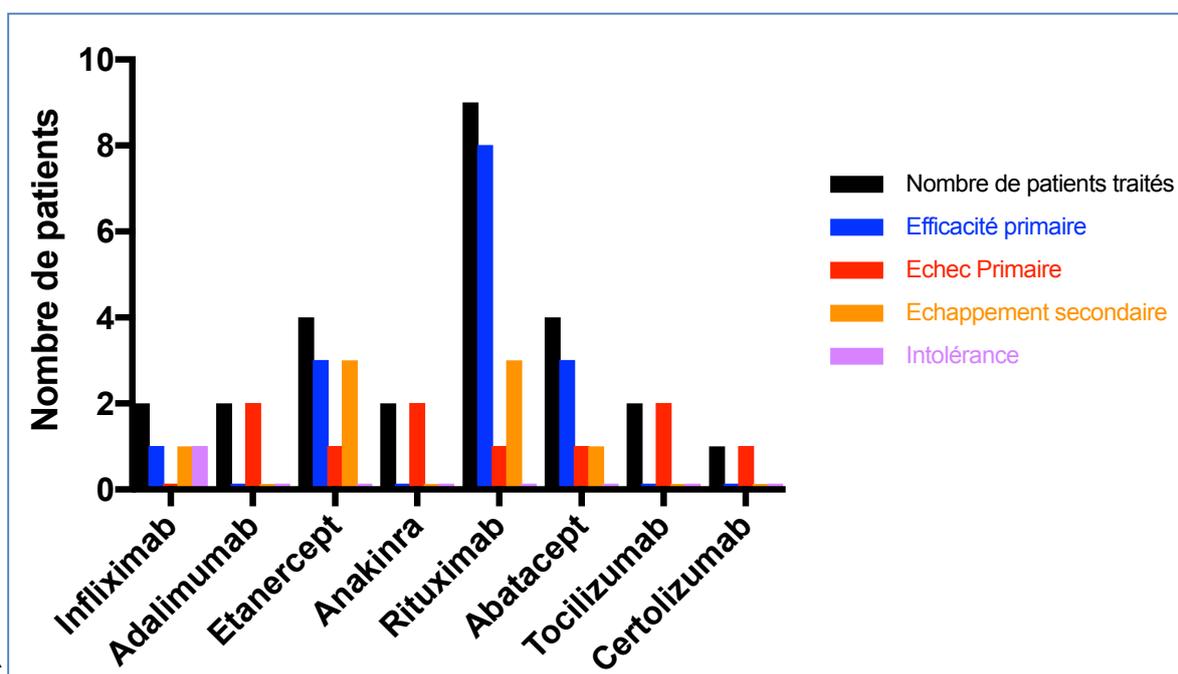


Figure 23 : Réponse observées sous bDMARDs

Rituximab

Le Rituximab était prescrit en première ligne chez trois patients, en 2^{ème} ligne chez 4 patients (dont 1 patient avec reprise après échec protocole Euro lupus), et en 4^{ème} ligne chez 2 patients. A noter que les 3 patients traités par un seul bDMARD avait reçu le traitement par

Rituximab en première ligne, en raison de l'activité articulaire. Toutefois, un de ces patients (patiente 9) a présenté une poussée lupique rénale, avec glomérulonéphrite active après une 3^{ème} cure de rituximab, traitée en néphrologie selon le schéma du protocole EuroLupus, avec finalement réintroduction du Rituximab après échec de ce dernier. Il est également à noter qu'une patiente a présenté un AVC ischémique après 3 cures de Rituximab (patiente 3).

Huit patients sur les 9 (88,89% des patients traités par Rituximab) ont répondu au traitement, avec un maintien de la réponse chez 5 d'entre eux. Trois patients ont présenté un échappement qui s'est traduit soit par une reprise de l'activité articulaire (patient 4), soit par des manifestations en lien avec la maladie lupique (glomérulonéphrite active, patiente 9), ou très probablement en lien avec celle-ci (AVC ischémique, patiente 3). Nous n'avons noté qu'un seul échec primaire au traitement (patiente 6).

Chez tous les patients chez lesquels il a été introduit, le LES associé à la PR a été un critère de choix d'introduction du traitement, et chez 3 patients il a été introduit en première ligne de bDMARD sur cet argument.

4. Discussion

4.1 Principaux résultats

Dans notre étude rétrospective, nous avons identifié 16 patients avec un diagnostic de rhupus sur une période de 10 ans au centre hospitalier universitaire de Rouen, en utilisant l'extraction des codages diagnostiques, des données biologiques ainsi que par le biais de la consultation médicale.

Concernant l'atteinte clinique, nous avons rapporté la forte représentation de l'atteinte articulaire dès les premières manifestations de la maladie, avant même le diagnostic de rhupus, avec un diagnostic initial de PR dans une majorité des cas, suivie par l'atteinte cutanée. Nous avons de plus observé chez ces patients, au cours de leur suivi, des manifestations graves liées au LES, soulignant le caractère non-bénin de la pathologie.

Nous n'avons pas retrouvé l'association entre l'atteinte articulaire et la positivité des anti-CCP qui est par ailleurs déjà bien étayée dans la littérature. En revanche, nous avons constaté une association significative entre l'atteinte rénale et la présence d'anticorps anti-ADNdb.

Sur le plan thérapeutique, nous avons noté le large recours aux bDMARDs chez plus de la moitié des patients, en raison d'une persistance de l'activité de la maladie sur le plan articulaire, malgré un traitement de fond conventionnel. Enfin, nous avons mis en avant l'utilisation fréquente du rituximab chez ces patients, avec des résultats cliniques prometteurs.

4.2 Forces et limites de l'étude

Un des points forts de notre étude est de rapporter un nombre important de patients rhupus compte tenu de la faible prévalence de la maladie, et de détailler précisément la méthodologie mise en œuvre pour les identifier. De plus, nous avons décrit les premières manifestations cliniques et biologiques de la maladie avant l'établissement du diagnostic, cette description de la phase initiale ayant été peu rapportée dans les études précédentes. De façon intéressante, nous rapportons également l'une des plus larges séries de patients rhupus traités par rituximab, avec 9 patients sous traitement au cours de leur prise en charge. La plus grande série à notre connaissance de patients rhupus sous rituximab concernait également 9 patients, inclus dans une étude prospective, non contrôlée [50].

Notre travail comporte toutefois des limites inhérentes à son caractère rétrospectif, avec de possibles biais d'information, ainsi que des pertes de données. Par ailleurs, nous n'avons pas réussi à retrouver suffisamment d'informations pour reconstituer les index d'activité tels que le DAS28CRP ou le SLEDAI, de poussées tel que le SELENA-SLEDAI Flare index (SFI), de troubles séquellaires tel que l'ACR/SLICC damage index, ou de réponse au traitement. En l'absence de ces données, nous n'avons pas pu effectuer de comparaison des patients, de l'activité de la maladie ou de l'efficacité des traitements sur des paramètres standardisés.

4.3 Identification des patients

L'identification des patients rhupus par l'extraction du code diagnostique informatisé a été la stratégie la plus efficace, comparée à l'extraction croisée des marqueurs sérologiques de LES et de PR. Environ deux tiers des patients identifiés (N=28/42) par codage médical ne présentaient pas un diagnostic de rhupus après vérification dans les dossiers médicaux, contre plus de 80% par la stratégie d'identification par l'extraction des données biologiques (N=29/32). L'identification de patients non rhupus par l'extraction des codes diagnostiques s'explique d'une part par le manque de spécificité de certains codages (par ex. « polyarthropathie inflammatoire »), et d'autre part par l'incertitude diagnostique qu'il peut exister au cours du suivi des maladies rhumatismales, le diagnostic définitif pouvant être retenu parfois avec un certain délai durant lequel d'autres pathologies sont évoquées. Les patients identifiés avec une positivité conjointe des auto-anticorps anti-ADNdb et anti-CCP sans rhupus étaient majoritairement représentés par des malades suivis pour une PR sous anti-TNF (N=22/29), avec parfois un test de FARR positif (N=6/29), la présence d'anti-ADNdb ne précédant la mise sous biomédicament que dans un cas.

4.4 Classification et diagnostic du rhupus

L'utilisation des critères de classification ACR/EULAR 2010 pour la PR, et SLICC 2012 pour le LES, ainsi que le diagnostic d'expert nous a permis d'identifier également des patients sans atteinte structurale (N=5), dont 3 avec une positivité des anti-CCP et un autre avec FR à taux fort (supérieur à 3 fois la limite supérieure). Parmi les patients ayant une atteinte structurale (N=11), 8 satisfaisaient les critères d'érosion de la PR tels que définis par l'EULAR en 2013 [26], et une seule patiente remplissait les critères de PR uniquement sur cet item. Le rhupus dans sa définition classique est l'association d'une polyarthrite symétrique,

déformante et érosive, caractéristique de la PR, survenant en association avec des manifestations cliniques et biologiques (anti-ADNdb, anti-Sm) de LES [6]. Cette définition classique du rhupus pourrait être plus spécifique que l'approche consistant à remplir les deux jeux de critères des deux pathologies, en ne retenant que les formes érosives, d'autant que l'atteinte articulaire est une manifestation fréquente du LES. Cependant, on peut supposer qu'elle serait moins sensible pour détecter des patients LES avec des manifestations similaires à la PR dont les érosions ne seraient pas encore détectées, avec parfois une présence de marqueurs spécifiques (anti-CCP ou FR à taux fort) comme chez 4 de nos 16 patients, dans un contexte où leurs traitements comportent par ailleurs déjà un csDMARD. Ainsi, l'utilisation de la classification ACR/EULAR 2010 et SLICC 2012 semble une démarche cohérente de ce point de vue pour identifier ces patients, d'autant qu'ils incluent dans leurs critères la présence de marqueurs spécifiques de la PR et du LES.

Cette approche fait toutefois émerger des questionnements nosologiques, puisque les critères de ACR/EULAR 2010 n'ont été pas conçus à visée diagnostique, mais dans une optique de classification. Ces derniers ont été élaborés à partir de facteurs identifiés comme pronostiques d'une polyarthrite persistante et érosive, prédictifs d'une introduction de traitement de fond conventionnel par méthotrexate au sein d'une population d'arthrite débutante, selon un consensus obtenu auprès d'un panel d'experts, avec une sensibilité et une spécificité estimées à 0,82 (IC95% [0,79-0,84]) et 0,61 (IC95% [0,59-0,64]) respectivement [53]. Les critères de classification SLICC ont également été conçus selon une méthodologie similaire d'analyse de scénarios cliniques et d'un consensus obtenu auprès d'un panel d'experts avec un sensibilité estimée à 94% et une spécificité à 92%.

Cette distinction entre classification et diagnostic est importante puisque l'élaboration de critères diagnostiques nécessite un « gold standard » objectif, absent dans ce spectre de pathologies rhumatismales et donc pour le rhupus. La démarche diagnostique relève ainsi du praticien, et doit prendre notamment en compte des données épidémiologiques locales dans sa démarche, et l'exclusion de diagnostics différentiels [54]. L'arthrite de Lyme peut par exemple constituer un diagnostic différentiel de PR dans un région endémique, sans l'être dans une autre. Ainsi, dans le cas de la PR, les recommandations de l'ACR/EULAR 2010 précisent que les critères doivent être appliqués à une population d'arthrites pour lesquelles il n'y a pas d'autres explications, c'est-à-dire de diagnostic différentiel, sans toutefois les

préciser, et les laissant à l'appréciation du clinicien [3]. Du fait des manifestations cliniques qui peuvent être proches, le LES peut ainsi être un diagnostic différentiel de la PR, et inversement.

Ces considérations nosologiques sont rendues encore plus complexes par la proximité génétique et physiopathologique qu'il peut exister entre le LES et la PR. Elles ne doivent pas pour autant faire perdre de vue les objectifs de recherche clinique qui sont d'identifier les éléments de facteurs pronostics péjoratifs de l'arthrite, c'est-à-dire leur caractère destructeur, ainsi que les facteurs prédictifs de réponse au traitement. A ce titre, l'utilisation des critères inclus dans ces deux classifications semble intéressante puisqu'ils nous ont permis d'identifier majoritairement des patients avec atteinte structurale, chez lesquels un recours à des biomédicaments a été souvent nécessaire.

4.5 Manifestations cliniques

Sur le plan clinique, nous avons noté une prédominance de l'atteinte articulaire, cohérente avec les études précédentes. Les manifestations cutanées étaient fréquentes chez les patients rhupus de notre série (N=12), et comparables à leur prévalence dans le LES [32]. La fréquence des manifestations associées au LES que nous avons observée semble globalement concordante avec celles du LES. Etonnamment, une atteinte des séreuses n'a été relevée que chez un seul patient et aucune ulcération orale n'a été répertoriée, ce qui pourrait indiquer certains biais d'information inhérents au caractère rétrospectif de notre étude.

Bien que moins fréquemment rapportées dans les premières études sur le rhupus, il semblerait actuellement que la fréquence des manifestations graves de LES associées au rhupus soit comparable à celle observée dans le LES [4]. De manière concordante, nous rapportons ici des atteintes graves survenues dans le cadre du rhupus. Ainsi, nous avons observé deux cas de glomérulonéphrite active nécessitant une stratégie thérapeutique plus intense chez deux de nos patients, ainsi que des événements thrombotiques marqués par un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral ischémique. Toutes ces manifestations sont survenues chez des patientes jeunes, soulignant le caractère potentiellement grave du rhupus.

4.6 Manifestations immunologiques

D'un point de vue immunologique, nous avons noté une forte prévalence d'AAN chez ces patients rhupus. De façon intéressante, les AAN étaient positifs chez 71% (N=5/7) des patients avec un diagnostic initial de PR sans traitement inducteur de LES précédemment relevé. En effet, la prévalence des AAN se situerait environ à 51% dans une population naïve de biomédicaments [55]. Cependant, le faible effectif de notre série ne nous permet pas d'apporter une conclusion sur ce point. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la positivité des anti-CCP à titre faible ou fort et la présence d'une atteinte structurale, pouvant peut-être s'expliquer par le manque de puissance en lien avec le faible effectif de patients. Enfin, une association significative entre la positivité des anticorps anti-ADNdb et l'atteinte rénale a été retrouvée, cohérente avec celle observée dans le lupus.

4.7 Prise en charge thérapeutique

D'un point de vue thérapeutique, tous les patients ont reçu un traitement par csDMARD, principalement du méthotrexate, et le plus souvent une association avec de l'hydroxychloroquine. Nous rapportons dans notre étude le recours à un bDMARDs chez 62,5% des patients rhupus (N=10). Tous les patients traités par bDMARDs l'ont été initialement dans l'indication de l'activité articulaire de la maladie réfractaire au traitement de fond conventionnel. Dans un seul cas, le rituximab a été réintroduit dans une indication hors-AMM chez une patiente qui avait développé une glomérulonéphrite résistante à un schéma de traitement selon le protocole EuroLupus, traitement dont elle avait déjà bénéficié antérieurement dans l'indication articulaire.

Aucune efficacité n'a été rapportée pour les anti-TNF, excepté pour l'etanercept avec lequel une efficacité primaire a été observée chez 3 des 4 patients traités, avec cependant une perte d'efficacité secondaire chez chacun d'entre eux. Nous rapportons également l'efficacité de l'abatacept chez 3 des 4 patients traités, avec une réponse maintenue chez 2 d'entre eux. Ces résultats sont concordants avec une observation déjà rapportée, qui pourrait faire de l'abatacept une option de traitement du rhupus à évaluer à l'avenir [4]. Par ailleurs, les deux patients ayant reçu du tocilizumab n'ont pas répondu au traitement.

L'observation la plus intéressante concernait le rituximab. En effet, nous avons retrouvé une utilisation importante de l'anticorps chimérique anti-CD20 parmi les patients pour

lesquels un recours aux bDMARDs a été nécessaire (N=9/10) et ce, même en première ligne chez 3 de ces patients. Le rituximab semblait efficace avec une réponse observée chez 8 des 9 patients traités, avec une réponse maintenue chez 5 d'entre eux. Ces résultats prometteurs sont concordants avec les séries d'observation décrites dans la littérature [4,50–52]. Il faut toutefois noter que deux des patients en échappement ont eu des manifestations graves liées au LES avec une glomérulonéphrite active, et un AVC ischémique.

Enfin, nous n'avons pas relevé de cas étiquetés de lupus induit médicamenteux dans cette série de patients. Toutefois, une seule patiente ayant initialement une PR, sans manifestations cliniques ou biologiques initiales en lien avec un possible LES, a développé après plusieurs années de traitement par etanercept des manifestations cutanées, une polyarthrite devenue résistante au traitement, associée à une immunologie lupique spécifique (Anti-Sm, FARR). Ces éléments posent la question sur la nature de cette association, et de la réelle distinction qu'il est possible de faire entre lupus induit et rhupus dans ce cas.

5. Conclusion

Le Rhupus est un syndrome rare de chevauchement entre une PR et un LES, ces deux pathologies partageant une proximité de certains facteurs génétiques et physiopathologiques. Le cadre nosologique exact reste à préciser à l'avenir, probablement aidé par l'amélioration des connaissances fondamentales de ces deux pathologies.

Au cours du rhupus, les manifestations articulaires sont prédominantes avec une atteinte fréquemment érosive. Les autres manifestations du LES peuvent s'associer, principalement représentées par l'atteinte cutanée; cependant, des manifestations graves peuvent survenir tels que les glomérulonéphrites ou les thromboses artérielles.

Une majorité des cas de rhupus que nous avons colligés étaient réfractaires aux traitements de fond conventionnels. Dans ce contexte, l'utilisation des biomédicaments, et en particulier du rituximab semble être un approche thérapeutique intéressante, pour laquelle des études prospectives s'avèrent nécessaires.

7. Bibliographie

- [1] Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- [2] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- [3] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
- [4] Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* 2013;12:363-73.
- [5] Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. "Rhupus" syndrome. *Arch Intern Med* 1988;148:1633-6.
- [6] Pipili C, Sfrizeri A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med* 2008;19:482-7.
- [7] Fernández A, Quintana G, Matteson EL, Restrepo JF, Rondón F, Sánchez A, et al. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhupus. *Clin Rheumatol* 2004;23:523-6.
- [8] Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with "rhupus": a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R144.
- [9] Simón JA, Granados J, Cabiedes J, Morales JR, Varela JA. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with "rhupus." *Lupus* 2002;11:287-92.
- [10] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2016;388:2023-38.
- [11] Guillemain F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Bihan EL, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1427-30.
- [12] Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14.
- [13] McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
- [14] Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity* 2017;46:183-96.
- [15] Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:35-45.
- [16] König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016;8:369ra176.

- [17] Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:76–82.
- [18] Pearson MJ, Jones SW. Long non-coding RNAs in the regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:2575-2583.
- [19] van Venrooij WJ, Pruijn GJM. How citrullination invaded rheumatoid arthritis research. *Arthritis Res Ther* 2014;16:103.
- [20] Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:v3–11.
- [21] Goëb V, Thomas-L’Otellier M, Daveau R, Charlionet R, Fardellone P, Le Loët X, et al. Candidate autoantigens identified by mass spectrometry in early rheumatoid arthritis are chaperones and citrullinated glycolytic enzymes. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R38.
- [22] Derksen VF a. M, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2017;39:437–46.
- [23] Goëb V, Dieudé P, Daveau R, Thomas-L’otellier M, Jouen F, Hau F, et al. Contribution of PTPN22 1858T, TNFR2 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2008;47:1208–12.
- [24] Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155–63.
- [25] Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, van Laar JM. *EULAR Textbook on rheumatic diseases*. 1^{ère} édition. JWW Bijlsma 2012
- [26] Heijde D van der, Mil AHM van der H, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2013;72:479–81.
- [27] Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev* 2014;13:1082–9.
- [28] Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1603–11.
- [29] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110–21.
- [30] Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primer* 2016;2:16039.
- [31] Eyre S, Orozco G, Worthington J. The genetics revolution in rheumatology: large scale genomic arrays and genetic mapping. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:421–32.
- [32] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113–24.

- [33] Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:1138–47.
- [34] Cohen MG, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis* 1987;46:853–8.
- [35] Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, Muirden KD, Whittingham SF. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis* 1992;51:173–6.
- [36] Fernández A, Quintana G, Rondón F, Restrepo JF, Sánchez A, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhupus. *Clin Rheumatol* 2006;25:164–7.
- [37] Chan MT, Owen P, Dunphy J, Cox B, Carmichael C, Korendowych E, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:77–83.
- [38] Zhao Y, Li J, Li X, Li C, Li L, Li Z. What can we learn from the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus? *Joint Bone Spine* 2009;76:501–7.
- [39] Tani C, D’Aniello D, Delle Sedie A, Carli L, Cagnoni M, Possemato N, et al. Rhupus syndrome: assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev* 2013;12:537–41.
- [40] Li J, Wu H, Huang X, Xu D, Zheng W, Zhao Y, et al. Clinical Analysis of 56 Patients with Rhupus Syndrome: Manifestations and Comparisons with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Case–Control Study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93.
- [41] Amezcua-Guerra LM, Márquez-Velasco R, Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc AI* 2008;57:555–7.
- [42] Benavente EPI, Paira SO. Rhupus: Report of 4 Cases. *Reumatol Clínica Engl Ed* 2011;7:333–5.
- [43] Seo S-R, Lee S-J, Park D-J, Kim T-J, Park Y-W, Lee S-S. Successful treatment using cyclosporine in a patient with rhupus complicated by aplastic anemia: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:708–11.
- [44] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77.
- [45] Davis LS, Reimold AM. Research and therapeutics—traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2017;56:i100–13.
- [46] Zhu L-J, Yang X, Yu X-Q. Anti-TNF-alpha therapies in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:465898.
- [47] Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010;62:542–52.

- [48] Maeshima K, Ishii K, Torigoe M, Imada C, Iwakura M, Hamasaki H, et al. Successful tocilizumab and tacrolimus treatment in a patient with rheumatoid arthritis complicated by systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012;21:1003–6.
- [49] Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767–76.
- [50] Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Muñoz-López S, Rosales-Don Pablo VM. Efficacy and tolerability of rituximab in patients with rhupus. *Reumatol Clin* 2013;9:201–5.
- [51] Araújo F, Silva I, Sepriano A, Nero P, Branco JC. Off-label use of rituximab in systemic rheumatic diseases: case series and review. *Acta Reumatol Port* 2013;38:290–4.
- [52] Piga M, Gabba A, Cauli A, Garau P, Vacca A, Mathieu A. Rituximab treatment for “rhupus syndrome”: clinical and power-Doppler ultrasonographic monitoring of response. A longitudinal pilot study. *Lupus* 2013;22:624–8.
- [53] Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014;73:114–23.
- [54] Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria? *Arthritis Care Res* 2015;67:891–7.
- [55] De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IEA, Van den Bossche N, Van den Bosch F, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1015–23.

RESUME

Introduction – Le rhupus est un syndrome de chevauchement rare entre une polyarthrite rhumatoïde (PR) et un lupus érythémateux systémique (LES). La caractérisation de cette pathologie tend à s'améliorer, mais la stratégie thérapeutique n'est pas encore définie.

Méthode – Nous avons effectué une étude rétrospective des patients suivis pour un rhupus. Une identification a été réalisée par extraction des codes diagnostiques de la PR et du LES, et des résultats d'anticorps spécifiques (anti-CCP, anti-ADNdb, anti-RNP). Les patients étaient inclus s'ils satisfaisaient les critères de classification ACR/EULAR 2010 et SLICC 2012, ou si le rhupus était retenu par le diagnostic d'expert. Les données cliniques, biologiques, et les traitements utilisés au cours du suivi ont été collectés.

Résultats – Seize patients ont été identifiés. Le diagnostic de PR précédait fréquemment celui de rhupus. La polyarthrite était la plus fréquente des manifestations, avec une atteinte structurale retrouvée chez 11 patients. Les manifestations cutanées étaient souvent associées (N=12). Des manifestations graves ont été relevées tels que des glomérulonéphrites actives (N=2), ou des thromboses artérielles (N=2). Nous avons retrouvé une positivité fréquente des anticorps anti-nucléaires (N=14), des anti-ADNdb (N=9) et des anti-CCP (N=9). L'introduction d'un biomédicament était souvent nécessaire (N=10). Le rituximab a été le plus prescrit (N=9), avec le meilleur maintien de la réponse thérapeutique (N=5).

Conclusion – Le rhupus est un syndrome rare, avec une expression articulaire prédominante. Des manifestations graves liées au LES peuvent d'associer. En cas d'échec des traitements conventionnels, le recours au biomédicaments, et en particulier le rituximab pourrait être une approche intéressante.