



HAL
open science

Détermination de sous-classes phénotypiques de lupus systématique par une analyse en cluster basée sur les manifestations cliniques : une étude multicentrique de 440 patients

Fanny Mariette

► **To cite this version:**

Fanny Mariette. Détermination de sous-classes phénotypiques de lupus systématique par une analyse en cluster basée sur les manifestations cliniques : une étude multicentrique de 440 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03668890

HAL Id: dumas-03668890

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03668890v1>

Submitted on 16 May 2022

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.

**Détermination de sous-classes phénotypiques de lupus systémique
par une analyse en cluster basée sur les manifestations cliniques :
une étude multicentrique de 440 patients**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 13 Mai 2022

Par Madame Fanny MARIETTE

Née le 24 mai 1994 à Paris 14^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur EBBO Mikaël	Président
Madame le Professeur COSTEDOAT-CHALUMEAU Nathalie	Co-directrice
Madame le Docteur LE GUERN Véronique	Co-directrice
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	Assesseur
Madame le Professeur JOURDE-CHICHE Noémie	Assesseur

**Détermination de sous-classes phénotypiques de lupus systémique
par une analyse en cluster basée sur les manifestations cliniques :
une étude multicentrique de 440 patients**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 13 Mai 2022

Par Madame Fanny MARIETTE

Née le 24 mai 1994 à Paris 14^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur EBBO Mikaël	Président
Madame le Professeur COSTEDOAT-CHALUMEAU Nathalie	Co-directrice
Madame le Docteur LE GUERN Véronique	Co-directrice
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	Assesseur
Madame le Professeur JOURDE-CHICHE Noémie	Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVIN Robert
	ALDIGHERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel		FAVRE Roger
	BAILLE Yves		FIECHI Marius
	BARDOT Jacques		FARNARIER Georges
	BARDOT André		FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre		FONTES Michel
	BERGOIN Maurice		FRANCES Yves
	BERLAND Yvon		FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique		FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul		GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie		GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond		GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre		GARCIN Michel
	BLANC Bernard		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis		GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard		GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri		GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean		GOUDARD Alain
	BORY Michel		GOUIN François
	BOTTA Alain		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		GUYS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges		HASSOUN Jacques
	BRICOT René		HEIM Marc
	BRUNET Christian		HOUEL Jean
	BUREAU Henri		HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean		JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice		JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy		JOUVE Paulette
	CAU Pierre		JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel		JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert		KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis		KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		LACHARD Jean
	CHOUX Maurice		LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François		LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert		LEGRE Régis
	COMBALBERT André		LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard		LOUCHET Edmond
	CORRIOL Jacques		LOUIS René
	COULANGE Christian		LUCIANI Jean-Marie
	CURVALE Georges		MAGALON Guy
	DALMAS Henri		MAGNAN Jacques
	DE MICO Philippe		MALLAN- MANCINI Josette

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MATTEI Jean François	UNAL Daniel
	MERCIER Claude	VAGUE Philippe
	MICHOTEY Georges	VAGUE/JUHAN Irène
	MIRANDA François	VANUXEM Paul
	MONFORT Gérard	VERVLOET Daniel
	MONGES André	VIALETTES Bernard
	MONGIN Maurice	WEILLER Pierre-Jean
	MUNDLER Olivier	
	NAZARIAN Serge	
	NICOLI René	
	NOIRCLERC Michel	
	OLMER Michel	
	OREHEK Jean	
	PAPY Jean-Jacques	
	PAULIN Raymond	
	PELOUX Yves	
	PENAUD Antony	
	PENE Pierre	
	PIANA Lucien	
	PICAUD Robert	
	PIGNOL Fernand	
	POGGI Louis	
	POITOUT Dominique	
	PONCET Michel	
	POUGET Jean	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RAOULT Didier	
	RICHAUD Christian	
	RIDINGS Bernard	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	
	ROUX Michel	
	RUFO Marcel	
	SAHEL José	
	SALAMON Georges	
	SALDUCCI Jacques	
	SAMBUC Roland	
	SAN MARCO Jean-Louis	
	SANKALE Marc	
	SARACCO Jacques	
	SARLES Jacques	
	SARLES - PHILIP Nicole	
	SASTRE Bernard	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SEITZ Jean-François	
	SERMENT Gérard	
	SOULAYROL René	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THIRION Xavier	
	THOMASSIN Jean-Marc	

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGÉON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUBE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OOUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINIZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES
UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
 JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
 SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE 4703I

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Mesdames les Professeur Nathalie COSTEDOAT et Docteur Véronique LE GUERN

Merci à toutes les deux d'avoir accepté de réaliser cette thèse marseillo-cochinoise sur le lupus. Merci pour votre implication dans ce travail et votre disponibilité malgré la distance ; et surtout d'avoir apporté votre expertise sur le sujet. Merci à vous et à toute l'équipe de médecine interne de Cochin pour le super semestre passé à vos côtés l'hiver dernier, j'y ai énormément appris, c'était un plaisir de travailler au sein de cette super équipe !

A Monsieur le Professeur Mikael EBBO

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour ta collaboration dans ce travail, et pour les autres en cours. C'est toujours agréable de travailler avec toi, notamment pour ta sympathie et ta disponibilité.

A Monsieur le Professeur Nicolas SCHLEINITZ

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement depuis le début de mon internat à Marseille. J'ai hâte de revenir travailler dans votre service.

A Madame le Professeur Noémie JOURDE-CHICHE

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ce semestre passé à la N1 qui m'a beaucoup apporté autant sur la dimension scientifique qu'humaine de la médecine. Ta patience avec les patients, ta bienveillance avec les équipes et ta pédagogie sont de véritables sources d'inspiration ; et tout cela dans une bonne humeur à toute épreuve !

A tous ceux ayant collaboré à la réalisation de cette étude

Merci aux équipes de médecine interne de Cochin, Lille et La Timone pour avoir contribué à cette étude. Merci à Yann pour ton expertise en statistiques, ta disponibilité et ta gentillesse. Merci à tous ceux qui ont relu l'article.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales des différents services dans lesquels je suis passée en stage, pour m'avoir appris petit à petit à devenir médecin : en médecine interne à la Timone, Nord, Gap et Cochin, en infectiologie, hématologie, néphrologie et réanimation, et à l'équipe de Marseille Immunopôle.

A mes parents, merci pour votre soutien, les valeurs que vous m'avez inculquées et votre amour inconditionnel. Papa, toi qui m'as transmis ta passion pour la médecine, mais pas que ! Heureusement que nous partageons bien plus que cela. Et maman, tu m'as transmis ton énergie débordante et ta joie de vivre. Merci de m'avoir permis de grandir dans une famille aussi formidable que la nôtre.

A mes grands frères, Grégoire, Alexis et Antoine, pour m'avoir appris à me défendre et à me dépasser dans le sport (et pour vos blagues pas drôles). A ma petite Lilou d'amour qui s'est rapprochée de moi pour qu'on devienne encore plus inséparables, je suis admirative de la personne que tu es devenue. Je suis heureuse que nous soyons aussi soudés tous les 5 et que nos liens se renforcent d'années en années.

A Grand-Maman, merci pour ton soutien sans faille pendant mes études et pour l'amour que tu portes à tes petits-enfants. Ta forme légendaire, ta culture (incollable sur toutes les questions d'art ou d'histoire), ta vivacité d'esprit, ton humour et ta bonne cuisine font de toi une grand-mère d'exception. Et à mes chers grands-parents qui ne sont plus là, Grand-Papa, Grand-Père et Mamie à qui je pense souvent et qui auraient été fiers de moi.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, pour être une aussi grande famille aimante et soudée. Hâte de tous se retrouver aux 1000 ans des cousins en souvenir des cousinades à Kerchir.

A Marine, partenaire de ski, trail ou escalade depuis le collège, pour notre longue amitié et ta motivation permanente à relever de nouveaux défis ensemble. Prochaine étape : la Grande Trace du Dévoluy !

A mes amis carabins (ex-)parisiens,

A Antoine pour tout le chemin parcouru ensemble de la crèche aux ECNs, à Victoire pour ton amitié si précieuse depuis le premier jour de P1, à Manon, Alice, Lulu, et à l'ESGEG au grand complet, les rouges et les jaunes, Yanis, Chachou, Ninon, Makhoul, Tanguy, Kachou, Cécile, Julio, Laura, Maco, PAM, pour être ma deuxième famille. C'est tellement enrichissant d'avoir des amis comme vous : ayant chacun évolué avec nos personnalités, nos convictions, nos aspirations et nos passions, ce sont autant nos points communs que nos différences qui font la force de notre amitié depuis les premières années à la fac.

Aux Gussettes et au coach, cette équipe formidable qui m'a portée pendant ces années à la fac, sur le terrain ou aux 3^{èmes} mi-temps, au stade Carpentier ou à Clermont au championnat de France, en tournée en Irlande ou au Canada.

Aux Marseillais,

A Coline pour ton oreille attentive et à Pauline pour parcourir les calanques en long en large et en travers. Merci à toutes les deux d'être mes repères à Marseille depuis nos soirées tisane à l'internat.

A Gus pour ta fidèle amitié de Paris à Marseille.

Aux copains de l'internat de la Timone avec qui j'ai fait mes premiers pas dans cette folle vie marseillaise, tié la famille !

A Blandine, Léa, Pierre et Marie-Lilka pour le ski à Gap, le kite à Hyères, la pêche aux oursins à La Ciotat et les verres à Marseille.

A la team du 7 (et plus-values), avec qui je partage mon quotidien marseillais. Et à ceux qui sont partis dont on attend le retour avec impatience. C'est une chance d'avoir des amis comme vous dans une nouvelle ville !

A la grande famille du MTC pour me pousser à aller toujours plus haut et toujours plus loin sur les sentiers de notre belle région.

Aux co-internes de tous mes stages, pour nos fou-rires et pour m'avoir aidée à traverser les moments difficiles à l'hôpital. A Bibi, colonel Bichon et Cécile pour nos après-midis enflammées sur les musiques des années 80s dans le bureau de l'Unité 2 ; aux gapençais avec qui j'ai arpenté les Hautes-Alpes ; aux doubles J pour nos pintes à la Voie Maltée ; à Morgane et Lucas grâce à qui le confinement à Paris était moins douloureux ; à la team des blonds de la N1.

A Maxime, pour tous ces supers moments passés ensemble, pour me faire découvrir tes passions et te faire partager les miennes. Merci de me rendre heureuse, j'ai de la chance de t'avoir rencontré.

Et à tous ceux que je n'ai pas cités.

♥ Merci ♥

**Détermination de sous-classes phénotypiques de lupus
systémique par une analyse en cluster basée sur les
manifestations cliniques :
une étude multicentrique de 440 patients**

SOMMAIRE

Introduction	2
Patients et méthodes	4
Résultats	6
Discussion	9
Conclusion	12
Références bibliographiques	13
Annexes	16
- Tableaux	
- Figures	
Liste des abréviations	20
Article soumis	21

INTRODUCTION

Le lupus systémique est une maladie auto-immune caractérisée par des manifestations cliniques très diverses et par un large panel d'auto-anticorps (1), certains d'entre eux étant associés à des manifestations cliniques spécifiques de lupus.

En effet, il a été rapporté que la présence d'anticorps anti-ADN natifs combinée à l'absence d'anticorps anti-antigène nucléaire soluble (ou anti-ECT pour anti-extrait de cellules thymiques) était associée à la néphropathie lupique (2,3), que les anticorps anti-Sm étaient associés à l'atteinte cutanée (4), que les anticorps anti-ribonucléoprotéine (anti-RNP) étaient associés au phénomène de Raynaud (5,6) et aux manifestations musculo-squelettiques (4,7), tandis que les anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB étaient associés au syndrome sec (8), à la photosensibilité (9,10) et au lupus cutané subaigu (11).

L'analyse en cluster est un outil approprié pour identifier des sous-groupes de patients homogènes en fonction de leurs profils cliniques et immunologiques dans une maladie hétérogène comme le lupus. Plusieurs études antérieures ont utilisé cette approche dans le lupus en réalisant l'analyse en cluster à partir des auto-anticorps (3,6,7,10,12,13). Ces différentes études sont détaillées dans le **Tableau 1**. Dans une cohorte de 1357 patients, To et Petri ont identifié 3 clusters d'auto-anticorps distincts : le cluster anti-Sm/anti-RNP associé à une plus faible incidence d'atteinte rénale (uniquement définie dans cette étude par la protéinurie et le syndrome néphrotique) ; le cluster anti-ADN/anti-SSA/anti-SSB avec des patients présentant plus souvent une protéinurie et plus souvent un syndrome de Sjögren associé ; et le cluster anti-ADN/LAC/aCL associé à l'origine caucasienne, incluant des patients avec plus de thromboses artérielles et veineuses et de livedo, et avec moins de manifestations cutanées (rash malaire, lupus discoïde et photosensibilité) (12). Dans une autre cohorte de 289 patients atteints de lupus, Hoffman *et al.* ont décrit la présence de 5 clusters d'auto-anticorps : anti-Sm/anti-RNP, anti-SSA/anti-SSB, anti-ribosomal P, anti-histone, et anti-ADN natifs. Ils ont retrouvé une association entre anti-RNP et phénomène de Raynaud ; anti-Ro/SSA et anti-La/SSB et xérostomie ; anti-ribosomal P et troubles hématologiques (anémie hémolytique et leucopénie) et alopecie ; anti-histone et arthrite ; et anti-ADN natifs et présence d'un sédiment urinaire (6).

A notre connaissance, le travail de Hoffman *et al.* (6) est la seule étude d'analyse en cluster réalisée en Europe dans le lupus. De plus, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude en cluster réalisée à partir des manifestations cliniques de lupus pour regrouper les

patients en sous-groupes, toutes les études antérieures ayant été réalisées seulement à partir des auto-anticorps. Ainsi, dans cette étude, notre objectif était de déterminer des phénotypes homogènes de patients atteints de lupus systémique, en utilisant une analyse en cluster réalisée à partir d'éléments cliniques et biologiques (en dehors des auto-anticorps), puis nous avons déterminé l'association entre les différents clusters cliniques et les auto-anticorps retrouvés chez ces patients lupiques.

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients. Nous avons réalisé cette étude rétrospective à partir de la base SAPL/LUPUS, une base de données multicentrique nationale, incluant des patients ayant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) et/ou un lupus systémique dans 17 centres en France (clinicaltrials.gov NCT02782039, avec l'approbation de *Institutional Review Board*, précédemment décrit par Morel *et al.* (14)). Nous avons inclus les patients de cette base de données ayant un diagnostic de lupus systémique remplissant les critères SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) (15). Nous avons choisi de sélectionner les patients de 3 centres d'intérêt : l'Hôpital Cochin à Paris, le Centre Hospitalo-Universitaire de Lille et l'Hôpital de la Timone à Marseille, car les autres centres avaient principalement contribué à la base de données en incluant des patients avec un SAPL sévère.

Variables clinico-biologiques. Un total de 30 caractéristiques cliniques et biologiques (en dehors des auto-anticorps) sélectionnées pour couvrir le large spectre du lupus ont été utilisées comme variables dans l'analyse en cluster. Les variables continues ont été exprimées sous forme de moyenne (écart type [ET]) et médiane (espace interquartile [EIQ]), et les variables catégorielles sous forme de nombre (N) et pourcentage. Nous avons inclus les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge au diagnostic et origine) ainsi que toutes les manifestations cliniques et biologiques incluses dans la classification SLICC (15) : lupus cutané aigu, lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices), lupus cutané chronique (lupus discoïde), ulcérations buccales, alopecie non cicatricielle, arthrites ou arthralgies inflammatoires, sérites (nous avons distingué les pleurésies des péricardites), atteinte rénale définie par une protéinurie $> 0,5$ gramme/jour, atteinte neurologique (convulsion, psychose, neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs crâniens, syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes et migraine), anémie hémolytique, leucopénie ($<4\ 000/\text{mm}^3$ au moins une fois), lymphopénie ($<1\ 000/\text{mm}^3$), thrombopénie ($<100\ 000/\text{mm}^3$ au moins une fois), consommation de complément. D'autres caractéristiques cliniques ont également été incluses : syndrome de Raynaud, livedo, et lupus engelure.

Concernant l'atteinte rénale, nous avons classé les patients en 4 groupes selon la classification des néphropathies lupiques de *l'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) 2003 (16) : classe III \pm V, classe IV \pm V, classe V seule ou autre lésion rénale lupique (classe I, classe II, classe VI ou néphropathie aux antiphospholipides).

Nous avons également inclus dans l'analyse l'association avec un SAPL (17), ou une autre maladie auto-immune dont le syndrome de Sjögren (18) et la maladie d'Hashimoto.

Le traitement reçu par le patient (hydroxychloroquine, corticoïdes et immunosuppresseurs incluant azathioprine, rituximab, mycophenolate mofetil, et cyclophosphamide) et les complications pendant le suivi (complications infectieuses, admission en réanimation et décès) ont été ajoutés à l'analyse descriptive (i.e., non inclus dans l'analyse en cluster, car le choix du traitement est investigateur-dépendant). Les dommages d'organes ont été évalués en utilisant le SLICC/ACR *Damage Index* (SLICC-DI) (19).

Auto-anticorps. Les auto-anticorps n'étaient pas inclus dans l'analyse en cluster, mais nous les avons inclus dans l'analyse descriptive une fois que les clusters cliniques étaient formés. La positivité des tests immunologiques était définie de la manière suivante. Les facteurs anti-nucléaires (FAN) étaient considérés comme positifs si $\geq 1/160$. Les anti-ADN natifs ont été détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur *Crithidia luciliae* ou par ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Les anti-ECT, incluant les anti-Ro/SSA (60kDa), anti-La/SSB et anti-RNP, ont été détectés par ELISA. Les anti-cardiolipines étaient considérés comme positifs si les IgG et/ou IgM étaient supérieurs à 40 UGPL, les anti- β 2-glycoprotéine-1 (anti- β 2GP1) étaient considérés comme positifs si les IgG et/ou IgM étaient supérieurs aux normes du laboratoire ; et la positivité de l'anticoagulant circulant lupique (ACL) devait être confirmée par au moins deux techniques différentes dont temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) et au moins un autre test de confirmation. Une biologie antiphospholipide positive était définie par la présence d'au moins un de ces trois derniers anticorps persistant à au moins 12 semaines.

Analyse en cluster. L'analyse en cluster a été réalisée en plusieurs étapes. Nous avons d'abord réalisé une analyse en correspondance multiple (ACM), afin de réduire le data set, en utilisant les coordonnées de l'ACM comme variables pour l'analyse en cluster. Nous avons ensuite réalisé une classification hiérarchique ascendante avec la méthode de Ward, puis sélectionné le nombre de clusters visuellement sur l'arbre dendritique et en fonction du gain d'inertie. Enfin, nous avons décrit les variables étudiées dans chaque cluster en fonction des variables discriminantes. La métrique utilisée était la distance Euclidienne. Les différents clusters ont ensuite été comparés par une analyse de variance ou par régression logistique. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.6.1 (R foundation for statistics, Vienna, Austria) et la bibliothèque FactoMineR pour l'analyse en cluster (20).

RÉSULTATS

Population. En février 2021, parmi les 898 patients inclus dans la base de données SAPL/LUPUS par les trois centres d'intérêt, 449 avaient un diagnostic de lupus systémique. Neuf patients ont été exclus pour données manquantes. Nous avons donc finalement inclus 440 patients dans cette étude, principalement des femmes (94,3%), suivis à l'Hôpital Cochin (n=359, 81,6%), au CHU de Lille (n=51, 11,4%) et à l'Hôpital de la Timone (n=31, 7%).

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont représentées dans le **Tableau 2**. La durée médiane de suivi depuis le diagnostic était de 11 ans (EIQ 5-17). Les patients venaient principalement d'Europe (n=288, 67,6%), d'Afrique sub-Saharienne ou des Antilles (n=75, 17,6%), d'Asie (n=34, 8%), et d'Afrique du Nord (n=26, 6,1%). Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient les arthrites ou arthralgies inflammatoires (n=371, 84,3%), les atteintes rénales (n=161, 36,6%) et le lupus cutané aigu (n=157, 35,7%). Concernant l'atteinte rénale, 147 patients parmi les 161 avec atteinte rénale (91%) avaient au moins une biopsie rénale disponible. Le lupus était associé à une autre maladie auto-immune (SAPL, syndrome de Sjögren ou thyroïdite d'Hashimoto) chez 192 patients (43,6%).

Presque tous les patients étaient traités par hydroxychloroquine (n=416, 94,5%). Des corticoïdes, immunosuppresseurs et biothérapies étaient prescrits chez 351 (79,9%), 249 (56,6%) et 45 patients (10,2%), respectivement.

Le SLICC-DI variait entre 0 et 8 avec 82% des patients (287/349) ayant un score à 0. Sur les 72 patients avec un score supérieur à 0, le score moyen (\pm ET) était de 1,75 (\pm 1,43). Six patients de notre cohorte (1,3%) sont décédés après le diagnostic de lupus (décès d'une défaillance multi viscérale suite à un CAPS pour deux d'entre eux, d'une insuffisance rénale aiguë pour un patient, d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pour un autre patient et de cause inconnue pour les deux derniers).

Données immunologiques. Les FAN étaient présents chez 435 patients (98,9%), les anti-ADN natifs chez 389 (88,4%), les anti-Sm chez 146 (33,2%), les anti-Ro/SSA chez 181 (41,1%), les anti-La/SSB chez 65 (14,8%), et les anti-RNP chez 157 patients (35,7%). Cent soixante-treize patients n'avaient pas d'anticorps anti-ECT (30,3%). Concernant la biologie antiphospholipide, un anticoagulant circulant lupique était présent chez 157 patients (35,7%), les anticorps anti-cardiolipine (IgG et/ou IgM) chez 212 patients (48,2%) et les anti- β 2GP1

chez 109 patients (24,8%). Enfin, 291 patients (66,1%) avaient eu au moins une fois un complément consommé dans l'histoire de leur lupus.

ACM et sélection des modèles de classification. Nous avons choisi les variables binaires correspondant aux critères cliniques et biologiques (en dehors des auto-anticorps) pour réaliser l'ACM. L'ACM a retenu 11 axes, qui expliquaient 95% de la variabilité totale. L'analyse en cluster hiérarchisée a révélé trois groupes, à la fois visuellement et avec le gain d'inertie (*Figures 1 et 2*). Il y avait peu de chevauchements entre les trois clusters.

Description des clusters. La répartition des caractéristiques cliniques et biologiques selon les clusters est présentée dans le *Tableau 2*.

Le cluster 1 (n=91, 21%), incluait plus de patients de sexe masculin (17,6%), plus fréquemment originaires d'Europe (81,3%), avec un SAPL fréquemment associé (84,6%). Ces patients étaient plus susceptibles d'avoir un livedo (34,1%), des manifestations neurologiques (29,7 %) principalement des crises d'épilepsie et des céphalées, des thromboses (78%), une thrombopénie (70,3 %) et une anémie hémolytique (20,9%), tels qu'attendus dans le SAPL.

Le cluster 2 (n=221, 50%) représentait la moitié de la cohorte, et comprenait des patients avec peu de symptômes, ayant moins d'auto-anticorps et nécessitant moins de traitement. La principale manifestation clinique de ce cluster était articulaire (arthrites ou arthralgies inflammatoires), présente chez 86% des patients. Ces patients présentaient également des manifestations cutanées fréquentes telles qu'un lupus cutané aigu (30,8%), une photosensibilité (23,5%) et une alopécie (19,5%), bien que moins fréquentes que dans le cluster 3. Ce cluster était plus volontiers associé au syndrome de Sjögren (10,9%) comparé aux deux autres. Ces patients avaient fréquemment des anticorps anti-Ro/SSA (43%) et anti-La/SSB (14,9%), mais moins fréquemment que dans le cluster 3 (53,1% et 20,3% respectivement).

Le cluster 3 (n=128, 29%) regroupait plus de patients asiatiques (13,3%) et sub-sahariens (32%), avec plus fréquemment des manifestations générales telles que de la fièvre (41,4%), des manifestations cutanées (lupus aigu (55,5%), subaigu (11,7%) et discoïde (28,1%), ulcères buccaux (31,2%), alopécie (62,5%), engelures (12,5%), des sérites (28,9% avaient une pleurésie et 46,9% une péricardite) et des néphropathies lupiques (59,4%), principalement prolifératives de classe III ± V (n=27, 21,1%) et IV ± V (n=33, 25,8%).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant l'âge au diagnostic entre les 3 clusters, bien que les patients du cluster 3 avaient tendance à être plus jeunes au diagnostic de lupus (24,8 ans en moyenne pour le cluster 3, 26,5 ans pour le cluster 2 et 28,4 ans pour le cluster 1, $p=0,066$). Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative non plus concernant la répartition des néphropathies lupiques de classe V isolée entre les 3 groupes.

Répartition des auto-anticorps. Dans le cluster 1, les patients avaient plus souvent une biologie antiphospholipide (ACL, anti-cardiolipine ou anti- β 2GP1) et moins souvent d'anti-ECT que dans les 2 autres clusters. Les patients du cluster 3 avaient plus souvent des anti-ECT (81,2%), particulièrement des anti-Sm (25,7%), et plus souvent une consommation du complément (89,8%). Les clusters 2 et 3 contenaient des patients avec des anticorps anti-Ro/SSA (43% pour le cluster 2 et 53,1% pour le cluster 3), et anti-La/SSB (14,9% pour le cluster 2 et 20,3% pour le cluster 3). Les trois clusters contenaient des patients avec des anticorps anti-RNP (30,8% pour le cluster 1, 31,7% pour le cluster 2 et un peu plus dans le cluster 3 avec 46,1%, $p=0,014$).

Traitement. Davantage de patients du cluster 3 ont été traités par corticothérapie (92,2% contre 71,9% dans le cluster 2) et immunosuppresseurs (83,6% contre 44,8% et 47,3% dans les clusters 2 et 1 respectivement). De plus, les patients du cluster 2 ont développé moins de complications infectieuses, et les patients du cluster 1 ont eu davantage recours à la réanimation.

DISCUSSION

En utilisant une méthode d'analyse en cluster non supervisée basée sur des données cliniques, nous avons distingué trois sous-groupes homogènes de patients atteints de lupus systémique avec peu de chevauchements entre eux : les patients ayant un SAPL fréquemment associé au lupus et peu de manifestations cliniques et immunologiques spécifiques du lupus (cluster 1), les patients lupiques pauci-symptomatiques avec une atteinte principalement articulaire représentant la moitié de la cohorte (cluster 2), et les patients avec des manifestations systémiques, dont des glomérulonéphrites lupiques prolifératives, et des auto-anticorps ciblant un large panel d'antigènes (cluster 3). Il s'agit de la plus grande étude d'analyse en cluster réalisée en Europe. La population de cette étude est représentative de la population générale du lupus systémique avec la même prévalence de manifestations cliniques et d'auto-anticorps que celle décrite précédemment dans la littérature (34, 35).

Les patients du cluster 1 présentaient de nombreuses manifestations cliniques et biologiques caractéristiques du SAPL, en particulier des thromboses, un livedo, une anémie hémolytique, une thrombopénie et des convulsions, avec en effet 84,6 % d'entre eux porteur d'un SAPL. Ceci est en accord avec d'autres études d'analyse en cluster qui ont également isolé un cluster caractérisé par une biologie antiphospholipide et des manifestations cliniques du SAPL (3,12). A noter, que notre groupe a précédemment montré dans une cohorte de 241 patients atteints de SAPL, que 28% (n=100) des patients ayant un SAPL primaire répondaient aux critères de classification SLICC pour le lupus systémique alors qu'ils ne présentaient pas de lupus (23). Étant particulièrement conscients de cela, nous avons été vigilant avant d'attribuer au lupus des manifestations qui auraient pu être dues au SAPL (comme les convulsions, la protéinurie ou la thrombopénie). Nous pensons ainsi que tous les patients classés comme ayant un lupus systémique dans notre étude avaient effectivement bien un diagnostic de lupus.

Le cluster 2, représentant la moitié de la cohorte, comprenait les patients les moins sévères. Les principales manifestations cliniques étaient articulaires et cutanées (mais un peu moins fréquentes que dans le cluster 3 pour ces dernières), tandis que l'atteinte rénale était deux fois moins fréquente que dans le cluster 3. Le panel d'auto-anticorps était restreint. De plus, le cluster 2 comprenait plus de patients avec un syndrome de Sjögren associé (10,9%) comparé aux deux autres, ayant fréquemment des anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB (43% et 14,9% respectivement) comme attendu. Ces résultats sont en accord avec une méta-analyse précédente qui a retrouvé des phénotypes de patient différents sur les plans clinique et biologique entre

ceux ayant un lupus associé à un syndrome de Sjögren et ceux ayant un lupus isolé, avec notamment moins d'atteinte rénale sévère, plus d'atteinte articulaire, et surtout un meilleur pronostic clinique chez les patients ayant un syndrome de Sjögren associé au lupus (24).

Notre cluster 3 comprenait des patients présentant diverses manifestations cliniques spécifiques de lupus (cutanées, articulaires, rénales, pleurales, cardiaques ou hématologiques) et un large panel d'auto-anticorps différents (anti-ADN natifs dans 93,8% des cas, anti-Sm dans 54,7% des cas et anti-RNP dans 46,1% des cas, bien que les anti-Ro/SSA soient également fréquents (53,1%)). Une consommation du complément était significativement plus fréquente dans ce groupe (89,8% contre 61,5% et 54,3% pour les clusters 1 et 2, $p < 0,001$). Les manifestations rénales, plus fréquentes dans ce cluster, étaient principalement prolifératives (classe III \pm V pour 27 patients (21,1 %) et classe IV \pm V pour 33 patients (25,8 %)), ce qui est en accord avec ce cluster impliquant des complexes immuns et une consommation du complément. Les patients de ce cluster ont eu plus recours à une corticothérapie, comparé aux 2 autres clusters ($p < 0,001$). Ces résultats sont en accord avec d'autres études d'analyse de cluster qui ont trouvé une association entre les anticorps anti-Sm et anti-RNP avec diverses manifestations cliniques du lupus (sérites (7,10), lupus cutané aigu (10,13), arthrite (10), syndrome de Raynaud (3,6,13)). Étonnamment, le cluster anti-Sm/anti-RNP décrit par To et Petri (12) était associé à une fréquence moins importante d'atteinte rénale (définies seulement par une protéinurie ou un syndrome néphrotique et non pas sur des données histologiques), probablement en raison de l'absence d'anti-ADN natifs dans ce cluster plutôt que de la présence d'anti-Sm et d'anti-RNP. Ainsi, notre étude soutient l'idée que plus la diversité des auto-anticorps est grande, plus les manifestations cliniques du lupus sont nombreuses, et notamment l'atteinte rénale (25).

En ce qui concerne l'origine des patients, on retrouve une surreprésentation de l'origine européenne dans le cluster 1 (81,3%, $n=74$). Cela rejoint les résultats de To et Petri (12) qui ont retrouvé une association entre l'origine caucasienne et le cluster ADN/LAC/aCL. De plus, nous avons confirmé l'association entre l'origine sub-saharienne et asiatique et un lupus actif ou sévère, la présence de divers auto-anticorps anti-ENA, et la glomérulonéphrite lupique (cluster 3), déjà retrouvée dans des études précédentes avec des patients d'ascendance non-européenne (26–28). Nous avons également noté l'association du cluster 1 avec le sexe masculin (17,6 %, $n=16$), ce qui n'a pas encore été rapporté, mais probablement simplement dû à l'association avec le SAPL.

Ces clusters basés sur les données cliniques sont assez différents de ceux décrits dans les études précédentes (3,6,7,10,12,13), qui étaient réalisées à partir des auto-anticorps. Les autres études ont identifié au moins un cluster avec des auto-anticorps anti-Sm/anti-RNP et un autre avec des auto-anticorps anti-SSA/anti-SSB (3,6,7,12). En utilisant une analyse de cluster basée sur les manifestations cliniques, nous n'avons pas pu distinguer ces deux clusters. Une autre différence avec les autres études est qu'il n'y a pas de différence dans la proportion d'auto-anticorps anti-ADN natifs entre nos trois clusters (86,8%, 86,0% et 93,8% respectivement, $p=0,079$), alors que les autres études ont isolé un cluster anti-ADN natifs associé à une atteinte rénale (3,6,10). Étonnamment, le cluster avec les anticorps anti-ADN natifs décrit par To et Petri (12) est associé à la présence d'un anticoagulant circulant lupique et d'anticorps anti-cardiolipine, et donc des thromboses. Notre étude et d'autres antérieures ont identifié un cluster avec une biologie antiphospholipide seule, associé à des thromboses et aux manifestations cliniques en lien avec le SAPL. L'originalité de notre étude est que les variables incluses dans l'analyse en cluster sont seulement cliniques, nous n'avons pas pris en compte les auto-anticorps. Ainsi, les autres études n'ont pas retrouvé deux clusters opposés comme nos clusters 2 et 3 qui sont très différents dans leur présentation clinique et leur besoin en traitement. De plus, notre étude est le seul travail dans lequel les classes histologiques de néphropathie lupique sont disponibles.

Cependant notre étude a des limites. Nous avons retrouvé une prévalence importante de l'anémie hémolytique dans nos clusters 1 (20,9%) et 3 (14,8%), avec un mécanisme très probablement différent : hémolyse mécanique dans un contexte de SAPL dans le cluster 1 et hémolyse immunologique dans le cluster 3 ; mais nous n'avons pas les données nécessaires dans notre cohorte pour confirmer cette hypothèse.

Par ailleurs, de la même manière que les autres études, nous n'avons pas inclus de données génétiques ou immunologiques modernes telles que la signature interféron (29–32), l'expression de BAFF (*B cell-activating factor of the TNF family*) (33,34) ou encore des données de type scRNA-seq (*single-cell RNA sequencing*) (35). Ces techniques d'immunogénétiques innovantes représentent en effet une grande avancée dans la caractérisation des maladies auto-immunes, et pourraient permettre une classification plus précise des maladies aussi hétérogènes que le lupus systémique, afin d'affiner la prise en charge pour chaque patient.

CONCLUSION

L'analyse en cluster est un outil utile et intéressant pour déterminer des sous-groupes homogènes de patients dans une maladie aussi hétérogène que le lupus. Ainsi, en utilisant une méthode d'analyse en cluster non supervisée basée sur les données cliniques des patients, nous avons identifié 3 clusters très distincts de patients lupiques. Cela pourrait permettre une prise en charge plus personnalisée des patients lupiques en fonction de leur cluster, notamment avec l'émergence de nouveaux traitements prometteurs dans cette maladie. Il serait en effet judicieux d'intégrer cette notion de clusters dans l'évaluation de la réponse à ces nouveaux traitements, afin de mieux cibler les patients potentiellement répondeurs à chaque traitement. Cependant, le futur de la médecine personnalisée couplera très certainement à cette approche clinico-biologique l'utilisation de techniques d'immunogénétiques innovantes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1 déc 2011;365(22):2110-21.
2. Tápanes FJ, Vásquez M, Ramírez R, Matheus C, Rodríguez MA, Bianco N. Cluster analysis of antinuclear autoantibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti-extractable nuclear antibodies protective? *Lupus*. 2000;9(6):437-44.
3. Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, Ertan S, Pehlivan Ö, Kamali S, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol*. juill 2014;41(7):1304-10.
4. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2004;33(4):217-30.
5. ter Borg EJ, Groen H, Horst G, Limburg PC, Wouda AA, Kallenberg CGM. Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1 déc 1990;20(3):164-73.
6. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, Huizinga TWJ, Cebecauer L, Isenberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. sept 2004;63(9):1155-8.
7. Ching KH, Burbelo PD, Tipton C, Wei C, Petri M, Sanz I, et al. Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus. *PloS One*. 2012;7(2):e32001.
8. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)*. mai 1995;74(3):109-30.
9. Mond CB, Peterson MG, Rothfield NF. Correlation of anti-Ro antibody with photosensitivity rash in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*. févr 1989;32(2):202-4.
10. Li PH, Wong WHS, Lee TL, Lau CS, Chan TM, Leung AMH, et al. Relationship between autoantibody clustering and clinical subsets in SLE: cluster and association analyses in Hong Kong Chinese. *Rheumatol Oxf Engl*. févr 2013;52(2):337-45.
11. Sontheimer RD. Serologic and HLA Associations in Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus, a Clinical Subset of Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 1 nov 1982;97(5):664.
12. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. déc 2005;52(12):4003-10.
13. Tang X, Huang Y, Deng W, Tang L, Weng W, Zhang X. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine (Baltimore)*. janv 2010;89(1):62-7.
14. Morel N, Bonnet C, Mehawej H, Le Guern V, Pérard L, Roumier M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and posterior ocular involvement: Case Series of 11 Patients and Literature Review. *Retina Phila Pa*. 1 nov 2021;41(11):2332-41.
15. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. août 2012;64(8):2677-86.
16. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol*. 1 févr 2004;15(2):241-50.
17. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.

18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. janv 2017;69(1):35-45.
19. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* mars 1996;39(3):363-9.
20. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *J Stat Softw.* 18 mars 2008;25:1-18.
21. Rahman A. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;11.
22. 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).* mars 1993;72(2):113-24.
23. Paule R, Morel N, Le Guern V, Fredi M, Coutte L, Belhocine M, et al. Classification of primary antiphospholipid syndrome as systemic lupus erythematosus: Analysis of a cohort of 214 patients. *Autoimmun Rev.* sept 2018;17(9):866-72.
24. Yao Q, Altman RD, Wang X. Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a meta-analysis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* janv 2012;18(1):28-32.
25. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021933>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa021933>
26. Bruner BF, Guthridge JM, Lu R, Vidal G, Kelly JA, Robertson JM, et al. Comparison of autoantibody specificities between traditional and bead-based assays in a large, diverse collection of patients with systemic lupus erythematosus and family members. *Arthritis Rheum.* nov 2012;64(11):3677-86.
27. González LA, Toloza SMA, McGwin G, Alarcón GS. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus.* oct 2013;22(12):1214-24.
28. Arnett FC, Hamilton RG, Roebber MG, Harley JB, Reichlin M. Increased frequencies of Sm and nRNP autoantibodies in American blacks compared to whites with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* déc 1988;15(12):1773-6.
29. Mai L, Asaduzzaman A, Noamani B, Fortin PR, Gladman DD, Touma Z, et al. The baseline interferon signature predicts disease severity over the subsequent 5 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 16 janv 2021;23(1):29.
30. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 mars 2003;100(5):2610-5.
31. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* déc 2020;67:87-94.
32. Rönnblom L, Alm GV, Eloranta M-L. Type I interferon and lupus. *Curr Opin Rheumatol.* sept 2009;21(5):471-7.

33. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med.* 7 juin 1999;189(11):1747-56.
34. Batten M, Groom J, Cachero TG, Qian F, Schneider P, Tschopp J, et al. BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes. *J Exp Med.* 20 nov 2000;192(10):1453-66.
35. Perez RK, Gordon MG, Subramaniam M, Kim MC, Hartoularos GC, Targ S, et al. Single-cell RNA-seq reveals cell type-specific molecular and genetic associations to lupus. *Science.* 376(6589):eabf1970.
36. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 16 oct 2003;349(16):1526-33.

ANNEXES

TABLEAUX

Tableau 1. Études antérieures d'analyse en cluster basées sur les auto-anticorps dans le lupus.

Étude	Clusters d'auto-anticorps	Manifestations cliniques associées
Artim et al (3) 852 patients	1 : pas d'auto-anticorps	
	2 : anti-ADN natifs seul	Atteinte rénale
	3 : anti-Sm/anti-RNP	HTAP Syndrome de Raynaud
	4 : anti-cardiolipine/ACL	Manifestations neurologiques SAPL Anémie hémolytique Thrombopénie
	5 : anti-SSA/anti-SSB	Moins de manifestations rénales
To and Petri (12) 1357 patients	1 : anti-Sm/anti-RNP	Manifestations cutanées Moins de protéinurie et de syndrome néphrotique Moins d'anémie, de lymphopénie et de thrombopénie
	2 : anti-SSA/anti-SSB	Syndrome de Sjögren Syndrome néphrotique
	3 : anti-ADN natifs/ACL/anti-cardiolipine	Thromboses Livedo
Hoffman et al (6) 289 patients	1 : anti-Sm/anti-RNP	Syndrome de Raynaud Leucopénie Moins de sédiment urinaire
	2 : anti-SSA/anti-SSB	Syndrome sec Péricardite
	3 : anti-ribosomal P	Anémie hémolytique Leucopénie Alopécie
	4 : anti-histone	Arthrite
	5 : anti-ADN natifs	Sédiment urinaire Moins de photosensibilité
Ching et al (7) 129 patients	1 : anti-SSA/anti-SSB	
	2 : anti-Sm/anti-RNP	Sérites Manifestations cutanéomuqueuses
Li et al (10) 1928 patients	1 : anti-ADN natifs	Atteinte rénale
	2 : anti-Sm/anti-RNP/anti-phospholipides*	Rash malaire Ulcères buccaux Arthrites Sérites
	3 : anti-SSA/anti-SSB	Lupus discoïde Photosensibilité Manifestations hématologiques
Tang et al (13) 917 patients	1 : anti-SSA/anti-Sm/anti-RNP	Photosensibilité Rash malaire / Lupus discoïde Syndrome de Raynaud Leucopénie
	2 : anti-SSA	
	3 : pas d'anti-ECT	Moins d'alopecie

*Présence d'un anticoagulant circulant, sérologie syphilitique faussement positive, anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, ou IgM) à un titre moyen ou fort, ou anticorps anti-β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, ou IgM).

Abréviations : anti-RNP : anti-ribonucléoprotéine ; HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire ; ACL : anticoagulant circulant lupique ; SAPL ; syndrome des antiphospholipides ; SLICC-DI : *SLICC Damage Index* ; anti-ECT : anti-extrait de cellules thymiques

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients en fonction de chaque cluster.

	Total	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	p
N	440	91	221	128	
Caractéristiques démographiques					
Sexe (%)					
Homme	25 (5.7)	16 (17.6)	2 (0.9)	7 (5.5)	<0.001
Femme	415 (94.3)	75 (82.4)	219 (99.1)	121 (94.5)	<0.001
Origine (%)					
Europe	288 (67.6)	74 (81.3)	152 (68.8)	62 (48.4)	<0.001
Afrique sub-saharienne / Antilles	75 (17.6)	6 (6.6)	28 (12.7)	41 (32.0)	<0.001
Asie	34 (8)	5 (5.5)	12 (5.4)	17 (13.3)	0.020
Afrique du Nord	26 (6.1)	2 (2.2)	17 (7.7)	7 (5.5)	0.168
Amérique latine	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.8)	0.668
Inconnue	14 (0.3)	4 (4.4)	10 (4.5)	0 (0.0)	0.051
Age au diagnostic (moyenne (ET))	26.3 (11.2)	28.4 (12.4)	26.5 (10.5)	24.8 (11.4)	0.066
Manifestations cliniques					
Fièvre (%)	68 (15.5)	4 (4.4)	11 (5.0)	53 (41.4)	<0.001
Manifestations cutanées					
Lupus cutané aigu (%)	157 (35.7)	18 (19.8)	68 (30.8)	71 (55.5)	<0.001
Lupus cutané subaigu (%)	26 (5.9)	3 (3.3)	8 (3.6)	15 (11.7)	0.004
Lupus discoïde (%)	59 (13.4)	5 (5.5)	18 (8.1)	36 (28.1)	<0.001
Photosensibilité (%)	104 (24.3)	16 (17.6)	52 (23.5)	39 (30.5)	0.084
Ulcérations orales (%)	61 (13.9)	3 (3.3)	18 (8.1)	40 (31.2)	<0.001
Alopécie (%)	132 (30)	9 (9.9)	43 (19.5)	80 (62.5)	<0.001
Engelures (%)	22 (5)	2 (2.2)	4 (1.8)	16 (12.5)	<0.001
Livedo (%)	45 (10.2)	31 (34.1)	3 (1.4)	11 (8.6)	<0.001
Syndrome de Raynaud (%)	81 (18.4)	20 (22.0)	30 (13.6)	31 (24.2)	0.029
Arthrites ou arthralgies inflammatoires (%)	371 (84.3)	59 (64.8)	190 (86.0)	122 (95.3)	<0.001
Sérite					
Pleurésie (%)	55 (12.5)	7 (7.7)	11 (5.0)	37 (28.9)	<0.001
Péricardite (%)	100 (22.7)	13 (14.3)	27 (12.2)	60 (46.9)	<0.001
Atteinte rénale (%)					
Classe III ± V (%)	39 (8.9)	5 (5.5)	21 (9.5)	27 (21.1)	0.001
Classe IV ± V (%)	66 (15)	14 (15.4)	19 (8.6)	33 (25.8)	<0.001
Classe V (%)	23 (5.2)	7 (7.7)	8 (3.6)	8 (6.2)	0.281
Autre lésion rénale* (%)	19 (4.3)	7 (7.7)	8 (3.6)	4 (3.1)	0.123
Pas de biopsie disponible (%)	14 (3.2)	2 (2.2)	5 (2.3)	7 (5.5)	0.253
Atteinte neurologique (%)					
Convulsion (%)	56 (12.7)	27 (29.7)	13 (5.9)	16 (12.5)	<0.001
Psychose (%)	19 (4.3)	15 (16.5)	0 (0.0)	4 (3.1)	<0.001
Psychose (%)	7 (1.6)	2 (2.2)	1 (0.5)	4 (3.1)	0.138
Neuropathie périphérique (%)	6 (1.4)	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (2.3)	0.253
Syndrome confusionnel aigu (%)	9 (2)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (6.2)	<0.001
Céphalée/migraine (%)	24 (5.5)	11 (12.1)	11 (5.0)	2 (1.6)	0.003
Thrombose (%)	157 (37.5)	71 (78.0)	59 (26.7)	27 (21.1)	<0.001
Atteinte hématologique					
Anémie hémolytique (%)	46 (10.5)	19 (20.9)	8 (3.6)	19 (14.8)	<0.001
Leucopénie (%)	67 (15.2)	11 (12.1)	24 (10.9)	32 (25.0)	0.001
Lymphopénie (%)	155 (35.2)	23 (25.3)	64 (29.0)	68 (53.1)	<0.001
Thrombopénie (%)	116 (26.4)	64 (70.3)	25 (11.3)	27 (21.1)	<0.001

Tableau 2 (suite). Caractéristiques cliniques et biologiques des patients en fonction de chaque cluster.

	Total	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	p
N	440	91	221	128	
Données immunologiques					
FAN (%)	435 (98.9)	88 (96.7)	219 (99.1)	128 (100.0)	0.069
Anti-ADN natifs (%)	389 (88.4)	79 (86.8)	190 (86.0)	120 (93.8)	0.079
Anti-ECT (%)	267 (60.7)	44 (48.4)	139 (62.9)	104 (81.2)	<0.001
Anti-Sm (%)	146 (33.2)	16 (17.6)	60 (27.1)	70 (54.7)	<0.001
Anti-Ro/SSA (%)	181 (41.1)	18 (19.8)	95 (43.0)	68 (53.1)	<0.001
Anti-La/SSB (%)	65 (14.8)	6 (6.6)	33 (14.9)	26 (20.3)	0.019
Anti-RNP (%)	157 (35.7)	28 (30.8)	70 (31.7)	59 (46.1)	0.014
Absence d'anti-ECT (%)	173 (39.3)	47 (51.6)	82 (37.1)	24 (16.8)	<0.001
Biologie antiphospholipide (%)	252 (57.3)	85 (93.4)	108 (48.9)	59 (46.1)	<0.001
Anticoagulant circulant lupique (%)	157 (35.7)	71 (78.0)	61 (27.6)	25 (19.5)	<0.001
Anti-cardiolipine (%)	212 (48.2)	71 (78.0)	94 (42.5)	47 (36.7)	<0.001
Anti-β2GP1 (%)	109 (24.8)	50 (54.9)	43 (19.5)	16 (12.5)	<0.001
Consommation du complément (%)	291 (66.1)	56 (61.5)	120 (54.3)	115 (89.8)	<0.001
Pathologies associées					
Syndrome des antiphospholipides (%)	147 (33.4)	77 (84.6)	53 (24.0)	17 (13.3)	<0.001
CAPS (%)	30 (6.8)	24 (26.4)	6 (2.7)	0 (0.0)	<0.001
Syndrome de Sjögren (%)	34 (7.7)	3 (3.3)	24 (10.9)	7 (5.5)	0.040
Thyroïdite d'Hashimoto (%)	24 (5.5)	2 (2.2)	16 (7.2)	6 (4.7)	0.184
Traitement & complications					
Hydroxychloroquine (%)	416 (94.5)	84 (92.3)	207 (93.7)	125 (97.7)	0.164
Corticoïdes (%)	351 (79.8)	74 (81.3)	159 (71.9)	118 (92.2)	<0.001
Immunosuppresseur (%)	249 (56.6)	43 (47.3)	99 (44.8)	107 (83.6)	<0.001
Complications infectieuses (%)	70 (15.3)	19 (20.9)	21 (9.5)	30 (23.4)	0.001
Réanimation (%)	45 (9.8)	23 (25.3)	7 (3.2)	15 (11.7)	<0.001
Décès (%)	6 (1.3)	3 (3.3)	3 (1.4)	0 (0)	0.117

Toutes les variables ont été incluses dans l'analyse en cluster, à l'exception des auto-anticorps et des traitements/complications qui n'ont été inclus que dans l'analyse descriptive.

Les comparaisons entre les différents sous-groupes ont été réalisées avec les tests du Chi-2 et ANOVA.

*Classe I, classe II, classe VI ou néphropathie aux antiphospholipides.

Abréviations : N : nombre ; ET : écart-type ; FAN : facteur anti-nucléaire ; anti-RNP : anti-ribonucléoprotéine ; anti-ECT : anti-antigène soluble ; anti-β2GP1 ; anti-β2-glycoprotéine1 ; CAPS : syndrome catastrophique des antiphospholipides

FIGURES

Figure 1. Dendrogramme pour le modèle d'analyse en cluster pour le lupus systémique. Les branches horizontales représentent la liaison entre deux clusters, et les branches verticales le degré de disparité entre les clusters reliés.

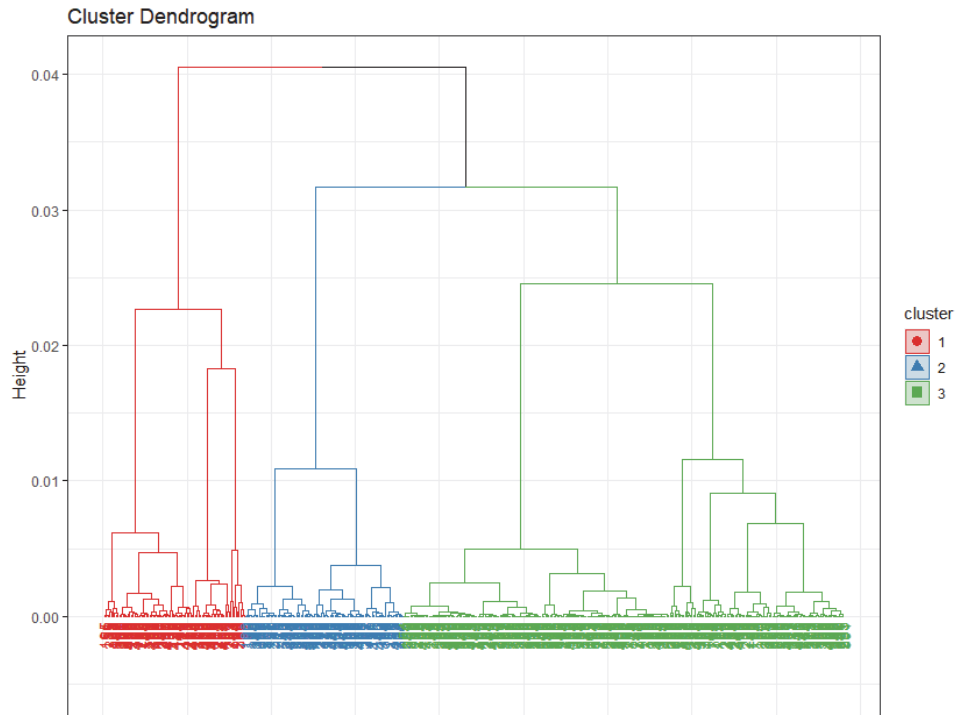
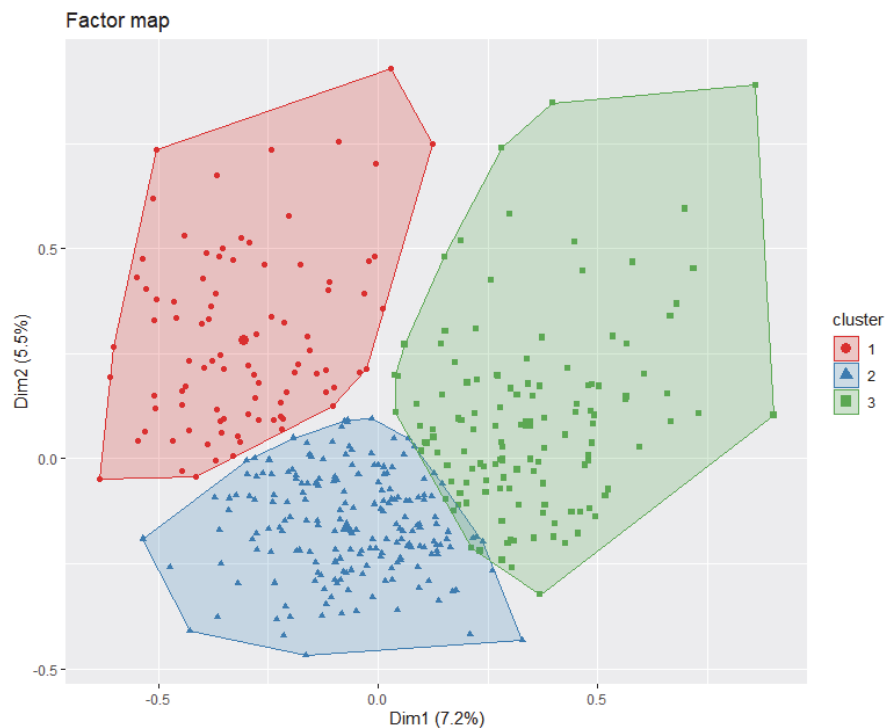


Figure 2. Factor map montrant les données individuelles brutes utilisées pour générer le dendrogramme. Les couleurs indiquent les individus en fonction du cluster auquel ils appartiennent. Il existe peu de chevauchements entre les trois clusters.



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACL :	Anticoagulant circulant lupique
ACM :	Analyse des correspondances multiples
Anti-β2GP1 :	Anti-β2-glycoprotéine-1
Anti-ECT :	Anti-extrait de cellules thymiques
Anti-RNP :	Anti-ribonucléoprotéine
CAPS :	Syndrome catastrophique des antiphospholipides (<i>Catastrophic antiphospholipid syndrome</i>)
BAFF :	<i>B cell-Activating factor of the TNF Family</i>
dRVVT :	Temps de venin de vipère Russell dilué
EIQ :	Espace interquartile
ELISA :	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
ET :	Écart-type
FAN :	Facteurs anti-nucléaires
HTAP :	Hypertension artérielle pulmonaire
IFI :	Immunofluorescence indirecte
SAPL :	Syndrome des antiphospholipides
scRNA-seq :	<i>Single-cell RNA sequencing</i>
SDRA :	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SLICC :	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SLICC-DI :	Indice de dommage SLICC (<i>SLICC-Damage Index</i>)

Determination of phenotypic subclasses of systemic lupus erythematosus by cluster analysis based on clinical manifestations: a multicenter study of 440 patients

Fanny MARIETTE¹, Véronique LE GUERN, MD², Yann NGUYEN, MD, PhD^{2,3}, Cécile YELNIK, MD⁴, Nathalie MOREL, MD², Eric HACHULLA, MD, PhD^{3,4}, Marc LAMBERT⁴, Gaëlle GUETTROT-IMBERT, MD², Luc MOUTHON, MD, PhD², Mikaël EBBO, MD, PhD¹, Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU, MD, PhD^{2,3}

¹ Service de Médecine Interne, Aix Marseille Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital La Timone, Marseille, France

² Service de Médecine Interne, Université de Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre de Référence Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares, Hôpital Cochin, Paris, France

³ Université de Paris, Centre de recherche épidémiologie et biostatistiques de Sorbonne Paris Cité, F-75004 Paris, France

⁴ Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Université de Lille, Inserm, CHU Lille, Centre de référence des maladies autoimmunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest de France (CeRAINO), U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000 Lille, France

Conflicts of interest: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Source of funding: No funding.

The ‘Direction de la Recherche Clinique et du Développement’ provided logistic and administrative support.

Trial registration: the APS/SLE study is registered on clinicaltrial.gov: NCT02782039

Corresponding Author:

Nathalie Costedoat-Chalumeau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Médecine Interne, Centre de Référence Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares, Hôpital Cochin, Centre for Clinical Epidemiology, Hôpital Hôtel-Dieu, Université de Paris, Centre of Research in Epidemiology and Statistics, Paris, France, e-mail: nathalie.costedoat@aphp.fr

Word count: 3212 words

Keywords: systemic lupus erythematosus, cluster analysis, phenotypic subgroups, autoantibodies

ABSTRACT:

Objective. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an heterogeneous disease characterized by a large panel of autoantibodies, with a wide spectrum of clinical presentations, leading to different outcomes. We aimed to determine distinct homogeneous phenotypes among SLE patients.

Methods. We conducted a retrospective study of SLE patients responding to the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria for SLE, included in the French multicenter ‘APS (antiphospholipid syndrome) and SLE’ registry. Based on 30 variables selected to cover a broad range of clinical and laboratory (autoantibodies excluded) SLE manifestations, different phenotypes were determined by an unsupervised multiple correspondence analysis followed by a hierarchical ascendant clustering analysis.

Results. We included 440 patients, mainly women (94.3%). Median age at SLE diagnosis was 24 years (IQR 19-32). The cluster analysis yielded three homogeneous subgroups of patients based on clinical manifestations and not on autoantibody pattern. Cluster 1 (n=91) included patients mostly Caucasian, with associated APS, presenting clinical and biological manifestations associated to APS such as livedo, seizure, thrombocytopenia and hemolytic anemia. Cluster 2 (n=221), the largest, included patients with mild clinical manifestations, mainly articular, more frequently associated with Sjögren’s syndrome and having less diverse autoantibodies. Cluster 3 (n=128) included patients with the largest panel of SLE specific clinical manifestations (cutaneous, articular, proliferative nephritis, pleural, cardiac and hematologic), the largest panel of autoantibodies, low complement, and more likely from Asia and sub-Saharan Africa.

Conclusion. In this unsupervised clustering method study, we distinguished three homogeneous SLE patient subgroups, highlighting the heterogeneity of the disease.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a non-specific autoimmune disease characterized by a large panel of clinical features and the presence of diverse types of autoantibodies (1), some of them being associated with specific clinical manifestations of SLE.

For example, it has been reported that the presence of anti-doubled-stranded DNA (anti-dsDNA) combined with the absence of anti-extractable nuclear antigen (anti-ENA) was associated with lupus nephritis (2,3), anti-Sm antibodies were associated with cutaneous involvement (4), anti-ribonucleoprotein (anti-RNP) antibodies were associated with Raynaud's phenomenon (5,6) and musculoskeletal manifestations (4,7), while anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies were associated with sicca symptoms (8), photosensitivity (9,10) and subacute cutaneous lupus (11).

Clustering analysis procedure is an appropriate tool for identifying subgroups of patients according to their clinical and serological profiles in a heterogeneous disease such as SLE. Such approach has been used in previous studies (3,6,7,10,12,13), all based on autoantibodies clustering. In a cohort of 1357 patients, To and Petri (12) identified three distinct autoantibody clusters: anti-Sm/anti-RNP cluster associated with lower incidence of renal involvement (only defined by proteinuria and nephrotic syndrome); anti-dsDNA/anti-SSA/anti-SSB cluster having more proteinuria and more often an associated Sjögren's syndrome; and anti-dsDNA/LAC (lupus anticoagulant circulant)/aCL (anti-cardiolipin) cluster associated with Caucasian ethnicity and, as expected, with more arterial and venous thrombosis and livedo reticulation. This last cluster contained a lower incidence of cutaneous manifestations (malar rash, discoid rash and photosensitivity), and had a higher organ damage index. In another population of 289 SLE patients, Hoffman *et al.* (6) described the presence of 5 autoantibody clusters: anti-Sm/anti-RNP, anti-Ro/SSA/anti-Ro/SSB, anti-ribosomal P, anti-histone, and anti-dsDNA. They found an association between anti-RNP and Raynaud phenomenon; anti-Ro/SSA and anti-La/SSB and xerostomia; anti-ribosomal P and hematological disorder (hemolytic anemia and leucopenia) and alopecia; anti-histone and arthritis; and anti-dsDNA and the presence of cellular cast in the urine.

To our knowledge, the work of Hoffman *et al.* (6) is the only one performed in Europe. Moreover, we did not find any study based on a clinical approach for clustering SLE patients, all the cluster analysis of the previous studies being realized from autoantibody profile. In the current study, we aimed to determine homogenous phenotypes among SLE patients, using cluster analysis of clinical and biological (antibodies excluded) items, and then to determine association between the different clinical subgroups and different panels of autoantibodies.

PATIENTS AND METHODS

Patients. In this retrospective and multicentric study, we included patients registered in the French “Antiphospholipid syndrome (APS) and SLE registry”, a multicenter database including APS and/or SLE patients from 17 centers in France (clinicaltrials.gov NCT02782039, with Institutional Review Board approval, previously described by Morel *et al.* (14)). We choose to include only the patients from 3 centers (Cochin Hospital in Paris, University Hospital of Lille and Timone Hospital in Marseille), because the other centers contributed to the registry only with severe APS patients. We selected patients fulfilling the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria for SLE (15). Clinical features and immunological data were collected at the inclusion of the patient in the database.

Clinico-biological variables. A total of 30 characteristics of clinical and laboratory (autoantibodies excluded) manifestations, selected to cover the broad SLE spectrum were used as input variables in cluster analysis. We included socio-demographic characteristics (sex, age of diagnostic and origin) and all clinical and biological manifestations included in the SLICC classification criteria for SLE (15): acute cutaneous lupus, subacute cutaneous lupus (resolving non-indurated psoriasiform or polycyclic lesions without scarring), chronic cutaneous lupus (discoid lupus), oral ulcers, nonscarring alopecia, arthritis or inflammatory arthralgia, serositis (we distinguished pleuritis and pericarditis), renal involvement defined by proteinuria >0.5 g/day, neurological involvement (seizure, psychosis, peripheral neuropathy or cranial nerves impairment, acute confusional syndrome in absence of other causes, and migraine), hemolytic anemia, leukopenia ($<4000/\text{mm}^3$ at least once), lymphopenia ($<1000/\text{mm}^3$), thrombocytopenia ($<100\ 000/\text{mm}^3$ at least once), consumption of complement. Other clinical features were also included: Raynaud’s phenomenon, livedo reticularis, and chilblains lupus.

Regarding renal involvement, we classified the patients into four histological groups according to the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis (16): class III \pm V, class IV \pm V, class V only or another SLE renal lesion (class I, class II, class VI or antiphospholipid nephropathy).

We included diagnosis of associated APS (17), and other autoimmune diseases, including Sjögren’s syndrome (18) and Hashimoto disease.

The treatments administered (hydroxychloroquine, steroids and immunosuppressive therapies, including azathioprine, rituximab, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide) and the complications during follow-up (infectious complications, admission in intensive care

unit and death) were also added in the descriptive analyses (i.e., not included in the clustering process, as the choice of therapy could be investigator-dependent). Damage were scored using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ ACR Damage Index (SDI) (19).

Autoantibodies. Autoantibodies were not included in the clustering process, but included in the descriptive analysis once clinical clusters were formed. The positivity of immunological laboratory tests was defined as follows. Antinuclear antibody (ANA) was considered positive if $\geq 1/160$. Anti-double-stranded-DNA (anti-dsDNA) antibodies were detected by indirect immunofluorescence on *Crithidia* assay or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Anti-extractable nuclear antigens (anti-ENA) were detected by an ELISA technique and included anti-Ro/SSA (60kDa), anti-La/SSB, anti-Sm and anti-RNP antibodies. Anti-cardiolipin antibodies (aCL) were considered positive if IgG or IgM were superior to 40 UGPL. Anti- β 2-glycoprotein-1 (anti- β 2GP1) antibodies were considered positive if IgG or IgM were superior to the laboratory norm. Lupus circulating anticoagulant (LAC) was detected by at least two different techniques including dilute Russell's viper venom time and at least one confirmatory test. Antiphospholipid biology was considered positive if at least one of those three antibodies was present.

Cluster analysis methodology. We used the 30 selected variables (auto-antibodies excluded) to perform multiple correspondence analysis (MCA) and then considered the coordinates of the observations of the factorial axes retained as new variables for the cluster analysis. Categorical variables were presented as counts and percentages, and continuous variables as means (standard deviations [SD]) or medians (interquartile ranges [IQR]).

The first k axes, which explained at least 90% of the total variability, were considered. We then performed hierarchical clustering based on the Ward method, followed by consolidation (k-means algorithms) to build homogeneous clusters of SLE patients. This technique starts with every case considered to be its own cluster and successive two-by-two mergers of clusters until the final merger with all subjects falling into a single category. The metric used to assess the proximity between two classes is the Euclidian distance, the most commonly used measure of (dis)similarity. The clustering process can then be plotted as a dendrogram, with horizontal branches representing the combination of two clusters and vertical branches the degree of dissimilarity between combined clusters; long distances of the vertical segments indicate large differences between the clusters that have been formed.

We then compared clinical and immunological features of the different subgroups with logistic regressions and analyses of variance. A two-tailed $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were performed with R version 4.3.1 (R Foundation for statistical computing, Vienna, Austria) and the FactoMineR library for cluster analysis (20).

RESULTS

Study population. In February 2021, among the 898 patients included by the 3 centers in the “APS and SLE registry”, 449 had a diagnosis of SLE. No data were available for the laboratory characteristics of 9, who were excluded from the analyses, leaving 440 patients included in the present study. This study thus included 440 patients, mainly women (94.3%) receiving care at Cochin Hospital (n=359; 81.6%), Lille University Hospital (n=51; 11.4%) and Timone Hospital (n=31; 7%).

The patients' main clinical characteristics are presented in **Table 1**. Median age at SLE diagnosis was 24 years (IQR 19-32), and median length of follow-up since diagnosis was 11 years (IQR 5-17). The patients were predominantly from Europe (n=288, 67.6%), sub-Saharan Africa or West Indies (n=75, 17.6%), Asia (n=34, 8%), and North Africa (n=26, 6.1%). The most prevalent clinical manifestations were arthritis or arthralgia (n=371, 84.3%), renal disorders (n=161, 36.6%) and acute cutaneous lupus (n=157, 35.7%). Regarding renal manifestations, 147 of the 161 patients (91%) with renal involvement had at least one available renal biopsy. SLE was associated with another autoimmune disease (including APS, Sjogren's syndrome and Hashimoto disease) in 192 patients (43.6%).

Almost all patients received hydroxychloroquine (n=416, 94.5%). Corticosteroids, immunosuppressive agents and biotherapies had been prescribed in 351 (79.9%), 249 (56.6%) and 45 patients (10.2%), respectively.

The SLICC damage index (SDI) varied between 0 and 8 with 82% of the patients (287/349) scoring 0. Of the 72 patients with a positive score, the mean damage index (+/- SD) score was 1.75 (+/- 1.43). Six (1.3%) died after the diagnosis of SLE.

Immunological findings. ANA were present in 435 patients (98.9%), anti-dsDNA antibodies in 389 (88.4%), anti-Sm in 146 (33.2%), anti-Ro/SSA in 181 (41.1%), anti-La/SSB in 65 (14.8%), and anti-RNP in 157 patients (35.7%). One hundred and seventy-three patients (30.3%) did not have any anti-ENA antibodies. Regarding antiphospholipid antibodies, LAC was present in 157 patients (35.7%), aCL antibodies (IgG and/or IgM) in 212 patients (48.2%),

and anti- β 2GP1 antibodies in 109 patients (24.8%). Finally, 291 patients (66.1%) had history of low complement.

MCA and selection of classification models. We chose the binary variables corresponding to the clinical and biological criteria excluding autoantibodies to realize the multiple correspondence. MCA retained 11 axes, which explained 95% of the total variability. Hierarchical clustering analysis suggested a three-class solution both visually and with the gain in inertia (**Fig. 1 and 2**). There were few overlaps between the three clusters.

Cluster description. The distribution of clinical and biological (autoantibodies excluded) characteristics according to clusters is presented in **Table 1**.

Cluster 1 (n=91, 21%), containing more male patients (17.6%), more frequently from Europe (81.3%), with frequent associated APS (84.6%). These patients were more likely to have livedo (34.1%), neurological manifestations (29.7%) mainly seizure and headache, thrombosis (78%), thrombocytopenia (70.3%) and hemolytic anemia (20.9%), as expected in APS.

Cluster 2 (n=221, 50%), the largest, representing half of the cohort, included patients with mild symptoms, having less diverse autoantibodies, and requiring less treatment. The main clinical manifestation of this cluster was articular (arthritis or inflammatory arthralgias), present in 86% of the patients. These patients also presented frequently cutaneous manifestations such as acute lupus (30.8%), photosensitivity (23.5%) and alopecia (19.5%), although less frequent than in cluster 3. We also noticed that this cluster was more willingly associated with Sjögren's syndrome (10.9%) compared with the other two. These patients frequently had anti-Ro/SSA (43%) and anti-La/SSB antibodies (14.9%), but less frequently than in cluster 3 (53.1% and 20.3% respectively).

Cluster 3 (n=128, 29%), containing more Asian (13.3%) and Sub-Saharan patients (32.0%), had more frequently general manifestations such as fever (41.4%), all types of cutaneous manifestations in general (acute (55.5%), subacute (11.7%) and discoid (28.1%) lupus, oral ulcers (31.2%), alopecia (62.5%), chilblains (12.5%)), serositis (28.9% have pleuritis and 46.9% have pericarditis), and lupus nephritis (59.4%), mainly proliferative with class III \pm V (n=27, 21.1%) and IV \pm V (n=33, 25.8%).

There were no statistically significant difference concerning the age at diagnosis between the 3 clusters, even if there was a tendency towards younger patients at diagnosis in cluster 3 (24.8 years old in average for cluster 3, 26.5 years for cluster 2 and 28.4 years for

cluster 1). We did not find statistically significant difference regarding repartition of class V lupus nephritis between the 3 clusters.

Repartition of autoantibodies. Patients in cluster 1 had more often an antiphospholipid biology (LAC, aCL or anti- β 2GP1) and less often anti-ENA antibodies than the two other clusters. Cluster 3 patients had more anti-ENA antibodies (81.2%) particularly anti-Sm (25.7%), and more often low level of complement (89.8%). Clusters 2 and 3 contained patients with anti-Ro/SSA (43% for cluster 2 and 53.1% for cluster 3), anti-La/SSB antibodies (14.9% for cluster 2 and 20.3% for cluster 3). The three clusters contained patients with anti-RNP antibodies (30.8% for cluster 1, 31.7% for cluster 2 and a little more in cluster 3 with 46.1%, $p=0.014$).

Therapeutic management. More patients in cluster 3 received corticosteroids (92.2% versus 71.9% in cluster 2) and immunosuppressive agents (83.6% versus 44.8% and 47.3% in clusters 2 and 1 respectively). Moreover, cluster 2 patients developed fewer infectious complications, and cluster 1 patients had more need for intensive care unit.

DISCUSSION

The present study is the largest European report using cluster analysis in SLE. Using an unsupervised clustering method based on bio-clinical data (auto-antibodies excluded), we distinguished three homogeneous subgroups of SLE patients with few overlaps between them: patients with frequent associated APS and few specific clinical and immunological manifestations of lupus (cluster 1), pauci-symptomatic lupus patients with mainly articular involvement representing half of the cohort (cluster 2), and patients with systemic manifestations, including proliferative SLE nephritis and autoantibodies targeting a large panel of antigens (cluster 3). The population of this study is representative of the general population of SLE with the same prevalence of clinical manifestations and autoantibodies than previously described in the literature (34, 35).

Cluster 1 associated many clinical and biological manifestations observed in patients with antiphospholipid syndrome, especially thrombosis, livedo, hemolytic anemia, thrombocytopenia and seizures, with indeed 84.6% of the patients having an APS. This is in keeping with other studies that also isolated a cluster characterized by antiphospholipid biology and clinical manifestations of APS (3,12). Also, this cluster is the one with the most complications with 23 patients (25.3%) requiring hospitalization in intensive care, surely

related to the proportion of CAPS in this cluster (24 patients, 26.4%). Of note, our group previously showed, in a cohort of 241 patients with APS, that 28% of the patients with primary APS (n=100) met SLICC classification criteria for SLE even though they did not have SLE (23). Since we are particularly aware of this, we paid attention before attributing to SLE, manifestations that could have been due to APS (as seizures, proteinuria, thrombocytopenia). We then believe that all patients classified as SLE in the present study indeed had SLE diagnosis.

Cluster 2, representing half of the cohort, included the least severe SLE patients: the main manifestations were articular and cutaneous but less than in cluster 3, while kidney involvement was half as frequent than in cluster 3. The panel of autoantibodies was small. Moreover, cluster 2 included more patients with associated Sjögren's syndrome (10.9%) than the two others, having frequently anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies (43% and 14.9% respectively), as expected. This is in line with previous studies synthesized in a metaanalysis which found that patients with SLE and Sjögren syndrome associated, have a different phenotype compared with patients with SLE only, with notably less major organ involvement (especially renal involvement), more frequent arthritis, and also a better clinical outcome (24).

Our cluster 3 included patients with many specific clinical manifestations of SLE (cutaneous, articular, renal, pleural, cardiac or hematologic) and a diverse panel of autoantibodies (anti-dsDNA in 93.8%, anti-Sm in 54.7%, and anti-RNP in 46.1%, although anti-Ro/SSA was also frequent (53.1%)). Low complement was significantly more frequent in this cluster (89.8% versus 61.5% and 54.3% for cluster 1 and 2). Renal manifestations, more frequent in this cluster, were mainly proliferative nephritis (class III ± V for 27 patients (21.1%) and class IV ± V for 33 patients (25.8%)), which is in line with this cluster involving immune complex and low complement. More patients required steroids and immunosuppressive treatment in this cluster compared to the others. This cluster is in keeping with other studies that found an association between anti-Sm and anti-RNP antibodies and diverse SLE clinical manifestations (serositis (7,10), acute cutaneous lupus (10,13), arthritis (10), Raynaud's phenomenon (3,6,13)). Regarding renal involvement, our results differ from the study by To and Petri (12) who found an anti-Sm/anti-RNP cluster (named cluster 1) that was associated with less renal involvement, while their cluster 3 with LAC, APL and anti-dsDNA antibodies contained more patients with renal involvement. Such discrepancy could be explained by the fact that their study was based on the presence of proteinuria and nephrotic syndrome only, and not based on histological data which could have led to misclassification for some patients with

APS nephropathy. Thus, our study supports the idea that the more autoantibodies are diverse, the more lupus clinical manifestations develop (especially renal involvement) and the more treatment you need (36).

Regarding ethnicity in this European study, we observed an overrepresentation of the European origin in cluster 1 (81.3%, n=74), containing patients with antiphospholipid biology and APS. This confirms the finding of To and Petri (12), who found an association between Caucasian ethnicity with their anti-dsDNA/LAC/aCL cluster. Moreover, we confirmed the association of Sub-Saharan and Asian origin with active or severe SLE, presenting several types of anti-ENA antibodies, and lupus nephritis (cluster 3), already found in previous studies with non-European ancestry patients (26–28). We also found the association of cluster 1 with male sex (17.6%, n=16), which has not been reported yet but may simply be due to the association with APS.

These clusters based on clinical data are quite different than those described in previous studies (3,6,7,10,12,13), which were primarily defined based on autoantibodies. The other studies identified at least a cluster with anti-Sm/anti-RNP autoantibodies and another with anti-SSA/anti-SSB autoantibodies (3,6,7,12). Using a cluster analysis from clinical manifestations, we could not distinguish these two clusters. Another difference with the other studies is that there is no difference in the proportion of anti-dsDNA autoantibody between our three clusters (86.8%, 86.0% and 93.8% respectively, $p=0.079$), whereas the other studies isolated an anti-dsDNA cluster associated with renal involvement (3,6,10). As discussed above, the cluster with anti-dsDNA autoantibodies described by To and Petri (12) was associated with LAC and aCL antibody, and then with thrombosis. Our study and others identified a cluster with antiphospholipid biology only, associated with thrombosis and clinical manifestations related to APS (3). The originality of our study is that the variables included in the cluster analysis were clinical data and not based on autoantibodies, allowing us to find two very different clusters (2 and 3), which are quite different in their clinical presentation in terms of severity, and then in their need in treatment. It may help the physician to optimize the management of the patients in term of resource to dedicate to the follow-up and to personalized treatment. Finally, our study is the only cluster analysis study where the classes of glomerulonephritis were available.

Our study has some limits. Most importantly, we based our analyses on detailed clinical data and associated the classical autoantibodies secondly. Similarly to previous study we were not able to based our clusters on modern immunogenetic data as dysregulated expression of

genes in the interferon pathway, the so-called “interferon signature” (29–32), the expression of BAFF (B cell-activating factor of the TNF family) (33,34), or single-cell RNA sequencing (35). Also, we observed that hemolytic anemia was prevalent in clusters 1 (20.9%) and 3 (14.8%) but the mechanism is probably different: mechanical hemolysis in cluster 1 in the context of APS and immunologic hemolysis in cluster 3. We did not have the data in our cohort to confirm this hypothesis.

To conclude, we identified 3 distinct SLE clusters, which highlights the heterogeneity of the disease. Then, it could maybe lead to more personalized treatment adapted to each cluster, insofar as new treatments seem promising in the management of this condition. However, the future of personalized medicine will most certainly combine this clinico-biological approach with the use of innovative immunogenetic techniques.

REFERENCES

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1 déc 2011;365(22):2110-21.
2. Tápanes FJ, Vásquez M, Ramírez R, Matheus C, Rodríguez MA, Bianco N. Cluster analysis of antinuclear autoantibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti-extractable nuclear antibodies protective? *Lupus*. 2000;9(6):437-44.
3. Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, Ertan S, Pehlivan Ö, Kamali S, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol*. juill 2014;41(7):1304-10.
4. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2004;33(4):217-30.
5. ter Borg EJ, Groen H, Horst G, Limburg PC, Wouda AA, Kallenberg CGM. Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1 déc 1990;20(3):164-73.
6. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, Huizinga TWJ, Cebecauer L, Isenberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. sept 2004;63(9):1155-8.
7. Ching KH, Burbelo PD, Tipton C, Wei C, Petri M, Sanz I, et al. Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus. *PloS One*. 2012;7(2):e32001.
8. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)*. mai 1995;74(3):109-30.
9. Mond CB, Peterson MG, Rothfield NF. Correlation of anti-Ro antibody with photosensitivity rash in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*. févr 1989;32(2):202-4.
10. Li PH, Wong WHS, Lee TL, Lau CS, Chan TM, Leung AMH, et al. Relationship between autoantibody clustering and clinical subsets in SLE: cluster and association analyses in Hong Kong Chinese. *Rheumatol Oxf Engl*. févr 2013;52(2):337-45.
11. Sontheimer RD. Serologic and HLA Associations in Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus, a Clinical Subset of Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 1 nov 1982;97(5):664.
12. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. déc 2005;52(12):4003-10.
13. Tang X, Huang Y, Deng W, Tang L, Weng W, Zhang X. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine (Baltimore)*. janv 2010;89(1):62-7.
14. Morel N, Bonnet C, Mehawej H, Le Guern V, Pérard L, Roumier M, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and posterior ocular involvement: Case Series of 11 Patients and Literature Review. *Retina Phila Pa*. 1 nov 2021;41(11):2332-41.
15. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. août 2012;64(8):2677-86.
16. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol*. 1 févr 2004;15(2):241-50.
17. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.

18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. janv 2017;69(1):35-45.
19. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* mars 1996;39(3):363-9.
20. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *J Stat Softw.* 18 mars 2008;25:1-18.
21. Rahman A. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;11.
22. 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).* mars 1993;72(2):113-24.
23. Paule R, Morel N, Le Guern V, Fredi M, Coutte L, Belhocine M, et al. Classification of primary antiphospholipid syndrome as systemic lupus erythematosus: Analysis of a cohort of 214 patients. *Autoimmun Rev.* sept 2018;17(9):866-72.
24. Yao Q, Altman RD, Wang X. Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a meta-analysis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* janv 2012;18(1):28-32.
25. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021933>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa021933>
26. Bruner BF, Guthridge JM, Lu R, Vidal G, Kelly JA, Robertson JM, et al. Comparison of autoantibody specificities between traditional and bead-based assays in a large, diverse collection of patients with systemic lupus erythematosus and family members. *Arthritis Rheum.* nov 2012;64(11):3677-86.
27. González LA, Toloza SMA, McGwin G, Alarcón GS. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus.* oct 2013;22(12):1214-24.
28. Arnett FC, Hamilton RG, Roebber MG, Harley JB, Reichlin M. Increased frequencies of Sm and nRNP autoantibodies in American blacks compared to whites with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* déc 1988;15(12):1773-6.
29. Mai L, Asaduzzaman A, Noamani B, Fortin PR, Gladman DD, Touma Z, et al. The baseline interferon signature predicts disease severity over the subsequent 5 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 16 janv 2021;23(1):29.
30. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 mars 2003;100(5):2610-5.
31. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* déc 2020;67:87-94.
32. Rönnblom L, Alm GV, Eloranta M-L. Type I interferon and lupus. *Curr Opin Rheumatol.* sept 2009;21(5):471-7.

33. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med.* 7 juin 1999;189(11):1747-56.
34. Batten M, Groom J, Cachero TG, Qian F, Schneider P, Tschopp J, et al. BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes. *J Exp Med.* 20 nov 2000;192(10):1453-66.
35. Perez RK, Gordon MG, Subramaniam M, Kim MC, Hartoularos GC, Targ S, et al. Single-cell RNA-seq reveals cell type-specific molecular and genetic associations to lupus. *Science.* 376(6589):eabf1970.
36. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 16 oct 2003;349(16):1526-33.

TABLES

Table 1. Distribution of clinical and biological characteristics according to clusters

	All	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	p
N	440	91	221	128	
Demographics					
Sex (%)					
Male	25 (5.7)	16 (17.6)	2 (0.9)	7 (5.5)	<0.001
Female	415 (94.3)	75 (82.4)	219 (99.1)	121 (94.5)	<0.001
Origin (%)					
European	288 (67.6)	74 (81.3)	152 (68.8)	62 (48.4)	<0.001
Sub-Saharan / West Indian	75 (17.6)	6 (6.6)	28 (12.7)	41 (32.0)	<0.001
Asian	34 (8)	5 (5.5)	12 (5.4)	17 (13.3)	0.020
North African	26 (6.1)	2 (2.2)	17 (7.7)	7 (5.5)	0.168
Latino-American	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.8)	0.668
Unknown	14 (0.3)	4 (4.4)	10 (4.5)	0 (0.0)	0.051
Age at diagnosis (mean (SD))	26.3 (11.2)	28.4 (12.4)	26.5 (10.5)	24.8 (11.4)	0.066
Clinical features					
Fever (%)	68 (15.5)	4 (4.4)	11 (5.0)	53 (41.4)	<0.001
Cutaneous manifestations					
Acute lupus (%)	157 (35.7)	18 (19.8)	68 (30.8)	71 (55.5)	<0.001
Subacute lupus (%)	26 (5.9)	3 (3.3)	8 (3.6)	15 (11.7)	0.004
Discoid lupus (%)	59 (13.4)	5 (5.5)	18 (8.1)	36 (28.1)	<0.001
Photosensitivity (%)	104 (24.3)	16 (17.6)	52 (23.5)	39 (30.5)	0.084
Oral ulcers (%)	61 (13.9)	3 (3.3)	18 (8.1)	40 (31.2)	<0.001
Alopecia (%)	132 (30)	9 (9.9)	43 (19.5)	80 (62.5)	<0.001
Chilblains (%)	22 (5)	2 (2.2)	4 (1.8)	16 (12.5)	<0.001
Livedo (%)	45 (10.2)	31 (34.1)	3 (1.4)	11 (8.6)	<0.001
Raynaud's phenomenon (%)	81 (18.4)	20 (22.0)	30 (13.6)	31 (24.2)	0.029
Articular involvement (%)	371 (84.3)	59 (64.8)	190 (86.0)	122 (95.3)	<0.001
Serositis					
Pleuritis (%)	55 (12.5)	7 (7.7)	11 (5.0)	37 (28.9)	<0.001
Pericarditis (%)	100 (22.7)	13 (14.3)	27 (12.2)	60 (46.9)	<0.001
Renal involvement (%)	161 (36.6)	34 (37.4)	51 (23.1)	76 (59.4)	<0.001
Class III ± V (%)	39 (8.9)	5 (5.5)	21 (9.5)	27 (21.1)	0.001
Class IV ± V (%)	66 (15)	14 (15.4)	19 (8.6)	33 (25.8)	<0.001
Class V (%)	23 (5.2)	7 (7.7)	8 (3.6)	8 (6.2)	0.281
Another renal lesion* (%)	19 (4.3)	7 (7.7)	8 (3.6)	4 (3.1)	0.123
No biopsy available (%)	14 (3.2)	2 (2.2)	5 (2.3)	7 (5.5)	0.253
Neurological involvement (%)	56 (12.7)	27 (29.7)	13 (5.9)	16 (12.5)	<0.001
Seizure (%)	19 (4.3)	15 (16.5)	0 (0.0)	4 (3.1)	<0.001
Psychosis (%)	7 (1.6)	2 (2.2)	1 (0.5)	4 (3.1)	0.138
Peripheral neuropathy (%)	6 (1.4)	2 (2.2)	1 (0.5)	3 (2.3)	0.253
Acute confusional syndrome (%)	9 (2)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (6.2)	<0.001
Headache/migraine (%)	24 (5.5)	11 (12.1)	11 (5.0)	2 (1.6)	0.003
Thrombosis (%)	157 (37.5)	71 (78.0)	59 (26.7)	27 (21.1)	<0.001
Hematological manifestations					
Hemolytic anemia (%)	46 (10.5)	19 (20.9)	8 (3.6)	19 (14.8)	<0.001
Leucopenia (%)	67 (15.2)	11 (12.1)	24 (10.9)	32 (25.0)	0.001
Lymphopenia (%)	155 (35.2)	23 (25.3)	64 (29.0)	68 (53.1)	<0.001
Thrombocytopenia (%)	116 (26.4)	64 (70.3)	25 (11.3)	27 (21.1)	<0.001

Immunologic data					
ANA (%)	435 (98.9)	88 (96.7)	219 (99.1)	128 (100.0)	0.069
Anti-dsDNA (%)	389 (88.4)	79 (86.8)	190 (86.0)	120 (93.8)	0.079
Anti-ENA (%)	267 (60.7)	44 (48.4)	139 (62.9)	104 (81.2)	<0.001
Anti-Sm (%)	146 (33.2)	16 (17.6)	60 (27.1)	70 (54.7)	<0.001
Anti-Ro/SSA (%)	181 (41.1)	18 (19.8)	95 (43.0)	68 (53.1)	<0.001
Anti-La/SSB (%)	65 (14.8)	6 (6.6)	33 (14.9)	26 (20.3)	0.019
Anti-RNP (%)	157 (35.7)	28 (30.8)	70 (31.7)	59 (46.1)	0.014
Absence of anti-ENA (%)	173 (39.3)	47 (51.6)	82 (37.1)	24 (16.8)	<0.001
Antiphospholipid biology (%)	252 (57.3)	85 (93.4)	108 (48.9)	59 (46.1)	<0.001
Lupus anticoagulant circulant (%)	157 (35.7)	71 (78.0)	61 (27.6)	25 (19.5)	<0.001
Anti-cardiolipin (%)	212 (48.2)	71 (78.0)	94 (42.5)	47 (36.7)	<0.001
Anti-β2GPI (%)	109 (24.8)	50 (54.9)	43 (19.5)	16 (12.5)	<0.001
Low complement (%)	291 (66.1)	56 (61.5)	120 (54.3)	115 (89.8)	<0.001
Associated pathologies					
Antiphospholipid syndrome (%)	147 (33.4)	77 (84.6)	53 (24.0)	17 (13.3)	<0.001
CAPS (%)	30 (6.8)	24 (26.4)	6 (2.7)	0 (0.0)	<0.001
Sjogren syndrome (%)	34 (7.7)	3 (3.3)	24 (10.9)	7 (5.5)	0.040
Hashimoto disease (%)	24 (5.5)	2 (2.2)	16 (7.2)	6 (4.7)	0.184
Treatment & complications					
Hydroxychloroquine (%)	416 (94.5)	84 (92.3)	207 (93.7)	125 (97.7)	0.164
Corticosteroids (%)	351 (79.8)	74 (81.3)	159 (71.9)	118 (92.2)	<0.001
Immunosuppressive agents (%)	249 (56.6)	43 (47.3)	99 (44.8)	107 (83.6)	<0.001
Infectious complications (%)	70 (15.3)	19 (20.9)	21 (9.5)	30 (23.4)	0.001
Intensive care unit (%)	45 (9.8)	23 (25.3)	7 (3.2)	15 (11.7)	<0.001
Death	6 (1.3)	3 (3.3)	3 (1.4)	0 (0)	0.117

All variables were included in the cluster analysis except for autoantibodies and treatments/complications which were only included in the descriptive analysis.

Comparisons between different subgroups used Chi-2 tests and ANOVAs.

*Class I, class II, class VI or antiphospholipid nephropathy

Abbreviations: N: number; ANA: anti-nuclear antibodies; anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA; anti-ENA: anti-extractable nuclear antigen; anti-RNP: anti-ribonucleoprotein; anti-β2GPI: anti-β2-glycoprotein-1; CAPS: catastrophic antiphospholipid syndrome

FIGURES

Figure 1. Dendrogram for cluster model for systemic lupus erythematosus. Horizontal branches represent the combination of two clusters, and vertical branches the degree of dissimilarity between combined clusters.

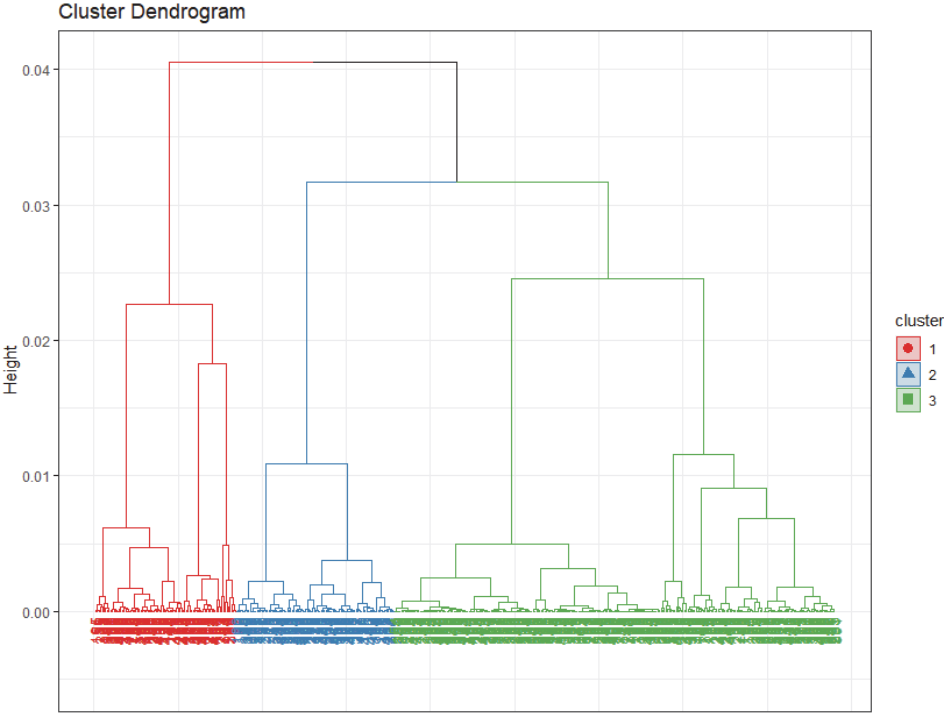
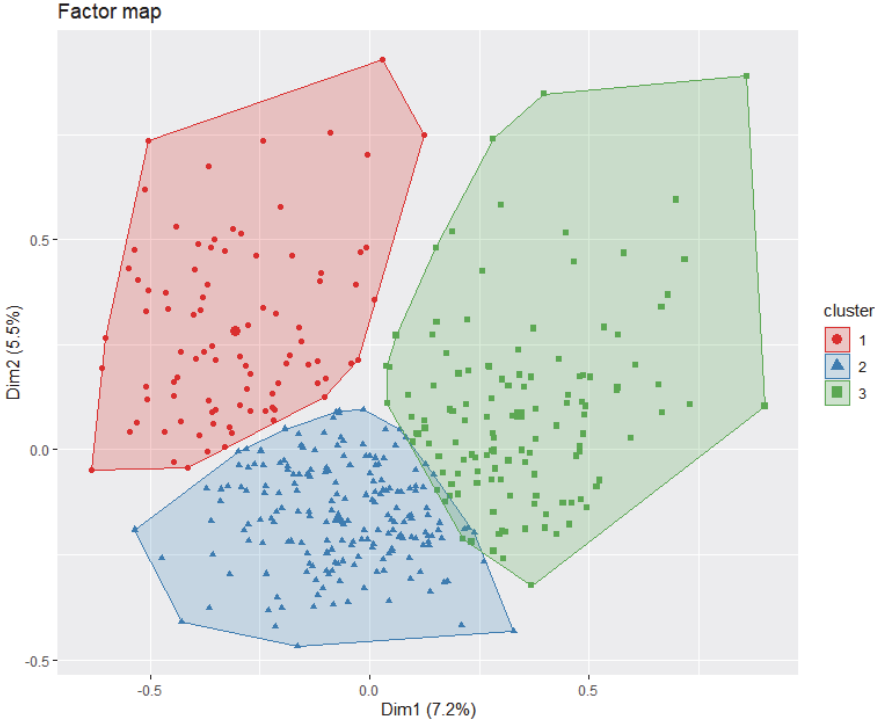


Figure 2. Factor map showing the raw individual data used to generate the dendrogram. We obtained a hierarchical tree positioned on the factorial map. The colours indicate individuals according to the cluster to which they belong. There were few overlaps between the three clusters.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif. Le lupus systémique est une maladie hétérogène, caractérisée par un large panel d'auto-anticorps et par des manifestations cliniques très diverses, pouvant conduire à des pronostics très différents. L'analyse en cluster est un outil utile pour identifier des sous-groupes de patients en fonction de leurs profils cliniques et sérologiques dans une maladie aussi hétérogène que le lupus. Plusieurs études ont déjà été réalisées utilisant cette approche, en se basant sur une analyse en cluster à partir des auto-anticorps. A l'aide d'une analyse en cluster hiérarchisée non supervisée, notre objectif était de déterminer des phénotypes homogènes distincts de patients atteints de lupus systémique, à partir de leurs manifestations cliniques.

Méthodes. Nous avons réalisé une étude observationnelle à partir de la base de données française multicentrique SAPL/LUPUS (ClinicalTrials.gov : NCT02782039). Nous avons inclus les patients ayant un lupus systémique remplissant les critères de classification SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*). Nous avons d'abord réalisé une analyse non supervisée en correspondance multiple, puis une classification hiérarchique ascendante. Nous avons sélectionné 30 variables couvrant un large panel de manifestations cliniques et biologiques de lupus (en dehors des auto-anticorps) pour réaliser l'analyse.

Résultats. Nous avons inclus 440 patients, principalement des femmes (94,3%). L'âge médian au diagnostic était de 24 [19-32] ans, et la durée médiane de suivi depuis le diagnostic de 11 [5-17] ans. L'analyse en cluster a mis en évidence trois groupes homogènes de patients avec peu de chevauchement entre les groupes. Le cluster 1 (n=91) comprenait des patients provenant principalement d'Europe, avec un syndrome des antiphospholipides dans 84,6% des cas, et fréquemment des manifestations cliniques et biologiques en rapport avec ce dernier, telles qu'un livedo, des convulsions, une thrombopénie et une anémie hémolytique. Le cluster 2 (n=221), le plus fréquent, était composé de patients présentant peu de manifestations cliniques, principalement articulaires (86%), et peu d'auto-anticorps. Ce cluster était plus fréquemment associé au syndrome de Sjögren (10,9%). Le cluster 3 (n=128) comprenait des patients présentant la plus grande diversité de manifestations cliniques spécifiques de lupus (cutanées, articulaires, pleurales, cardiaques, hématologiques, et glomérulonéphrites prolifératives), la plus grande diversité d'auto-anticorps (54,7%, 53,1% et 46,1% des patients porteurs d'anticorps anti-Sm, anti-SSA et anti-RNP respectivement), et une consommation du complément (89,8%). Ce cluster était plus fréquemment associé à une origine asiatique ou sub-saharienne.

Conclusions. Dans cette étude d'analyse en cluster non supervisée, nous avons déterminé trois sous-groupes homogènes de patients atteints de lupus systémique, soulignant l'hétérogénéité de cette maladie. Cela pourrait permettre une prise en charge plus personnalisée des patients lupiques en fonction de leur cluster. De plus, le développement des connaissances en génétique et des techniques d'immunologie moderne dans cette maladie, telles que la « signature interféron » ou l'expression de BAFF, pourraient permettre une classification des patients plus précise, et aboutir à une prise en charge encore plus personnalisée.

Mots-clés : lupus systémique, analyse en cluster, sous-groupes phénotypiques, auto-anticorps.