



**HAL**  
open science

**Étude des relations entre les symptômes de type 1 (liés à l'activité inflammatoire) et les symptômes de type 2 (fatigue, anxiété-dépression, douleur, qualité de vie) au cours des maladies auto-immunes systémiques. Revue de la littérature concernant le lupus systémique, le syndrome de Sjögren, la sclérodermie systémique et la polyarthrite rhumatoïde**

Thomas Escoda

► **To cite this version:**

Thomas Escoda. Étude des relations entre les symptômes de type 1 (liés à l'activité inflammatoire) et les symptômes de type 2 (fatigue, anxiété-dépression, douleur, qualité de vie) au cours des maladies auto-immunes systémiques. Revue de la littérature concernant le lupus systémique, le syndrome de Sjögren, la sclérodermie systémique et la polyarthrite rhumatoïde. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03700868

**HAL Id: dumas-03700868**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03700868v1>**

Submitted on 21 Jun 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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix\*Marseille Université

**Étude des relations entre les symptômes de type 1 (liés à l'activité inflammatoire) et les symptômes de type 2 (fatigue, anxiété-dépression, douleur, qualité de vie) au cours des maladies auto-immunes systémiques. Revue de la littérature concernant le lupus systémique, le syndrome de Sjögren, la sclérodémie systémique et la polyarthrite rhumatoïde.**

## **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 10 Juin 2022**

**Par Monsieur Thomas ESCODA**

**Né le 15 avril 1992 à Martigues (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE INTERNE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur GRANEL-REY Brigitte**

**Président**

**Madame le Professeur DAUMAS Aurélie**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) BENYAMINE Audrey**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur CHICHE Laurent**

**Directeur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Étude des relations entre les symptômes de type 1 (liés à l'activité inflammatoire) et les symptômes de type 2 (fatigue, anxiété-dépression, douleur, qualité de vie) au cours des maladies auto-immunes systémiques. Revue de la littérature concernant le lupus systémique, le syndrome de Sjögren, la sclérodémie systémique et la polyarthrite rhumatoïde.**

## **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 10 Juin 2022**

**Par Monsieur Thomas ESCODA**

**Né le 15 avril 1992 à Martigues (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE INTERNE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur GRANEL-REY Brigitte**

**Président**

**Madame le Professeur DAUMAS Aurélie**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) BENYAMINE Audrey**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur CHICHE Laurent**

**Directeur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

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

### **Assesseurs :**

➤ 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

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **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<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> 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

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

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MAGALON Guy	MM	TAMALET Jacques
	MAGNAN Jacques		TARANGER-CHARPIN Colette
	MALLAN- MANCINI Josette		THIRION Xavier
	MALMEJAC Claude		THOMASSIN Jean-Marc
	MARANINCHI Dominique		UNAL Daniel
	MARTIN Claude		VAGUE Philippe
	MATTEI Jean François		VAGUE/JUHAN Irène
	MERCIER Claude		VANUXEM Paul
	MICHOTEY Georges		VERVLOET Daniel
	MIRANDA François		VIALETTES Bernard
	MONFORT Gérard		WEILLER Pierre-Jean
	MONGES André		
	MONGIN Maurice		
	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		



## 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	VIALETES 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

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

**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.)

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

### 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
BREGEON 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>GUYIS 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	JOUVE 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 Mikaël	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	OUAFIK 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-Dominic	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	
RICHIERI 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
BARBARU/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 HOSPITALIERS 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)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**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)

**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)

**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)

**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)

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**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)

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

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

**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 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)

**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

**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)

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 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)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**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)

**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)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

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

CUNY Thomas (MCU PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

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

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
 JALOUX Charlotte (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)

GONZALEZ Jean-Michel ( MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

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

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

**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)

**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)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELLISSIER-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)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
BARLOGIS Vincent (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
FABRE Alexandre (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
TOSELLO Barthélémy (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGEON Fabienne (PU-PH)  
GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)  
LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)  
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
GREILLIER Laurent (PU PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE,  
PSYCHOLOGIE SOCIALE**

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

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

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (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)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE;  
ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
DAUMAS Aurélie (PU-PH)  
VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

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

## Remerciements

Je tiens à remercier, tout d'abord, Madame le Professeur Brigitte GRANEL qui me fait l'honneur de présider ce jury. Le regard que vous porterez sur ce travail compte beaucoup pour moi car je connais votre implication dans la prise en charge globale des patients au plus près de leurs préoccupations et leur bien-être du quotidien. Merci pour votre dévouement dans la formation des internes. Vous m'avez prouvé que compétence ne rime pas avec arrogance et j'espère pouvoir m'inspirer de votre humilité et votre bienveillance dans ma pratique future.

A Madame le Professeur Aurélie DAUMAS, qui me fait l'honneur de juger ce travail et qui a accompagné mes tout premiers pas en tant qu'interne. J'espère avoir retiré de ce semestre passé dans votre service la rigueur, l'humanité, la précision et de l'abnégation dans le travail dont vous faites preuve.

Je remercie également le Docteur Audrey BENYAMINE de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et juger ce travail. Je garde un très bon souvenir du stage à Nord où j'ai essayé de développer, auprès de vous tous, mon autonomie, la rigueur dans la démarche clinique et scientifique grâce à tes conseils.

Chaleureux remerciements au Docteur Laurent CHICHE, qui a dirigé ce travail, pour tes conseils, tes remarques avisées, ta patience et ta réactivité à mes sollicitations pour mener à bien cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance pour ce travail et également pour mon futur assistantat.

Sans prétendre pouvoir faire une liste exhaustive, je veux également remercier tous les médecins séniors, co-internes, infirmières, infirmiers, aides-soignant(e)s et ASH que j'ai côtoyés depuis le début de l'internat et qui par leur compagnonnage, leur soutien, les bons moments et épreuves partagés ont contribué à ce que je suis aujourd'hui.

A mes grands-parents, s'ils ne sont plus présents, ils demeurent dans les valeurs qu'ils m'ont transmises : générosité, humilité, travail, empathie. Cette thèse leur est dédiée.

A mes parents. Papa, ton apparente réserve cache mal tout l'amour que tu nous portes et qui transparaît dans ton regard, tes actes. Tu es depuis toujours un exemple pour moi et j'espère pouvoir avoir une infime partie de ta culture et de ton dévouement pour ta famille. Maman, pour ta générosité, ta bienveillance, ta sensibilité et ton courage. Merci pour votre soutien infaillible et votre présence.

A Lucas, qu'il est loin le temps où je pouvais te contrer sur la planche ou te dunker dessus sur le panier dans la cour, aujourd'hui ça serait clairement l'inverse... Petit frère a dominé les terrains de jeux, tu as grandi si vite presque sans que je m'en aperçoive et j'ai maintenant un frère mature, affirmé dans des convictions que je trouve admirable. On dit que le grand frère doit montrer l'exemple mais j'ai l'impression que c'est autant à moi de m'inspirer de ce que tu es devenu. A mes sœurs Angela et Julie, vous avez tracé la voie, fondé de magnifiques familles, merci pour l'influence positive que cela m'a apporté.

A la famille Merle de m'accueillir toujours à bras ouverts et pour les parties de ping-pong endiablées.

A mes Partenaires Particuliers et affiliés, camarades de la première heure dans ces études. J'ai fait du rab et pendant que certains sont déjà PH j'en suis encore à finir mon internat. On a tout traversé ensemble et clairement ça n'aurait pas été la même sans vous. A cette bande d'Amish : quand on sait qu'on ne peut faire ni un brunch avec Adri, ni une salade avec Lolo, ni un Massilia avec Flo, ni un barbeuc avec Kev ni un Scoubidou avec Quentin parce qu'il est à Cancun : on se met tous d'accord pour un bon couscous d'Emna ! Merci pour tous ces moments et ceux à venir.

Et enfin, à Jeanne, depuis plus de 10 ans tu es présente à mes côtés quoi qu'il advienne, merci pour tout le bonheur et l'amour que tu m'inspires. Merci d'être tout simplement. Merci de ton soutien pour cette thèse et ta relecture attentive.

# Table des matières

<b>I. Introduction.....</b>	<b>3</b>
1. Epidémiologie des maladies auto-immunes (MAI).....	3
2. Physiopathologie des maladies auto-immunes .....	3
A. Physiopathologie générale du développement de l’auto-immunité.....	3
B. Physiopathologie du lupus systémique .....	5
3. Atteintes cliniques inflammatoires (ou de type 1) dans les maladies auto-immunes .....	10
4. Impact majeur des symptômes type 2 dans les maladies auto-immunes.....	16
A. Définitions fatigue, dépression, douleur, qualité de vie .....	16
B. Prévalence importante des symptômes type 2 dans les MAI.....	18
C. Discordance médecin-patient.....	19
5. Hypothèses physiopathologiques des symptômes type 2.....	19
A. Fatigue .....	20
a. Mécanismes biologiques et physiologiques.....	20
b. Déterminants psychosociaux de la fatigue .....	25
B. Liens entre inflammation/auto-immunité et dépression-anxiété.....	26
a. Anomalies de la production de cytokines .....	26
b. Rôle des cellules immunitaires.....	26
c. Rôle d’auto-anticorps .....	27
d. Origines de l’inflammation dans le trouble dépressif majeur.....	27
e. Relation entre maladie auto-immune et dépression : lien bidirectionnel ? .....	27
C. Physiopathologie des douleurs chroniques dans les maladies auto-immunes .....	27
<b>II. Matériel et Méthodes .....</b>	<b>29</b>
<b>III. Résultats .....</b>	<b>31</b>
1. Dans le lupus systémique .....	32
A. Fatigue .....	32
B. Dépression/anxiété.....	33
C. Douleur .....	34
D. Qualité de vie.....	34
E. Essais cliniques randomisés .....	35
2. Dans la polyarthrite rhumatoïde .....	36
A. Fatigue .....	36
B. Dépression/anxiété.....	36
C. Douleur .....	37
D. Qualité de vie.....	37
E. Essais cliniques randomisés .....	37

3. Dans le syndrome de Sjögren .....	38
A. Fatigue .....	38
B. Dépression/anxiété.....	38
C. Douleur .....	38
D. Qualité de vie.....	38
E. Essais cliniques randomisés .....	38
4. Dans la sclérodermie systémique .....	39
A. Fatigue .....	39
B. Dépression/anxiété.....	39
C. Douleur .....	39
D. Qualité de vie.....	40
E. Essais cliniques randomisés .....	40
5. Vision globale des résultats .....	41
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>41</b>
1. Concernant la décorrélation type 1/type 2.....	41
2. Remettre le patient au centre/retour à la clinique .....	45
A. Les limites du réductionnisme moléculaire .....	46
B. Les approches interdisciplinaires/translotionnelles.....	46
C. Intégration limitée.....	47
3. Intégration séparée (scores génériques) et mélangée .....	47
4. Intégration stratifiée : catégorisation en type 1 et type 2 des symptômes .....	47
5. Vers une intégration directe et exhaustive.....	48
6. Impacts théoriques et pratiques de ces approches .....	48
A. Impact sur la recherche en psychoneuroimmunologie .....	48
B. Impact sur l'évaluation clinique du patient : scores et échelles validés pour type 2 .....	49
C. Impact dans les essais cliniques : critères d'évaluation non validés.....	49
D. Impact sur la prise en charge thérapeutique .....	49
7. Perspectives .....	50
A. Faisabilité et intérêt d'une auto-surveillance de ces symptômes type 2 en tant que biomarqueur inversé pour anticiper des modifications d'activité inflammatoire de la maladie .....	50
B. Du retour au patient à la phénoménologie .....	50
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>51</b>
<b>VI. Annexes .....</b>	<b>52</b>
<b>VII. Bibliographie.....</b>	<b>86</b>
<b>VIII. Abréviations .....</b>	<b>111</b>
<b>IX. Résumé .....</b>	<b>113</b>

# I. Introduction

## 1. Epidémiologie des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes (MAI) sont historiquement considérées comme des maladies rares. Une maladie rentre dans ce cadre nosologique lorsqu'elle remplit 2 des 5 critères de Witebsky (1) suivants :

1. La réponse immunitaire spécifique est dirigée contre l'organe ou le tissu lésé.
2. Des lymphocytes T auto-réactifs ou des auto-anticorps sont présents dans l'organe ou le tissu lésé.
3. Des lymphocytes T auto-réactifs ou des auto-anticorps du malade peuvent transférer la maladie à un individu normal ou à l'animal.
4. L'immunisation de l'animal avec l'autoantigène induit la maladie.
5. La suppression de la réponse auto-immune prévient la progression de la maladie.

Cette définition regroupe donc un grand nombre de maladies finalement très diverses tant par leur phénotype clinique, avec des maladies spécifiques d'organe (thyroïde, peau etc) et des maladies systémiques (lupus systémique, syndrome de Sjogren), que par leurs mécanismes physiopathologiques. On considère qu'il existe environ 80 maladies auto-immunes différentes et leur nombre n'est amené qu'à croître au fil des nouvelles découvertes.

Les études récentes de prévalence font état d'environ 5% de la population qui serait atteints d'une maladie auto-immune. Cette prévalence s'élèverait même à 7% pour les femmes et 3% pour les hommes (2). Environ 20 millions de personnes seraient atteintes d'une maladie auto-immune aux Etats-Unis selon le National Institut of Health. (3)

## 2. Physiopathologie des maladies auto-immunes (4):

### A. Physiopathologie générale du développement de l'auto-immunité

Un des rôles fondamental du système immunitaire est de reconnaître l'environnement antigénique grâce aux récepteurs membranaires BCR des lymphocytes B (LB) et TCR des lymphocytes T (LT). Ces récepteurs sont formés par 4 familles de gènes : C segment constant, V segment variable, J segment de jonction et D segment de diversité qui se combinent et grâce à de multiples réarrangements et mutations permettent une diversité très importante de l'ordre de  $10^{15}$  récepteurs différents capables de reconnaître en théorie tous les antigènes (Ag) environnants. On visualise très bien que cette richesse peut être à l'origine d'un excès de reconnaissance du soi. Il existe donc des mécanismes de tolérance qui vont éliminer ou inactiver les lymphocytes auto-réactifs.

Le premier est un mécanisme de **tolérance centrale** lors de la maturation des LT dans le thymus et des LB dans la moelle osseuse. Les lymphocytes ayant une affinité trop importante pour les antigènes du soi reçoivent un signal d'apoptose par les cellules présentatrices d'antigènes : cellules dendritiques (CD) et macrophages (phénomène de délétion clonale).

Un mécanisme de **tolérance périphérique** s'exerce au niveau des organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglion) avec également une délétion clonale mais aussi un phénomène d'anergie clonale résultant de l'absence de signaux de co-stimulation des lymphocytes auto réactifs qui vont rester inactifs.

**D'autres mécanismes** comme la production de cytokines anti-inflammatoires ou le développement d'un système naturel d'anticorps anti-anticorps : réseau idiotypique (30% des anticorps circulants).

Ce réseau idiotypique est produit par les lymphocytes auto-réactifs de faible affinité qui ont passé le filtre de la tolérance centrale. Ces lymphocytes ont un rôle régulateur important en produisant donc des auto-anticorps dirigés contre d'autres auto-anticorps de plus forte affinité.

A côté de cette auto-immunité physiologique peut se développer une auto-immunité pathologique constituant les maladies auto-immunes.

Le développement de ces maladies dépend de divers facteurs : génétiques, exogènes (infectieux, toxiques, médicamenteux), endogènes (endocriniens, neuro-immunologiques), rôle du microchimérisme.

#### **- Rôle des facteurs génétiques :**

Le terrain génétique est important dans le développement des maladies auto-immunes comme le suggère le caractère familial des maladies auto-immunes avec des concordances allant jusqu'à 30% chez des jumeaux monozygotes.

Cela concerne essentiellement les gènes des systèmes HLA, des molécules des voies d'apoptoses, des fractions du complément, des cellules régulatrices, des cytokines et de leurs récepteurs.

Bien que rares, il existe des maladies auto-immunes monogéniques (IPEX, ALPS, APECED).

#### **- Facteurs infectieux :**

Tous les types d'agents infectieux (virus, bactéries, parasites, champignons) peuvent potentiellement être impliqués en entraînant une rupture de tolérance à un auto-antigène soit par hyperstimulation de lymphocytes auto-réactifs (anergiques auparavant), soit par une modification conformationnelle de certains auto-antigènes les rendant immunogènes.

Trois mécanismes peuvent plus précisément être distingués :

- Réactivité croisée entre un antigène de l'agent infectieux et un auto-antigène

Ce mécanisme interviendrait du fait d'un mimétisme moléculaire entre certains peptides microbiens et certains peptides du soi (exemple du rhumatisme articulaire aigu : homologie streptocoque et myocarde).

- Agent infectieux jouant le rôle de super-antigène

Un super-antigène est un antigène microbien pouvant fixer d'un côté une molécule HLA de classe I ou II sur une cellule présentatrice et de l'autre côté un domaine de la chaîne beta du TCR (domaine variable CDR4) de lymphocytes T CD4 ou CD8 aboutissant à une stimulation de ce LT. Cette liaison se faisant indépendamment d'une reconnaissance de l'antigène microbien par le récepteur T.

- Rôle indirect (bystander)

Plusieurs mécanismes indirects ont été mis en évidence :

Un tissu infecté peut libérer une quantité importante d'auto-antigènes du fait d'un effet cytopathogène direct ou de la destruction des cellules infectées par des LT anti-viraux.

L'agent infectieux entraîne une modification de l'environnement local notamment cytokinique avec augmentation de l'interféron gamma (type 2), des cytokines de type Th1, une augmentation des molécules HLA de classe II et de l'expression des molécules de costimulation.

De plus, la stimulation des récepteurs de l'immunité innée (TLR) conduit à la sécrétion notamment d'interféron de type 1 (alpha, beta) stimulant l'immunité adaptative qui joue un rôle important dans certaines MAI comme le lupus systémique (LS) ou le syndrome de Sjögren primaire (SSp).

La fixation par l'agent infectieux de certains composants du soi comme des immunoglobulines peut les rendre immunogènes : exemple du virus de l'hépatite C (VHC) à l'origine d'une cryoglobulinémie type 2.

Si ces mécanismes représentent des pistes et hypothèses intéressantes, il faut être prudent avant d'établir des liens directs entre agent infectieux et maladie auto-immune. A ce jour, il n'existe que 2 maladies

auto-immunes reconnues comme directement déclenchée par une infection : rhumatisme articulaire aiguë (streptocoque) et cryoglobulinémie type 2 (VHC). Dans les autres cas, il y a sûrement intrication de plusieurs facteurs : génétique, infectieux etc.

**- D'autres facteurs exogènes** peuvent jouer un rôle dans le développement des MAI :

Il peut s'agir de toxiques comme le tabac ou les métaux lourds. Le tabac va par exemple stimuler les TLR et initier une réponse de l'immunité innée puis adaptative via les cellules dendritiques. Il augmente le taux de LT circulant, le taux de LB auto-réactifs et donc l'exposition à des auto-anticorps. Un lien avec le tabac a été fait dans diverses MAI : polyarthrite rhumatoïde (PR), LS, SSp, cirrhose biliaire primitive. D'autres xénobiotiques comme les métaux lourds peuvent déréguler la balance TH1/TH2 et augmenter la production d'auto-anticorps, modifier le système cytokinique et augmenter la réponse des LT et LB.

Des facteurs environnementaux comme l'exposition aux rayons UV entraîneraient notamment une augmentation de l'apoptose des kératinocytes et joueraient un rôle dans la physiopathologie du lupus systémique (LS) (cf infra).

Des facteurs nutritionnels comme le gluten dans la maladie cœliaque, l'iode dans les thyroïdites auto-immunes, l'acide 2-octénoïque dans la cirrhose biliaire primitive et la carence en vitamine D qui pourrait entre autres jouer un rôle dans diverses MAI comme le LS, PR, SSp.

De plus, certains médicaments peuvent être à l'origine du déclenchement de MAI comme dans le LS.

**- Facteurs endocriniens et neuro-immunologiques :**

L'implication dans le développement des MAI, de facteurs endocriniens notamment des hormones sexuelles (œstrogènes : cf. infra) et stéroïdiennes, des hormones du stress et d'autres neuropeptides a été mis en évidence.

Ces mécanismes touchent au champ de la psycho-neuro-immunologie qui étudie les liens entre des facteurs psycho-comportementaux, le système nerveux central et périphérique et le système immunitaire. Ces liens s'établissent essentiellement par 2 vecteurs : l'axe système limbique-hypothalamus-hypophyse-surrénalien et le système nerveux autonome. Des événements externes aussi variés qu'un deuil, un changement de statut socio-professionnel ou tout autre forme de stress physique ou psychique entraînent des modifications hormonales (GH, prolactine, cortisol) de l'axe limbique-hypothalamus-hypophyse-surrénalien ce qui va modifier des fonctions immunitaires diverses comme la production d'anticorps, les fonctions cellulaires T et NK. D'autres part les principaux organes du système immunitaire (moelle osseuse, rate, thymus, ganglions et MALT) se trouvent être innervés par le système nerveux autonome dont les neurotransmetteurs (notamment noradrénaline et substance P) interviennent dans la régulation de fonction immunitaire : modulation du système du complément, de la fonction macrophagique, de la production d'anticorps, de la cytotoxicité T et NK (5,6).

**- Rôle du microchimérisme**

Dans certaines maladies comme la sclérodémie systémique (SSc), les lymphocytes T auto-réactifs ne seraient pas autologues mais seraient des lymphocytes d'origine fœtale persistant chez la mère plusieurs années après la grossesse donnant finalement une « maladie allo-immune » (7).

**B. Physiopathologie du lupus systémique (modèle type de maladie auto-immune) (8)**

La physiopathologie du lupus systémique (LS) est complexe car faisant intervenir de multiples facteurs à différents niveaux d'échelles. Il est d'emblée important de noter qu'en dehors des LS monogéniques, une cause unique de LS n'est pas identifiée.



On peut présenter les choses à la manière d'une pyramide inversée en partant des mécanismes responsables des lésions d'organes jusqu'aux bases moléculaires en passant par les facteurs génétiques et environnementaux.

#### *Rôle pivot des auto-anticorps :*

Un des mécanismes centraux de la physiopathologie des MAI et notamment du LS est la production d'auto-anticorps. Les anticorps anti-nucléaires sont retrouvés de manière quasi constante chez les patients atteints de LS. Ils sont un marqueur diagnostique de la maladie et également acteurs dans la physiopathologie des lésions d'organes.

Ils sont dirigés contre :

- La chromatine et ses constituants : Ac anti ADN natif, Ac anti ADN simple brin, Ac anti histone, Ac anti nucléosome
- Des facteurs nucléaires solubles : Ac anti-SSA, anti-SSB, Ac anti-Sm, Ac anti U1-RNP

*Autres auto-anticorps dans le LS :* D'autres auto antigènes non nucléaires peuvent être ciblés dans le LS : Ac anti plaquettes, Ac anti globules rouges (GR), Ac anti facteur du complément (anti C1q) ; anticorps antiphospholipides qui sont associés à des thromboses vasculaires.

#### *Quelle est la source de ces auto-anticorps ?*

La production d'auto-anticorps fait nécessairement intervenir l'expansion de lymphocytes T et B auto réactifs qui ont été stimulés par des auto-antigènes. Dans le cadre du LS, la source de ces auto-antigènes semble être la cellule apoptotique. L'apoptose est un phénomène normal de mort cellulaire au cours duquel se produit un morcellement de la chromatine et une fragmentation de la cellule en petits éléments appelés corps apoptotiques contenant du matériel nucléaire entouré d'une portion de membrane cellulaire.

En condition physiologique, ces corps apoptotiques sont rapidement détruits par les macrophages et ne déclenchent aucune réaction immunitaire ni inflammatoire autre. Cette clairance des corps apoptotiques passe par l'interaction de nombreux récepteurs entre les macrophages et la cellule en apoptose.

Dans le cas du LS, il semble y avoir une apoptose excessive et un défaut de clairance des corps apoptotiques à l'origine du développement d'une auto-immunité. Un argument en faveur est lié au fait que les antigènes cibles du LS sont regroupés spatialement dans le corps apoptotique : ADN natif, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides. De plus, des expériences chez la souris ont montré que l'injection de corps apoptotiques en grande quantité amenait à la production d'auto-anticorps antinucléaires et à leur dépôt au niveau rénal. Des modèles murins pour lesquels des gènes impliqués dans la clairance des corps apoptotiques ont été invalidés (molécules kinase c-Mer, MFG-E8 [Milk fat globulefactor-E8], C1q, SAP, ADNsb, Tim-4 [T-cell immunoglobulin and mucin domain containing molecule-4] et transglutaminase II), ont une accumulation de débris cellulaires et nucléaires et développent des lésions d'organes proches du LS.

Le défaut de clairance des corps apoptotiques entraîne une activation des récepteurs Toll (TLR) et des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines de type G. Il y a alors production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-8) par les macrophages et les cellules dendritiques. Il se produit également une augmentation de la présentation, par les cellules dendritiques, d'auto-antigènes cellulaires aux lymphocytes T et B auto-réactifs qui vont s'activer.

Cette activation des LB et LT auto-réactifs est favorisée par un environnement inflammatoire : présence de débris cellulaires, microbiens et de cytokines inflammatoires. De plus lors de l'apoptose il peut y avoir modification conformationnelle des antigènes cellulaires avec exposition d'épitopes cryptiques ou création de néo-épitopes.

Des travaux récents suggèrent que la source d'auto-anticorps pourraient être secondaire à la présence d'une intolérance à des antigènes du soi d'origine mitochondriale, matériel exposé par les neutrophiles activés au cours du phénomène de NETose, ou par défaut de mitophagie au niveau des globules rouges qui conservent de façon anormale leur matériel mitochondrial chez certains patients (9,10).

#### *A quoi sont dues les lésions d'organes ?*

Les auto-anticorps peuvent parfois causer directement un dommage tissulaire ou d'organe par fixation sur leur cible antigénique entraînant une dysfonction voire une destruction cellulaire. C'est le cas des anticorps anti-cellules sanguines (plaquettes, GR) entraînant des cytopénies ou des anticorps anti-NMDA qui peuvent être à l'origine de manifestations encéphaliques dans le LS.

Dans la majorité des cas, le complexe anticorps/antigène va former ce que l'on appelle un complexe immun. Celui-ci va se déposer au niveau tissulaire et a la capacité d'activer la cascade du complément via la voie classique (C1q) et entraîner une réaction inflammatoire par recrutement de cellules de l'immunité innée dans un premier temps : macrophage, PNN, cellules dendritiques puis de l'immunité adaptative : lymphocytes T et B.

L'inflammation chronique incontrôlée, dont le stade ultime est la fibrose des tissus environnants, participe aux lésions d'organes.

L'implication des lymphocytes T CD8 montre qu'une cytotoxicité cellulaire directe est également un facteur des dommages tissulaires.

Une autre partie des lésions tissulaires dans le LS est d'origine vasculaire :

- Mécanismes thrombotiques en lien avec les anticorps antiphospholipides
- Lésions endothéliales inflammatoires en lien avec des cytokines inflammatoires solubles et l'activation du système immunitaire. L'implication de l'IFN-alpha et de l'IL-18 dans le dysfonctionnement endothélial et à terme le développement de l'athérosclérose est étudié.

#### *Facteurs génétiques :*

A côté des exceptionnels lupus monogéniques qui sont dus à des mutations entraînant des déficits des fractions du complément (mutation gène C1, C2, C4, MBL2, DNASE1L3), des interféronopathies (mutations gènes TREX1, SAMHD1, IFIH1, TMEM173, ACP5, RNASEH2A, B, C) ou des mutations causant des déficits de l'apoptose (gène PRKCD), les facteurs de prédispositions génétique au LES sont polygéniques. Les gènes identifiés codent pour des protéines ayant un rôle dans les domaines suivants :

- fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal
- cellules dendritiques et système des interférons
- transformation des complexes immuns et immunité innée
- cycle cellulaire, apoptose et métabolisme cellulaire
- régulation de la transcription

Il s'agit par exemple, des gènes des récepteurs pour la portion Fc des IgG, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité et des composants précoces de la cascade du complément, du gène CD3 et de gènes de cytokine (IL-10), du gène de la molécule de co-stimulation inhibitrice Programmed Cell Death 1 (PDCD1). Certains polymorphismes du gène Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5) constitueraient un facteur de risque important de LS.

Les IRF constituent une famille de facteurs de transcription qui régulent la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dont l'IFN-alpha. Ils sont stimulés par les récepteurs membranaires de

type Toll et les récepteurs intra-cytoplasmiques reconnaissant des motifs d'acides nucléiques viraux ou bactériens. Les gènes IRF sont donc impliqués dans la défense antimicrobienne, la survie et la prolifération ainsi que la différenciation cellulaire. Les polymorphismes d'IRF identifiés sont associés à une plus grande production d'IFN-alpha. D'autres haplotypes particuliers d'IRF7 et 8 sont également associés à un surrisque de développer un LS et à une sécrétion plus importante d'IFN-alpha.

#### *Facteurs environnementaux :*

Plusieurs facteurs environnementaux de développement du LS ont été identifiés :

- l'exposition aux UV d'origines solaires par augmentation de l'apoptose des kératinocytes cutanées.
- certains agents microbiens comme le virus Epstein-Barr (EBV) par réaction croisée avec un épitope antigénique similaire aux protéines SSA et Sm (phénomène de mimétisme moléculaire)
- de nombreux médicaments, la silice, les œstrogènes :

Certains médicaments induisent un LS par un mécanisme épigénétique de méthylation de régions de l'ADN augmentant l'expression de certains gènes impliqués dans l'action des lymphocytes T.

La silice, étant reconnue comme un corps étranger, agit comme un activateur polyclonal du système immunitaire.

Le rôle des œstrogènes est mis en évidence par la prédominance féminine dans le LS (9 femmes pour 1 homme). L'administration d'œstrogènes chez des souris sans phénotype auto-immun peut induire le développement d'un LS. Il a aussi été démontré dans des modèles murins de lupus que l'administration d'œstrogènes aggravait les lésions rénales du lupus et augmentait la mortalité. Via le récepteur ERalpha aux œstrogènes, ceux-ci induisent la production de cytokines inflammatoires comme TNFalpha, IL-6, IFN-gamma ainsi qu'une augmentation de la production d'Ig auto-réactives. (11)

#### *Rôle des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques et PNN)*

Les cellules dendritiques (CD) sont des leucocytes spécialisés dans la présentation antigénique aux lymphocytes T. En l'absence d'inflammation ou d'infection, les cellules dendritiques tissulaires sont sous forme dite immature et leur rôle est de maintenir la tolérance périphérique au soi.

Dans le LS, il existe une activation anormale d'un sous type de cellules dendritiques dites plasmacytoïdes qui sont à l'origine d'une production accrue d'IFN-alpha. Cela est due à différents stimuli : co-activation par les complexes immuns contenant de l'ADN des récepteurs Fc gamma IIA et de TLR7 ou TLR9 ; activation de TLR9 par un virus comme l'EBV ; à noter que chez les femmes les CD plasmacytoïdes produisent plus d'IFN alpha que chez les hommes par l'intermédiaire du 17-bêta-oestradiol.

De plus, chez les patients atteints de LS, les monocytes vont acquérir de façon anormale les propriétés de cellules dendritiques activées et matures et donc pouvoir présenter des auto-antigènes aux LT auto réactifs et ainsi les activer. Cette activation anormale des monocytes est en partie due à la sécrétion importante d'IFN-alpha.

Le polynucléaire neutrophile (PNN) pourrait, selon des études récentes, avoir un rôle de tout premier plan dans la physiopathologie des maladies auto immunes comme le lupus mais le phénomène décrit serait également présent dans les vascularites à ANCA par exemple. En effet, le PNN a un phénomène d'apoptose qui lui est propre : la NETose au cours de laquelle il subit une désintégration rapide de sa membrane cellulaire, nucléaire et de sa chromatine aboutissant à la formation de filaments d'ADN couplés au contenu des granules des PNN. Cette structure prend la forme de filets (Neutrophil Extracellular Trap : NET) qui ont un pouvoir bactéricide important. Ce mécanisme intervient donc sous

l'influence de signaux extérieurs en cas d'infection bactérienne. Ces NET sont produits en excès au cours du lupus et sont une source importante d'Ag nucléaires.

Les NET couplés aux peptides antimicrobiens et aux auto Ac anti ADN vont activer également :

- les CD via Fc gamma récepteur II A et TLR 9 avec production d'IFN-alpha
- les LB via le BCR avec production d'anticorps

Des boucles d'amplification existent puisque l'IFN-alpha favorise lui-même la NETose.

#### *Rôle des cellules de l'immunité adaptative (LB et LT)*

Le lupus est caractérisé par une activation polyclonale des lymphocytes B avec une partie de ces LB produisant des anticorps auto-réactifs. Initialement l'activation de ces lymphocytes B est due à la présence en excès d'auto Ag qui sont présentés au LB par la CD. En parallèle, les LB reçoivent des signaux de co-stimulations nécessaires à leur activation et qui sont délivrés notamment par les LT CD4 auxiliaires (interaction CD40/CD40L et CMH type II+peptide/TCR+CD4) ainsi que diverses cytokines : BlyS, IL-4, IL-10, IL-15, IFN alpha, IL-6, IL-17, IL-21 avec également un rôle des TLR 7 et 9 présents à la surface des LB et activés par des séquences d'ADN comportant des séquences CpG hypométhylées (liaison BCR et TLR9 simultanée), des complexes immuns formés par IgG2a anti nucléosome et d'ADN (liaison BCR et TLR9 simultanée), des auto-Ag associés à l'ARN comme Sm ou RNP (activation par liaison simultanée au BCR et TLR7).

Cette activation des LB dans le LS semble facilitée par : une expression plus faible de récepteurs inhibiteurs Fc gamma IIB (seuil d'activation des LB plus bas) et un nombre important de LB naïfs auto-réactifs anti nucléaires ayant échappé aux mécanismes de tolérance centrale et périphérique. Au-delà de la production d'auto-anticorps, le LB a aussi une capacité d'être une cellule présentatrice d'antigène et sécrétrice de cytokines : IL-4,6,10 et TNF-alpha.

Des lymphocytes T auto-réactifs ont un rôle initiateur et de maintien de l'inflammation dans le lupus. Ces LT ont une plus grande facilité à s'activer (via récepteur T et ses voies de transduction du signal) et résister à l'anergie et l'apoptose (du fait de la surexpression de la cyclo-oxygénase-2 et d'une moindre production d'IL-2). Ils ont un profil de transcription de cellules activées avec expression anormale de NFAT, AP1 et Elf-1.

On a vu le rôle des LT CD4 dans la co stimulation des LB et par la sécrétion d'IFN gamma et d'IL-17. Les LT CD8 ont un phénotype de cellule différenciée et activée : elles induisent des lésions tissulaires par action cytotoxique. Il a aussi été retrouvé une diminution du nombre de LT régulateurs dans le lupus pouvant participer à l'initiation de l'auto-immunité.

#### *Rôle des cytokines et chémokines*

Les cytokines ayant montré un rôle clé dans la physiopathologie du lupus sont : l'IFN-alpha et gamma, BlyS, IL-10, et CCL2.

L'IFN-alpha en particulier est surexprimé chez les patients lupiques probablement en lien avec des prédispositions génétiques initialement puis favorisé par la présence de complexes immuns. Il est produit essentiellement par les cellules dendritiques et les PNN. L'IFN alpha active les CD (présentation d'Ag), les LT (activation LT CD8 et orientation réponse LT CD4+ dans un sens Th1) et LB (production d'anticorps). L'IFN-gamma a approximativement le même rôle physiopathologique mais est produit par les LT CD4.

BlyS fait partie de la famille du TNF et a un rôle dans l'activation, la prolifération des LB matures ainsi que leur différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps, par l'intermédiaire de différents récepteurs dont BAFF-R (B-cell activating factor receptor), TACI (transmembrane activator and CAML interactor) et BCMA (B-cell Maturation Antigen).

CCL2 a un rôle dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires dans les atteintes rénales et cérébrales du LS.

IL-10 est une cytokine dont l'action ne semble pas univoque avec à la fois un rôle anti-inflammatoire et inhibitrice sur les LT mais également celui d'activation des LB et de différenciation en plasmocytes.

### 3. Atteintes cliniques inflammatoires (ou de type 1) dans les maladies auto-immunes (exemple du lupus systémique) (12)

Les maladies auto-immunes et le LS en particulier se caractérisent fréquemment par une succession de poussées évolutives dont la fréquence et la sévérité sont très variables selon les patients. Ce sont des pathologies systémiques qui peuvent toucher plusieurs organes et systèmes. Nous prendrons l'exemple du lupus systémique pour illustrer les atteintes cliniques inflammatoires dites type 1.

#### a. Signes généraux

Une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) parfois accompagnée de fièvre peut accompagner une poussée de LS de façon inconstante. Cela est plus fréquent lors de la survenue de sérites ou d'un syndrome d'activation macrophagique. Il faut également toujours rechercher une complication infectieuse en cas de fièvre notamment chez un patient sous corticoïdes ou immunosuppresseurs.

#### b. Atteintes cutanées

Les atteintes dermatologiques du lupus peuvent se différencier en lésions spécifiques et lésions non spécifiques.

Les lésions spécifiques se séparent elle-même en 3 catégories :

- Lupus aigu :
  - Erythème en versperilio : maculo-papuleux en aile de papillon au niveau malaire, finement squameux, à bordure émiettée, respectant le sillon nasogénien.
  - Eruption morbiliforme, papuleuse voire eczématiforme ou bulleuse au niveau des zones photo-exposées (forme diffuse).
  - Lésions buccales érosives (atteinte muqueuse).
- Lupus subaigu : lésions érythémato-squameuses, annulaires, rarement psoriasiformes. Souvent associé à des anticorps anti-SSA (Ro) avec une fréquence moindre des atteintes viscérales graves.
- Lupus chronique :
  - Lupus discoïde : forme cutanée pure le plus souvent avec lésions érythémato-squameuses du visage et du cuir chevelu avec atrophie séquellaire (cicatrices cutanées et alopécie définitive)
  - Lupus tumidus : placards/nodules rouge-violacé à bords nets, œdémateux au niveau du visage et de la partie supérieure du tronc
  - Lupus engelure : touche les doigts, orteils et autres extrémités (nez, oreilles, talons coudes), lésions violacées pouvant s'ulcérer, douloureuses, déclenchées par le froid.
  - Panniculite lupique : nodules, nouures, plaques profondes, infiltrés. La peau est normale en regard mais l'évolution se fait vers une lipoatrophie cicatricielle. Touche les cuisses, les bras, les joues.

Les lésions non spécifiques regroupent : en priorité le syndrome de Raynaud, les lésions en lien avec une vasculopathie thrombosante (SAPL) : livedo, purpura nécrotique, hémorragie en flammèche sous unguéale et les lésions neutrophiliques : dermatose neutrophilique urticarienne/vascularite urticarienne, bulles, pustules.

Diverses autres lésions sont décrites : anéodermie (macule rosée ou blanchâtre circonscrite, d'aspect fripé, avec sensation de herniation à la palpation), alopecie, érythromélgie...

#### **c. Atteintes articulaires, musculaires et osseuses**

Très fréquentes, présentes au diagnostic dans la moitié des cas et dans l'évolution de la maladie dans 80% des cas. Ce sont des arthralgies d'horaires inflammatoires, migratrices voire une authentique polyarthrite touchant les articulations des mains, poignets, cheville, genou mais qui n'est pas destructrice. Des ténosynovites des fléchisseurs des mains sont souvent associées.

L'atteinte musculaire se manifeste essentiellement par des myalgies et une faiblesse musculaire modérée. D'authentiques tableaux de myosite avec déficit moteur, atrophie musculaire et rhabdomyolyse sont rares mais possibles, associés à la présence d'anti-RNP. De plus, la prise de corticoïdes et d'antipaludéens de synthèse peut être responsable de ce type de symptômes musculaires.

Par ailleurs l'ostéoporose est plus fréquente chez les patient(e)s lupiques en lien avec différents facteurs comme l'activité inflammatoire de la maladie, une fréquente carence en vitamine D (évitement solaire, insuffisance rénale chronique) et surtout la corticothérapie.

#### **d. Atteinte rénale**

Importance pronostique majeure dans le lupus du fait de sa fréquence (20 à 50% des patients) et de sa morbidité potentielle. Elle survient le plus fréquemment dans les 5 premières années d'évolution de la maladie. Les patients non-caucasiens sont plus fréquemment touchés.

Les signes cliniques : asthénie majeure, HTA, œdèmes sont tardifs et peu spécifiques. C'est la surveillance rapprochée de la protéinurie au minimum par la bandelette urinaire et de façon plus précise par la mesure du rapport protéinurie/créatinurie (protéinurie/créatinurie sur échantillon d'urine  $\geq 0.5$  g/g ou protéinurie des 24h  $> 0.5$  g/jour) parfois associée à une hématurie qui permet de la diagnostiquer.

L'étude histologique permet de préciser et classer cette atteinte rénale qui prédomine très largement au niveau glomérulaire. Une atteinte rénale vasculaire est possible consistant en un dépôt de complexes immuns sur la paroi des artéioles ; une néphropathie vasculaire vaso-occlusive en lien avec un SAPL est possible ; des lésions de microangiopathie thrombotique sont parfois retrouvées.

L'atteinte tubulaire est également possible, en lien avec des dépôts d'immunoglobulines mais surtout avec la protéinurie résultant des lésions glomérulaires.

Ces lésions glomérulaires prédominantes dans la néphropathie lupique sont dues à un dépôt de complexes immuns (Ig G, A, M et C3, C1q) ainsi qu'à une réaction inflammatoire cellulaire (LT et monocytes).

On distingue 6 classes de glomérulonéphrites lupiques selon la classification ISN/RPS 2003 :

<b>Classe I</b>	Glomérulonéphrite lupique avec <b>atteinte mésangiale minime</b> . Glomérule normal en microscopie optique avec dépôts mésangiaux en IF
<b>Classe II</b>	Glomérulonéphrite lupique <b>mésangiale proliférative</b> . Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF.
<b>Classe III</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique focale</b> (touchant moins de 50% des glomérules).
<b>Classe IV</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique diffuse</b> (touchant plus de 50% des glomérules). Prolifération endocapillaire ± extracapillaire avec dépôts sous endothéliaux, <b>active</b> (A) et/ou <b>inactive</b> (C), avec ou sans altérations mésangiales, <b>Segmentaire</b> (S) si la majorité des glomérules sont touchés sur moins de 50% de leur surface, Ou <b>Globale</b> (G) si la majorité des glomérules sont touchés
<b>Classe V</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse</b> : dépôts sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires, devant toucher plus de 50% de la surface glomérulaire dans plus de 50% des glomérules en microscopie optique
<b>Classe VI</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée</b> : plus de 90% des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle.

#### e. Atteintes neuro-psychiatriques

Elles sont très polymorphes et le « comité ad hoc du Collège Américain de Rhumatologie (ACR) pour la nomenclature du lupus neuro-psychiatrique » retient 9 atteintes du SNC, 3 manifestations psychiatriques et 7 atteintes du SNP (cf. tableau ci-dessous)

Système nerveux central		Système nerveux périphérique	
1.	Méningite aseptique	1.	Syndrome de Guillain-Barré
2.	Atteinte cérébrovasculaire	2.	Syndrome dysautonomique
3.	Syndrome démyélinisant	3.	Mononeuropathie
4.	Céphalées	4.	Myasthénie
5.	Convulsions	5.	Atteinte des nerfs crâniens
6.	État confusionnel aigu	6.	Plexopathie
7.	Myélite transverse	7.	Polyneuropathie
8.	Mouvements anormaux		
9.	Dysfonctions cognitives		
10.	Troubles de l'humeur		
11.	Troubles anxieux		
12.	Psychose		

#### f. Atteinte cardiaque et vasculaire

L'atteinte cardiaque peut se manifester au niveau des 3 tuniques du cœur : péricardite, myocardite et endocardite aseptique de Libman-Sacks (épaississement valvulaire mitrale ou aortique).

L'insuffisance coronarienne peut s'associer à la présence d'antiphospholipides (APL) ou consécutive à une athérosclérose accélérée du fait de l'inflammation et chronique et de la prise de corticoïdes.

Concernant l'atteinte vasculaire : à côté des atteintes avec manifestation cutanée déjà mentionnées (Raynaud, purpura vasculaire), on trouve l'hypertension artérielle pouvant compliquer une atteinte

rénale et/ou la corticothérapie. Les thromboses veineuses, artérielles ou microvasculaires sont clairement associées à la présence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL).

Critères cliniques :	
<b>1. Thrombose vasculaire</b>	Au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous-jacente) ;
<b>2. Morbidité obstétricale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicée, à ou après 10 semaines d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique,</li> <li>b. Survenue d'au moins une naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire,</li> <li>c. Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.</li> </ul>
Critères biologiques :	
<b>1. Anticoagulant circulatoire lupique présent</b>	à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis ;
<b>2. Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM)</b>	présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40UGPL ou MPL, ou > 99e percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée ;
<b>3. Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM)</b>	présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

**Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents. Le critère biologique doit être présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'évènement clinique.**

*Critères internationaux de classification du syndrome des anticorps antiphospholipides*

#### **g. Atteinte respiratoire**

Elle peut toucher tout le système respiratoire : voies aériennes, parenchyme, circulation vasculaire pulmonaire, plèvre, muscles respiratoires.

L'atteinte pleurale peut se manifester par une douleur thoracique, de la toux, une dyspnée, de la fièvre. Il peut s'agir d'un épanchement pleural dans 25% des cas (exsudatif et lymphocytaire) ou d'une pleurésie dite sèche.



L'hypertension pulmonaire survient avec une prévalence estimée entre 0,5 et 17,5%. Dans la moitié des cas il s'agit d'une HTAP pré capillaire et dans l'autre moitié des cas d'une HTP post capillaire

L'atteinte pulmonaire parenchymateuse peut prendre plusieurs formes clinico-pathologiques avec une traduction clinique inconstante le plus souvent avec toux, dyspnée et parfois hémoptysie :

- Pneumopathie interstitielle diffuse chronique : sous forme de pneumopathie interstitielle non spécifique ou pneumopathie interstitielle lymphoïde qui est le plus souvent non sévère.
- Pneumopathie organisée qui doit faire éliminer un diagnostic différentiel infectieux.
- Hémorragie intra-alvéolaire : tableau brutal de dyspnée, fièvre, toux, hémoptysie, crépitations diffus, hypoxémie. Rare mais grave.

Cette atteinte parenchymateuse doit dans tous les cas faire évoquer et éliminer une cause infectieuse, d'autant plus chez un patient immunodéprimé, ou médicamenteuse.

Le syndrome des poumons rétractés est classique du LS bien que rare et se manifeste par une dyspnée, une réduction des volumes pulmonaires, et l'aplatissement ou l'ascension d'une ou des deux coupoles diaphragmatiques.

L'atteinte diaphragmatique est fréquemment bilatérale. Les signes cliniques sont une dyspnée d'aggravation progressive avec orthopnée parfois associée à des douleurs pleurales.

#### **h. Les atteintes hématologiques**

Elles se caractérisent essentiellement par des cytopénies qui peuvent toucher toutes les lignées avec des mécanismes variables mais faisant intervenir le plus souvent des auto-anticorps.

- Neutropénie rarement à l'origine de complication infectieuse même profonde.
- Thrombopénie auto-immune : rarement profonde (<50 G/L dans 5% des cas) et rarement à l'origine de complications hémorragiques.
- Anémie hémolytique auto-immune : rare, concerne moins de 2% des patients lupiques.
- Une anémie dans le cadre d'une érythroblastopénie auto-immune peut également survenir.

D'autres atteintes hématologiques peuvent également survenir tels que : lymphohistiocytose hémophagocytaire avec une altération de l'état général fébrile, une organomégalie, des cytopénies et parfois une atteinte hépatique, cardiaque voire une défaillance multiviscérale.

Une microangiopathie thrombotique type purpura thrombotique thrombocytopénique peut également survenir avec en premier lieu une thrombopénie et une anémie hémolytique accompagnée de signes neurologiques voire là encore d'une défaillance multiviscérale.

#### **i. Atteintes hépato-gastro-entérologiques**

Les atteintes spécifiques de la maladie sont bien moins fréquentes que les effets secondaires des traitements et d'autres causes variées.

Ces atteintes spécifiques regroupent : l'hépatite lupique, l'ascite dans le cadre des sérites, la panniculite mésentérique lupique, l'atteinte du tube digestif de type pseudo-obstruction intestinale chronique, la thrombose de différents vaisseaux digestifs dans le cadre d'un SAPL (Budd-Chiari).

#### **j. Atteinte ophtalmologiques et ORL**

Les atteintes ophtalmologiques sont diverses : neuropathie optique, sclérite et épisclérite, rétinite dysorique, thrombose des vaisseaux rétiniens. On doit aussi noter les complications rétiniennes de l'hydroxychloroquine. L'atteinte ORL la plus typique est la chondrite auriculaire.

### **k. Paramètres biologiques**

Ces atteintes cliniques inflammatoires s'associent à des anomalies biologiques qui peuvent découler des atteintes d'organes citées ci-dessus (cytopénie, insuffisance rénale, élévation de la VS due à une hypergammaglobulinémie polyclonale etc.) et à des signes biologiques un peu plus spécifiques.

La présence d'anticorps anti-nucléaire est le test de dépistage dans le lupus systémique du fait d'une très forte sensibilité. En précisant sa spécificité on retrouve :

- Ac anti ADN double brin : sensibilité plus faible (entre 50 et 70%), spécificité importante.
- Ac anti Ag solubles : anti Sm (spécificité élevée), anti SSA, anti SSB, anti RNP
- Ac anti histone

On peut également retrouver d'autres auto-anticorps comme des antiphospholipides (APL) : anti-coagulant circulant de type lupique, anti B2GP1, anti-cardiolipine.

Enfin, on retrouve fréquemment une hypocomplémentémie.

### **l. Prise en charge thérapeutique**

Elle repose sur un axe non pharmacologique avec surtout des règles hygiéno-diététiques comme la protection solaire, l'éviction du tabac, mise à jour des vaccinations entre autres et sur un axe pharmacologique. Le traitement de fond repose en priorité sur l'hydroxychloroquine (HCQ). L'atteinte cutanée se traite en général par des dermocorticoïdes. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont un traitement symptomatique des douleurs articulaires. Une corticothérapie est indiquée dans le cadre de poussées viscérales ou pour une atteinte cutané-articulaire non calmée par les autres traitements.

En cas d'atteinte plus sévère ou résistante des traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés comme le méthotrexate (atteinte cutanée, articulaire), cyclophosphamide, mycophenolate mofetil et azathioprine (atteinte rénale ou neurologique sévère).

Une seule thérapie ciblée a obtenu l'AMM dans le lupus systémique : le belimumab (anti BAFF), utilisé en 2<sup>e</sup> ligne dans le cadre d'une maladie active malgré les traitements habituels, avec présence d'auto-anticorps ou en adjonction au traitement immunosuppresseurs dans le cadre d'une atteinte rénale. L'anifrolumab est depuis récemment disponible en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dans le cadre d'un lupus systémique résistant à un traitement optimal avec les biothérapies usuelles (3<sup>e</sup> ligne).

Le Rituximab est parfois utilisé dans les cas réfractaires au traitement mais les essais randomisés n'ont pas réussi à montrer une efficacité significative. (13,14)

Nous allons voir à présent qu'à côté de ces atteintes inflammatoires, les patients atteints de lupus systémique et plus généralement de maladies auto-immunes présentent différents symptômes classiquement qualifiés de « fonctionnels ». Les plus importants et fréquemment rapportés étant la fatigue, la douleur chronique, la dépression/anxiété et plus globalement l'altération de la qualité de vie (QDV). Des chercheurs américains de la Duke University ont récemment proposé de catégoriser les signes cliniques de patients lupiques entre ceux clairement liés à l'activité immunologique de la maladie d'une part (dits symptômes type 1) et les autres (fatigue, douleur chronique, dépression/anxiété, qualité de vie) dits symptômes type 2. Nous reviendrons sur les implications de cette catégorisation et nous adopterons cette « nomenclature » pour la suite du propos.

## 4. impact majeur des symptômes type 2 dans les maladies auto-immunes

### A. Définitions fatigue, dépression, douleur, qualité de vie

- La **fatigue** est un phénomène complexe et protéiforme et il n'existe actuellement pas de consensus clair sur sa définition.

Une enquête d'IPSOS (en partenariat avec le journal Le Monde, le CEVIPOF et la fondation Jean Jaurès) de novembre 2021, dans le contexte de pandémie de COVID19, a montré que parmi les sentiments dominants des Français, la « fatigue » arrive en tout premier avec « l'incertitude ». Ce terme peut toucher à des domaines aussi variés que la sociologie, l'anthropologie, l'histoire, la philosophie. Depuis la « fatigue d'être soi » d'Alain Ehrenberg qui dépeint le portait d'un individu contemporain, qui, fatigué d'essayer « d'être soi », éreinté d'échouer à devenir l'être singulier et performant qui sommeillerait en lui, sombrait dans la dépression, à la fatigue du labeur ouvrier ou paysan qui tend à être remplacé par une fatigue mentale et psychologique avec la tertiarisation de l'économie. Puis cette notion de fatigue va s'émanciper du monde du travail et s'appliquer à d'autres sphères de la société : fatigue sociétale (fatigue démocratique, fatigue éthique). (15)

Dans un texte pour la fondation Jean Jaurès en 2021 (16), Serge Hefez (psychiatre) souligne que *« jusqu'à il n'y a pas si longtemps, parler de fatigue était signe de faiblesse, d'échec personnel dans une société obsédée par le culte de la performance et la réalisation de soi. Aujourd'hui, et l'avènement de l'épidémie l'a fortement soulignée, l'acceptation de la vulnérabilité ou de la fragilité provoquée par les situations subies s'accorde à l'expression légitime de nos besoins, besoin de sommeil, de repos, de liberté, de sens. Exprimer la fatigue, s'en plaindre, la nommer, en rechercher les causes et les mécanismes, accompagne la revendication d'une prise en compte, par la société, de formes de souffrance et d'oppression jusqu'alors ignorées ou méprisées. Et de fait, ce discours contemporain sur la fatigue dévoile l'inadéquation ressentie de manière de plus en plus vive entre les systèmes économiques et sociaux au sein desquels nous vivons et travaillons et nos besoins et aspirations d'êtres humains. »*

De façon pragmatique et pour se limiter à un cadre médical, la fatigue peut être communément et simplement définie comme un état d'épuisement, de lassitude prolongée avec incapacité d'effectuer ses activités de la vie quotidienne avec la capacité attendue.

Tout le monde a déjà expérimenté un état de fatigue mais des études qualitatives ont montré une différence entre la fatigue dite usuelle ou non pathologique et la fatigue associée aux maladies chroniques (17).

Les caractéristiques particulières de la fatigue dans les maladies chroniques résident dans son apparition sans circonstances particulières, l'absence d'amélioration par le repos, de grandes variations dans sa sévérité avec parfois une fatigue très profonde, son caractère imprédictible. (18)

En pratique médicale, le concept de fatigue regroupe de façon simplifiée deux entités : la fatigue physique et la fatigue psychique (ou mentale).

La fatigue physique implique un état d'épuisement axé sur le système musculo-squelettique avec intolérance à l'effort.

La fatigue mentale implique une altération de la capacité de concentration, d'apprentissage, d'attention et des troubles de la mémoire à court terme

- La définition de la **dépression** est plus consensuelle dans la pratique médicale car reposant sur des critères précis pour définir un « épisode dépressif majeur ».

## Critères DSM-IV épisode dépressif majeur

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Les symptômes présents dans ces critères peuvent s'associer dans des syndromes dépressifs et des troubles de l'humeur plus légers ne respectant pas l'entièreté des critères d'épisode dépressif majeur.

- ***l'anxiété*** est défini par une sensation d'attente avec appréhension associé le plus souvent à d'autres symptômes : agitation, fatigabilité, irritabilité, difficultés de concentrations, tension musculaire, troubles du sommeil. (19)
- ***la douleur*** se définit selon l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), comme "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes de cette lésion ». Elle peut être considérée comme un symptôme d'un processus pathologique et représenter un mécanisme protecteur en permettant d'identifier un dommage corporel. Concernant la douleur chronique que nous étudierons dans les maladies auto-immunes, celle-ci désigne une douleur corporelle diffuse de type musculo-articulaire (myalgie, arthralgie, rachialgie) ou tendineuse ou avec caractéristiques neuropathiques sans lien avec un processus inflammatoire ou mécanisme pathologique clairement identifié.
- ***La qualité de vie (QDV)*** est définie par l'OMS en 1993 comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il

vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relations aux éléments essentiels de son environnement ».

L'Académie de Médecine restreint le champ en définissant la qualité de vie appliquée à la santé comme ne prenant pas en compte toutes les dimensions de la qualité de vie, mais seulement celles qui peuvent être modifiées par la maladie ou par son traitement. Elle peut être estimée par des scores généraux ou spécifiques d'une maladie ou d'un ensemble de maladies.

### B. Prévalence importante des symptômes type 2 dans les MAI

Une enquête de l'American Autoimmune Related Disease Association sous forme d'auto-questionnaires sur 7838 patients atteints de MAI mettait en évidence que 98% d'entre eux souffraient de fatigue et que cela représentait chez plus de 60% d'entre eux le symptôme le plus invalidant de leur maladie. (20)

La fréquence et l'intensité de cette fatigue semblent importantes comme le montre également une étude internationale portant sur 6120 patients atteints de MAI variées (30 maladies représentées) et retrouvant (au moyen d'auto-questionnaires en ligne) que 50% des patients atteints de maladie auto-immune présentaient une fatigue sévère. (21)

Plus précisément, 67% des patients suivis pour un syndrome de Sjögren (22), 79% des patients ayant un lupus systémique (23) et 70% des patients avec une polyarthrite rhumatoïde (24) présentent une fatigue chronique sévère et invalidante. Dans la sclérodémie systémique les taux de prévalence de la fatigue sont compris selon les séries entre 75 et 89% et celle de la fatigue sévère autour de 50%. (25)

La fatigue est considérée comme le symptôme le plus difficile à gérer chez les patients atteints de maladie inflammatoire rhumatismale. Il s'agit de leur principal besoin insatisfait ainsi que la plus importante charge pour l'économie de la santé. (17)

Elle est un des principaux facteurs altérant la qualité de vie en lien avec la santé et a une influence considérable sur l'activité professionnelle (perte d'emploi, invalidité) et sur les loisirs notamment. (17)

Concernant la dépression dans le LS, une revue de la littérature portant sur 17 études retrouvait une prévalence de symptômes dépressifs dans 17 à 75% des patients lupiques. De façon plus fine, un diagnostic d'épisode dépressif majeur était présent chez 20 à 47% des patients lupiques. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient : la fatigue (85-90% des cas), une irritabilité (76%), des troubles du sommeil (70%), une humeur triste était retrouvée dans 29 à 77% des cas. A noter que dans les études ayant mesuré ce paramètre, le taux d'idéation suicidaire allait de 10 à 34% ce qui est bien supérieur à la population générale. (26)

Dans la PR, 41 à 66% des patients feront un épisode dépressif caractérisé au cours de leur vie et 70% souffriront de troubles anxieux (27). Concernant la SSc, une revue de la littérature a fait état de taux de prévalence de dépression entre 40 et 60% (28). Dans le SSp, on retrouve une prévalence de dépression de 38%. (29).

La prévalence de la douleur localisée ou diffuse (notamment articulaire ou musculaire mais aussi céphalée, douleurs en lien avec atteinte cardiaque, pulmonaire etc) est majeure dans les maladies auto-immunes notamment rhumatismales. Dans la SSc il est fait état de 60-80% des patients présentant des douleurs chroniques (30). Des douleurs diffuses sont rapportés chez 70-90% des patients suivis pour SSp et 65-80% des patients avec LS (31). 32% des patients suivis pour LS qualifient leurs douleurs musculaires ou articulaires comme le symptôme le plus invalidant de leur maladie. 50% des consultations de patients lupiques ont pour symptôme premier une douleur. (32)

Dans la PR, la douleur est un symptôme encore plus primordial car c'est une des principales manifestations de la maladie sous forme de douleurs articulaires. 90% des patients suivis pour PR considère la douleur comme le symptôme à prendre en charge en priorité (33). De plus, 82% des patients

ayant une PR avec une maladie considérée comme contrôlée continue d'expérimenter des douleurs modérées à sévère. (34)

Ces symptômes (fatigue, dépression/anxiété, douleur) ont bien entendu un impact important sur la qualité de vie (QDV) des patients atteints de maladie auto-immune. Une revue de la littérature concernant la QDV en lien avec la santé chez des patients lupiques a montré que celle-ci était significativement plus faible que des sujets sains. Cette altération portait tant sur les composantes physiques que psychologiques et de santé mentale des scores de QDV. (35)

De même dans la PR, une méta-analyse a montré des scores de qualité de vie plus faibles chez les patients atteints de PR en comparaison de sujets sains mais également de sujets atteints de maladie chronique comme le diabète type 2, l'HTA ou une cardiopathie ischémique. (36)

Des altérations significatives de la qualité de vie ont également été retrouvées chez les patients atteints de syndrome de Sjögren (37) ou de sclérodémie systémique (38).

Les facteurs les plus souvent associés à la qualité de vie étaient : l'âge élevé, la présence d'une fatigue sévère, d'une comorbidité neurologique ou psychiatrique, un niveau d'éducation ou socio-économique plus faible. (39)

Il a également été montré que de tels symptômes (fatigue, dépression, douleurs) sont associés à l'absentéisme professionnel et à une altération de l'activité en général au travail avec des conséquences socio-économiques importantes. (27)

### C. Discordance médecin-patient

Plusieurs études font état d'une discordance importante entre le patient et le praticien dans l'évaluation de l'activité de la maladie et dans l'ordre de priorité des préoccupations en lien avec la maladie (40). Alarcon et al. (41) retrouvaient une divergence de 58% entre le patient et le praticien dans l'évaluation de l'activité de la maladie mesurée au moyen du score « Systemic Lupus Activity Measure » (SLAM) et d'Echelles Visuelles analogiques (EVA).

Golder et al. (42) ont montré que sur les 10 paramètres préoccupant le plus les patients, seulement 2 étaient communs avec ceux intéressant le plus les praticiens. Les 5 premières préoccupations des patients dont 4 concernaient la fatigue et la douleur n'entraient pas dans le top 10 des préoccupations des praticiens et seulement 42 à 47% des praticiens assuraient évaluer régulièrement ces 2 symptômes. Les facteurs de discordance les plus fréquemment retrouvés sont justement ces symptômes de type 2 : fatigue, douleur, qualité de vie. (42-44)

Cette discordance peut altérer la relation de confiance médecin-malade et donc l'observance et la compliance thérapeutique des patients. (45-47)

Cette discordance médecin-patient et cette moins bonne reconnaissance et prise en charge des symptômes fonctionnels pourrait résulter de la difficulté pour les praticiens à établir un lien entre de tels symptômes et la maladie auto-immune sous-jacente (48). Nous verrons dans la prochaine partie les mécanismes et hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer ces liens entre fatigue, dépression, douleurs et l'inflammation, l'auto-immunité.

## 5. Hypothèses physiopathologiques des symptômes type 2

Nous verrons que l'étiopathogénie de la fatigue et des autres symptômes fonctionnels (anxiété/dépression, douleur) est complexe et non univoque avec une partie de ces symptômes pouvant s'expliquer par des mécanismes immunologiques et inflammatoires mais également une grande partie en lien avec de tout autres facteurs (psychologiques, sociaux etc).



## A. Fatigue

Nous allons faire l'état des lieux des mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer la fatigue dans les maladies auto-immunes. Ces mécanismes touchent à des domaines aussi variés que la biologie (immunologie, neuroimmunologie), la physiologie et la psychosociologie.

### a. Mécanismes biologiques et physiologiques

Ces mécanismes font intervenir des voies immunologiques avec notamment des médiateurs cytokiniques pro-inflammatoires, des signaux de stress oxydatif et nitrosatif, des dysfonctions mitochondriales et également des anomalies de la neurotransmission glutamatergique et dopaminergique.

#### - Mécanismes inflammatoires et immunologiques : (49)

Il est bien établi que l'activation périphérique du système immunitaire, l'inflammation qui en résulte et qui se traduit par la production de cytokines inflammatoires, est à l'origine d'une fatigue invalidante. Ce sont les mécanismes mis en jeu lors par exemple d'une infection bactérienne ou virale qui entraînent une fatigue aiguë rapidement résolutive. La physiopathologie des maladies auto-immunes fait également intervenir des voies immunologiques et inflammatoires similaires.

L'activation des Pattern Recognition Receptor (notamment les Toll Like Receptors) par des PAMP (pathogen associated molecular pattern) ou des DAMP (danger associated molecular pattern) entraîne la production du facteur nucléaire NFκB qui favorise la production de nombreuses cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alpha, IFN) via l'activation du gène MYD88.

Dans le cadre d'une infection par un agent microbien, ces cytokines permettent sa résolution notamment par le recrutement et l'activation de cellules de l'immunité innée et adaptative et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Dans le cadre des maladies auto-immunes, elles favorisent un état pro-inflammatoire qui active les cellules de l'immunité innée et adaptative et conduit aux lésions d'organes.

Ces cytokines pro-inflammatoires franchissent la barrière hémato-encéphalique (BHE) ou sont transportées via des récepteurs sur les cellules endothéliales pour atteindre le système nerveux central (SNC). Elles sont responsables de ce que les anglo-saxons appellent le « cytokine induced sickness behavior » caractérisé par : fatigue, anorexie, amaigrissement, anhédonie. Elles activent les cellules microgliales et les astrocytes provoquant la synthèse de nouvelles cytokines inflammatoires et d'autres molécules neurotoxiques entraînant une neuro-inflammation. Ces cytokines agissent aussi sur l'hypothalamus avec comme conséquence une atténuation de l'état d'éveil et d'autres manifestations telle que la fièvre. Elles ont également la capacité de détourner la consommation d'énergie des systèmes locomoteurs et neurocognitifs vers la lutte contre l'agent infectieux ou un autre signal de danger. Cette énergie conservée permet de maintenir la fièvre qui favorise l'action des cellules immunitaires et inhibe la réplication virale.

Une autre preuve de la responsabilité des cytokines inflammatoires dans la survenue de la fatigue repose sur l'utilisation thérapeutique de l'IFN-alpha. Cette cytokine a notamment une action antivirale et est utilisée dans le traitement des hépatites virales par exemple. Un de ces principaux effets secondaire est la survenue d'une fatigue sévère peu de temps après l'administration du traitement. On a vu que l'IFN était fortement impliqué dans la physiopathologie du lupus systémique. Des niveaux élevés d'IFN ont été retrouvés dans le LCR de patients lupiques signant un état de neuro-inflammation. Les cytokines inflammatoires augmentent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et notamment l'IFN-alpha via la synthèse de MCP-1. Cela favorise la translocation des cellules immunitaires dans le SNC notamment les monocytes. Au niveau du SNC, l'IFN-alpha génère une production par les cellules microgliales et les astrocytes d'IL-1, d'anions superoxyde et de radicaux libres engendrant un stress oxydatif ce qui amplifie la neuro-inflammation.

A côté de ces cytokines pro-inflammatoires dont le lien avec un état de fatigue est bien établi (notamment dans un contexte infectieux), des associations entre fatigue chronique et taux élevés de cytokines anti-inflammatoires ont également été rapportés. Dans une étude sur des patients à haut risque cardiovasculaire, des taux élevés d'IL-10 étaient associés à une fatigue sévère (50). Une étude longitudinale chez des patients souffrant de syndrome de fatigue chronique a retrouvé des taux d'IL-10 élevés et une diminution du ratio IFN- $\gamma$ /IL-10. De façon similaire pour le TGF- $\beta$ , une autre cytokine anti-inflammatoire, plusieurs études ont retrouvé une augmentation des taux chez les patients souffrant de fatigue chronique. (51)

Une fatigue chronique pourrait donc résulter entre autres facteurs d'une balance immunologique où un excès de cytokine inflammatoire à la phase aiguë mais également un excès de cytokines anti-inflammatoires après la phase résolutive (c'est à dire à la phase chronique) pourraient intervenir dans sa survenue et sa pérennisation.

#### - **rôle du stress oxydatif et nitrosatif dans la fatigue sévère :**

Pour produire de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP), la mitochondrie utilise de l'oxygène qui, en condition aérobie, est réduit en eau (H<sub>2</sub>O) à hauteur de 90% sans formation de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). 10% de l'oxygène va dériver en ROS : O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et HO<sup>-</sup>. Il existe des systèmes anti-oxydants qui vont tamponner la production de ces ROS (catalases, glutathion peroxydase ainsi que les vitamines E et C).

Lorsque ces systèmes de compensation sont dépassés, on parle de stress oxydatif (52,53) et nitrosatif lors d'une production de NO trop importante entraînant la production de dérivés réactifs de l'azote sous forme oxydée (RNS) : peroxydite et trioxide diazoté (54). Les radicaux libres de l'oxygène et de l'azote peuvent causer de sévères dommages au niveau des lipides cellulaires constituant notamment les membranes, des protéines et de l'ADN avec comme conséquence au niveau cérébral une perte neuronale par apoptose ou nécrose. Dans les maladies auto-immunes, le taux de stress oxydatif est corrélé à l'activité de la maladie.

Le stress oxydatif est-il une cause ou une conséquence de l'inflammation ?

Il a été montré que les cytokines inflammatoires notamment le TNF- $\alpha$  avaient la propriété d'augmenter la génération de ROS et RNS (55). De même, une boucle de rétroaction fait que la présence d'un stress oxydatif élevé favorise une inflammation chronique.

Au niveau musculaire : il est établi que l'effort physique, la contraction musculaire génèrent des ROS et des RNS. Ce stress oxydatif participe au développement de la fatigue musculaire. En effet, en ajoutant de manière expérimentale un antioxydant comme la N-acétyl-cystéine pour rééquilibrer la balance redox, on peut atténuer fortement la fatigue musculaire.

L'action du stress oxydatif au niveau musculaire passerait par une dérégulation du réticulum sarcoplasmique, des canaux calciques, diminution de l'utilisation d'oxygène par la mitochondrie, diminution de l'activité de la cytochrome c oxydase. (49)

#### - **Inflammation, dysfonction cérébrale et fatigue**

Une revue systématique de la littérature concernant l'imagerie par IRM dans la fatigue des maladies chroniques a montré que les régions cérébrales les plus fréquemment impliquées chez les sujets souffrant de fatigue étaient : les lobes frontaux et pariétaux, le système limbique et les ganglions de la base. Cependant, les aires impliquées étaient très hétérogènes non seulement entre les différentes maladies mais également au sein d'une maladie donnée. (56)

D'autres aires cérébrales ont été incriminées dans le développement de la fatigue notamment cortex insulaire, le gyrus cingulaire antérieur et postérieur et le striatum.



Des études de neuro imagerie par TEP-scanner ont montré que des sujets sains réalisant une tâche fatigante avait une augmentation de l'activité de leur cortex orbitofrontal médiale corrélée à l'augmentation de la fatigue. De même, suite à l'administration d'IFN alpha, les imageries par TEP révélaient une augmentation du métabolisme du glucose dans les ganglions de la base (putamen, nucleus acumbens) qui était corrélée aux niveaux de fatigue des patients. (49)

- **anomalies de la neurotransmission glutamatergique et dopaminergique :** (49)

Le *glutamate* est un neuro transmetteur essentiel du SNC (70% des échanges interneuronaux). Il intervient entre autre dans les circuits de la mémoire à court et long terme. Pour assurer une neurotransmission efficace, le taux de glutamate extra cellulaire doit être maintenu dans des limites étroites. Ce taux est géré par des transporteurs sodium dépendant ou des cotransporteurs (glutamate-aspartate) au niveau des astrocytes. Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha, IL-1 et IL-6 détériorent la capacité d'absorption du glutamate par les astrocytes. L'augmentation du glutamate extracellulaire, perturbant la neurotransmission, semble être une explication physiopathologique de la fatigue mentale, des difficultés de mémorisation.

D'autres mécanismes sont aussi à l'origine d'une augmentation du glutamate extra cellulaire. L'état de neuro-inflammation augmente la perméabilité de la BHE permettant une entrée du glutamate depuis la circulation systémique.

D'autre part, des catabolites du tryptophane comme l'acide quinolinique et la kynurenine sont mis en cause dans le dérèglement de la régulation du glutamate extracellulaire. En effet, les cytokines pro-inflammatoires IFN, IL-1, IL-6 et TNF-alpha activent l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO) notamment via la voie NF-KB et p38 MAPK au niveau des cellules microgliales. L'IDO catalyse la rupture du tryptophane en ses catabolites notamment l'acide quinolinique qui a la propriété de générer un stress oxydatif et également d'activer le récepteur NMDA entraînant un relargage de glutamate. Des niveaux élevés de catabolites du tryptophane ont été retrouvé dans le LCR de patients traités par IFN. Des niveaux élevés d'acide quinolinique participeraient selon plusieurs auteurs à la dégénérescence neuronale dans les maladies d'Alzheimer, de Huntington. De même et par conséquent, de nombreuses preuves s'accumulent en faveur de la responsabilité de taux élevés de glutamate dans la neurodégénérescence impliquée dans plusieurs pathologies : maladie d'Alzheimer, Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, sclérose en plaques (SEP), dépression. (49)

La *dopamine* est un neurotransmetteur impliqué dans les circuits neuronaux de différentes fonctions comme l'humeur, la motivation, le contrôle moteur, l'attention, le plaisir, la cognition et la mémoire.

Les cytokines pro-inflammatoires perturbent le fonctionnement dopaminergique au niveau des ganglions de la base : diminution de la formation de dopamine par oxydation et inactivation d'une enzyme clé : la tetrahydrobiopterine dans un milieu de stress oxydatif ; diminution du relargage des vésicules contenant la dopamine par inhibition de leur récepteur VMAT-2.

La diminution de la neurotransmission dopaminergique est un des mécanismes probables de la fatigue invalidante chez les patients souffrant de dépression ou dans la maladie de Parkinson. (49)

- **dysfonctions mitochondriales :** (57,49)

La mitochondrie est l'organite responsable de synthèse d'ATP qui est la source d'énergie de la cellule. Les maladies mitochondriales sont des maladies génétiques dues à des mutations de l'ADN mitochondrial ou nucléaire et responsable d'un défaut de synthèse d'ATP. Ces maladies sont notamment caractérisées par des états de fatigue physique/musculaire et centrale.

Le stress oxydatif et nitrosatif ainsi que les cytokines pro-inflammatoires sont responsables d'une dysfonction mitochondriale acquise (déficit en co-enzyme Q10, effet sur gène PGC-1 alpha). En effet les ROS et RNS entraînent des dommages sur les enzymes du complexe I et IV de la chaîne respiratoire

mitochondriale ce qui non seulement altère la production d'ATP mais entraîne également la production de ROS et RNS qui aggrave encore le phénomène.

#### *Déficit en co-enzyme Q10 :*

Des taux anormalement bas de co-enzyme Q10 associés à des niveaux élevés de stress oxydatif ont été détectés chez des patients souffrant du syndrome de fatigue chronique (SFC). Le niveau de déficit en co-enzyme Q10 semble corrélé à l'intensité de la fatigue, des douleurs et de la dysfonction cognitive. Des essais de traitement par co-enzyme Q10 ont montré une amélioration des marqueurs de stress oxydatif, de la fonction mitochondriale et sur le plan clinique une amélioration de la fatigue et des douleurs chez des patients atteints de fibromyalgie.

A de plus fortes doses, des effets bénéfiques ont été retrouvés sur la fatigue musculaire.

#### *Effet sur le gène PGC-1 alpha :*

La famille de gène PGC-1 alpha code pour des facteurs de transcription qui organisent la régulation du métabolisme énergétique notamment le cycle de KREBS, l'oxydation des acides gras et la phosphorylation oxydative. Des anomalies d'expression de ce facteur sont impliquées dans la dysfonction mitochondriale, les processus neurodégénératifs et semble participer à la physiopathologie de la maladie de Parkinson ou de la SEP.

De même, ce facteur a un rôle dans la régulation de l'action musculaire et de l'adaptation à l'effort en favorisant la mise en action des fibres musculaire de type 1 utilisant la filière aérobie : énergie produite par la respiration mitochondriale à partir du glucose ou des lipides plutôt que les fibres de type 2 utilisant la glycolyse anaérobie. De ce fait, une sous expression de PGC-1 alpha entrainerait une accumulation de lactates au niveau musculaire et favoriserait le développement d'une fatigue musculaire à un niveau d'effort plus faible qu'attendu.

Des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha entraînent une sous expression de PGC-1 alpha pouvant favoriser des troubles neurocognitifs et une fatigue musculaire telle que décrite ci-dessus. De plus, cette sous expression altérant la phosphorylation oxydative au niveau mitochondrial, il y a une forte production de radicaux libres de l'oxygène induisant un stress oxydatif.

#### **- Dysfonction musculaire : (49)**

La fatigue musculaire est un des principaux symptômes dans les maladies auto-immunes comme le SSp, LS et PR mais également dans des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la SEP. Elle pourrait se définir comme une réduction de la capacité contractile volontaire maximale suite à un effort. Elle résulterait de plusieurs facteurs incluant des modifications au niveau du muscle lui-même (capacité oxydative, dysfonction mitochondriale) mais également au niveau du SNC et SNP avec contrôle inadéquat par le neurone moteur.

Au niveau musculaire, il existe un effet délétère des dérivés réactifs de l'oxygène sur la pompe Na/K musculaire qui est essentielle pour préserver l'excitabilité de la membrane des cellules musculaires et donc pour prolonger l'effort, diminuer la fatigue musculaire. En condition physiologique de contraction musculaire, il y a production de ROS qui participent à générer de la fatigue notamment par la réduction de l'action de la pompe Na/K.

Des dysfonctions de cette pompe Na/K ont été retrouvées chez des patients souffrant de SFC ou de dépression/trouble bipolaire.

Il a été montré que l'adjonction d'antioxydant comme la N-acétyl-cystéine diminuait le stress oxydatif et améliorerait la fonction de la pompe Na/K.

Le stress oxydatif perturbe la fonction mitochondriale au niveau musculaire. Les ROS sont produits lors de l'exercice physique entre autre par le métabolisme de l'acide arachidonique, par la phospholipase A2 et par l'activité de la chaîne mitochondriale de transport d'électrons. Ils vont aussi altérer plusieurs autres composants musculaires et par conséquent la performance musculaire : peroxydation des lipides, oxydation de l'ADN nucléaire et mitochondriale, de protéines essentielles comme les canaux calciques, troponine et tropomyosine, actine, myosine.

De façon plus marginale, des niveaux de Heat shock protein (HSP 70 et 27) plus faibles ont été observés chez les patients souffrant de fatigue chronique. Ces HSP ont un rôle protecteur vis-à-vis du stress oxydatif et des mécanismes pro-inflammatoires : correction de la conformation spatiale des protéines, prévention de l'accumulation anormale de protéines et protégeraient donc au niveau musculaire, les lipides, protéines et l'ADN des effets du stress oxydatif.

- **Dysfonctions neuro-endocrines :**

Le système neuroendocrine participe à de multiples fonctions physiologiques incluant le métabolisme énergétique, la réponse au stress. Un dysfonctionnement peut donc être à l'origine d'une fatigue pathologique. On connaît les interactions entre les mécanismes inflammatoires et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) : les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6 notamment) stimulent l'axe avec, au final, production de cortisol qui joue un rôle de rétrocontrôle négatif par son action anti-inflammatoire. Une inflammation chronique pourrait « émousser » la réponse de l'axe HHS avec une diminution des taux basaux de cortisol, une insuffisance cortisonique relative (baisse du ratio cortisol/cytokines inflammatoires) et une réponse cortisonique à un stress qui serait sous-optimale. Cela a été rapporté dans le SSp, la PR et le LS (58–60).

- **Dysfonction du système nerveux autonome (SNA) :** (17)

Les systèmes sympathiques et parasympathiques qui constituent le système nerveux autonome ont un rôle dans la réponse au stress que celui-ci survienne d'une situation extérieure (menace prédatrice par exemple) ou d'un stress interne comme une infection bactérienne ou une autre cause d'inflammation. Par exemple, en réponse à une réaction inflammatoire, le nerf vague est stimulé, produit de la norepinéphrine qui active les lymphocytes T sécrétant de l'acétylcholine qui inhibe la production de cytokines pro-inflammatoire (rétroaction négative). Les catécholamines ont un rôle important dans le métabolisme, l'utilisation de l'énergie et la régulation du système cardiovasculaire.

On conçoit qu'un déséquilibre de ces systèmes peut avoir des conséquences variées telles que : excitabilité, anxiété, troubles de l'humeur, inadaptation à l'effort.

Des symptômes de dysautonomie sont rapportés dans les MAI et notamment dans le SSp où plus de 40% des patients ont une diminution de l'activité du système parasympathique (61). La relation de ces dysfonctions avec la fatigue a été peu étudiée mais de façon intéressante une étude a montré que la stimulation non invasive du nerf vague (2 fois par jour pendant 4 semaines) améliorerait significativement la fatigue chez des patients suivis pour Sjögren (62). De même, ces stimulations dans la PR ont amené à des améliorations cliniques sur les douleurs articulaires notamment et à une diminution des cytokines pro-inflammatoires (63).

- **Troubles du sommeil :**

Ceux-ci affectent 40 à 75% des patients atteints de maladie inflammatoire rhumatismale et s'associent souvent avec la fatigue avec une probable relation bi-directionnelle : la fatigue et les troubles du sommeil s'aggravant l'un l'autre. Le sommeil est affecté dans ces maladies via les troubles précédemment décrit sur l'axe HHS, le SNA, la neuro-inflammation, les troubles de l'humeur (64). Cela se manifeste par un sommeil non réparateur, des latences d'endormissement, des réveils précoces et s'associe notamment à la douleur et à la fatigue dans le LS, le pSS et la PR (65).

- **Activité physique, capacité cardio-pulmonaire, obésité.**

L'activité physique a de toute évidence une relation étroite avec la fatigue. Là encore cette relation est probablement bi-directionnelle. En effet, les patients atteints de maladie auto-immune décrivent souvent une fatigue intense et anormale au vu de l'intensité de l'effort suite à des activités physiques ainsi qu'une incapacité à prolonger cet effort dans la durée. Des études montrent que les patients atteints de MAI ont souvent un mode de vie plus sédentaire et un plus bas niveau d'activité physique que la population générale (66,67).

Des essais randomisés et des méta-analyses ont montré qu'une augmentation de l'activité physique chez ces patients s'accompagnait d'une amélioration de leur fatigue. L'importance clinique de cet effet et sa prolongation dans le temps restent à préciser mais cela représenterait un levier important pour prendre en charge la fatigue de ces patients (68,69). Cette amélioration de la fatigue pourrait passer par une amélioration de paramètres relatifs à la fonction cardio-respiratoire comme la VO<sub>2</sub> max.

Par ailleurs, l'obésité se trouve être un facteur prédictif de fatigue dans les maladies auto-immunes. Les mécanismes liant obésité et fatigue ne sont pas élucidés. D'autant que les patients obèses sont plutôt en situation d'un « excès » d'énergie calorifique qui est stockée sous forme adipeuse et néanmoins ils ressentent une fatigue plus importante. Une hypothèse serait un trouble de la production et de la répartition de cette énergie en particulier au niveau des muscles. De plus l'obésité conduit à une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation systémique. De façon plus générale, l'obésité est intimement liée à de multiples autres facteurs environnementaux, sociaux, comportementaux qui peuvent influencer la fatigue.

b. **Déterminants psychosociaux de la fatigue (17)**

- **Les troubles de l'humeur :**

La prévalence des troubles anxio-dépressifs est plus importante dans les maladies auto-immunes par rapport à la population générale. Les mécanismes sous-jacents font intervenir entre autres : des facteurs de risque génétiques communs, une implication de la neuro-inflammation dans la dépression, et des facteurs comportementaux, sociaux et environnementaux.

La fatigue est un des symptômes de la dépression, celle-ci se caractérisant avant tout par une humeur triste, une anhédonie, un isolement social. Si fatigue et dépression sont souvent associées chez les patients souffrant de maladie auto-immunes, de nombreux patients ont une fatigue sévère sans dépression. Une manière de différencier ces deux diagnostics réside dans l'aboulie qui caractérise la dépression : un sujet dépressif ne ressent même plus la volonté de démarrer une activité peu importe l'effort que celle-ci demande alors qu'un sujet souffrant de fatigue a la volonté, le désir de réaliser une activité mais il n'a pas l'énergie pour le faire.

- **La douleur :**

Les douleurs notamment musculo-squelettique sont des symptômes récurrents des maladies auto-immunes. Là encore, la douleur est un important prédicteur de fatigue chez ces patients. A l'inverse, la fatigue peut potentiellement aggraver les douleurs. Des améliorations de la fatigue ont été notées dans la PR suite à la diminution des douleurs articulaires.

- **Autres facteurs psychosociaux :**

Différents facteurs ont été associés à la fatigue : niveau éducationnel et socio-économique, entourage familial et social, accès à un support psychologique, événements indésirables de la vie. De même, les stratégies d'adaptation et l'attitude face à la maladie a également montré un lien avec le développement de la fatigue.

## B. Liens entre inflammation/auto-immunité et dépression-anxiété.

L'étude des mécanismes physiopathologiques à l'origine des troubles de l'humeur telle que la dépression est un domaine très large et complexe dépassant largement les objectifs de cette thèse. Nous axerons le propos sur les hypothèses physiopathologiques faisant intervenir l'immunité, l'inflammation dans le développement de la dépression dont les avancées ont été très importantes récemment.

En effet de nombreuses études ont montré ces dernières années que la dépression pouvait s'associer à une activation du système immunitaire passant notamment par des anomalies des marqueurs inflammatoires (cytokines), des taux de cellules effectrices de l'immunité et des anticorps.

Cela est concordant avec d'autres troubles psychiatriques comme la schizophrénie où un lien avec le système immunitaire a également été retrouvé. (70)

### a. Anomalies de la production de cytokines (70)

Plusieurs études d'envergures (avec méta-analyses) ont montré que les patients souffrant de dépression présentaient des taux anormalement élevés de marqueurs de l'inflammation et de cytokines pro-inflammatoires : CRP, IL-1, IL-6, TNF, CCL2, IL-13, IL-18, IL-12. A l'inverse, les taux d'IFN gamma étaient plutôt bas. On notera aussi une élévation de cytokines anti-inflammatoire comme l'IL-10, IL-2. Ces anomalies sont très variables selon les patients dépressifs en fonction de leur exposition préalable à des antidépresseurs : les patients n'ayant jamais été traités ont des taux d'inflammation plus importants. Elles pourraient être associées à des phénotypes cliniques différents : le TNF et l'IL-6 seraient associés à une plus grande fréquence de formes sévères et chroniques. La persistance d'une inflammation de bas niveau est corrélée à une résistance aux traitements immunosuppresseurs.

Cette augmentation des cytokines inflammatoires se retrouve aussi bien au niveau sanguin périphérique qu'au niveau du SNC avec des taux élevés d'IL-6, IL-8 et TNF-alpha retrouvés chez des patients avec trouble dépressif majeur et probablement due à une activation des cellules microgliales. D'autres résultats discordants ont montré une inactivation des cellules microgliales dans des zones différentes du cerveau.

Le rôle des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 ; TGF-beta) est potentiellement très important. Celles-ci sont également retrouvées à des taux élevés dans la dépression et leur rôle physiopathologique est discuté. Une étude a notamment montré que le sérum de patients dépressifs avait plutôt une action immunorégulatrice/immunosuppressive sur des lymphocytes in vitro. (71)

On pourrait émettre l'hypothèse qu'un excès de cytokines anti-inflammatoire aurait également un lien avec le développement de la dépression ou que cette augmentation serait le reflet d'une inflammation résiduelle non régulée par les mécanismes anti-inflammatoires habituels.

### b. Rôle des cellules immunitaires (70)

Des anomalies récurrentes de la formulation sanguine ont été retrouvées chez les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs avec notamment élévation des PNN, monocytes, augmentation du ratio CD4/CD8 surtout du fait de l'augmentation du nombre de LT CD4. Concernant ces LT CD4+ ou « T helper » des études ont montré une augmentation du ratio Th1/Th2 (IFNalpha/IL-4) et une augmentation du taux de lymphocytes Th17. La mise sous antidépresseur diminue ce ratio Th1/Th2.

On a vu le rôle joué par les Th17 dans le LS et le fait que les patients ayant des maladies auto-immunes avec augmentation des LTh17 souffraient souvent de dépression a été rapporté. De même, des thérapies ciblant l'IL-17 dans le psoriasis ont montré une amélioration des symptômes de dépression chez ces patients.

A l'inverse d'autres études ont montré une diminution de l'activité des LT régulateurs et des lymphocytes NK. L'hypothèse a été formulée que durant un épisode dépressif, une diminution de

l'activité des cellules T régulatrices conduirait à une plus grande production de cytokines inflammatoires par les monocytes/macrophages.

A l'échelle moléculaire, des études transcriptomiques ont montré une activation de différentes voies de signalisation pro-inflammatoire comme les voies NF-KB, TNF, TLR, IFN alpha/beta, voies du stress oxydatif chez les patients souffrant de trouble dépressif majeur.

#### c. Rôle d'auto-anticorps (70)

L'implication de divers auto-anticorps dans la physiopathologie de la dépression a été rapportée mais reste sujet de discussion. Par exemple, des taux importants d'anticorps antiphospholipides ont été retrouvés de façon plus importante chez des sujets déprimés en comparaison de sujets sains. Dans le LS, la présence d'anticorps anti-ribosome P ou d'anti-NMDA a été associée dans certaines études à une plus grande prévalence de dépression et troubles psychotiques.

#### d. Origines de l'inflammation dans le trouble dépressif majeur (70)

Les hypothèses concernant les bases moléculaires de cette inflammation dans le trouble dépressif majeur font intervenir divers acteurs :

- L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome qui ont un impact sur l'inflammation par les catécholamines, le cortisol, le rôle du nerf vague.
- La mise en jeu des récepteurs TLR-4 par des DAMPS dans le SNC : HMBG1, ATP, MRP8/14 activant la voie NF-KB et l'inflammasome (pro-inflammatoire).
- Rôle du microbiome sur la régulation de l'immunité et des fonctions cérébrales : notamment concernant la proportion relative de différentes espèces bactériennes (Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Coprococcus)

#### e. Relation entre maladie auto-immune et dépression : lien bidirectionnel ? (70)

Nissen et al. rapportaient déjà en 1936 des liens épidémiologiques entre maladie auto-immunes et troubles psychiatriques. Chez des patients dépressifs, le risque de développer une maladie auto-immune est plus important que dans la population générale et réciproquement, les patients suivis pour maladie auto-immune ont des taux de dépression très importants : entre 20 et 47% selon les études dans le LS. (26,72)

Ce lien bidirectionnel est également illustré par l'effet des traitements antidépresseurs sur l'inflammation et inversement des traitements anti-inflammatoires sur la dépression. Une méta-analyse regroupant 1517 patients avec trouble dépressif majeur a montré que les antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) diminuaient significativement les niveaux d'IL-6, TNF, IL-10 et CCL2, mais cela n'était pas associé au taux de réponse au traitement (73). Là encore d'autres résultats sont contradictoires avec une augmentation d'IL-6 et TNF avec d'autres classes d'antidépresseurs (inhibiteurs recapture sérotonine et noradrénaline) ou avec l'électroconvulsivothérapie (70).

La persistance d'une inflammation a été retrouvée chez les patients résistants au traitement antidépresseur suggérant une relation inverse entre réponse au traitement et niveau de cytokine pro-inflammatoire (74).

Plusieurs thérapeutiques anti-inflammatoires telle que les corticoïdes, les anti-TNF, anti IL-1, anti IL-6 ont montré une efficacité supérieure au placebo pour le traitement d'une dépression. Il est néanmoins toujours nécessaire de déterminer à quel point cet effet est en lien avec l'amélioration de la maladie somatique sous-jacente (70).

### C. Physiopathologie des douleurs chroniques dans les maladies auto-immunes (75)

Dans les maladies auto-immunes, on peut séparer en deux catégories ce symptôme : douleur « aiguë » en lien avec une inflammation tissulaire et douleur « persistante/chronique ».

La douleur aiguë est en lien avec les processus inflammatoires à l'origine des lésions d'organes (cf. supra).

A noter que l'activation des fibres nociceptives va entraîner la production de neuro-peptides tels que neurokinin A, substance P à l'origine d'une inflammation neurogénique avec modification de l'excitabilité des fibres nerveuses somatiques et sensibles, une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et libération de médiateurs par les cellules inflammatoires (rétroaction positive).

La douleur persistante/chronique a des mécanismes plus complexes en lien avec des modifications au niveau du système nerveux périphérique en central. Il semble se produire une « autonomisation de la douleur » c'est-à-dire que plus le patient va subir des processus douloureux et plus il sera sensible à la douleur.

L'inflammation périphérique modifie les fibres nerveuses nociceptives en augmentant les signaux afférents en raison d'une expression anormalement importante des canaux sodiques ainsi qu'une augmentation de l'activité excitatrice glutamatergique des synapses de la corne dorsale de la moelle épinière. On a vu précédemment que l'inflammation au niveau neuronal diminuait les capacités de réabsorption du glutamate et cette présence en excès de glutamate au niveau extracellulaire constituerait un stimulus des neurones nociceptifs. L'implication de CSF-1 et IL-1 a été montrée dans des modèles animaux.

Des modifications au niveau du SNC ont également été identifiées pour expliquer la douleur persistante notamment au niveau de la substance grise périaqueducule du mésencéphale (également impliquée dans le contrôle de la pression artérielle, de la respiration, de la vasomotricité et de l'homéostasie métabolique). Surtout, une modification de l'activité neuronale a été identifiée dans les régions latérales et médiales du thalamus, une diminution du volume de matière grise dans le cortex insulaire et dans le cortex cingulaire antérieur, et une diminution des concentrations de GABA dans le cortex insulaire et/ou le thalamus. Ces zones étant impliquées dans la perception douloureuse.

Il apparaît clair qu'à côté de ces mécanismes immuno-neurologiques la persistance d'une douleur chronique invalidante fait intervenir de nombreux autres facteurs notamment génétiques, psychologiques, sociaux et environnementaux. Des relations bidirectionnelles entre douleur chronique et anxiété-dépression ont été mises en évidence. La capacité de résilience (coping strategies) et les stratégies mises en place par les patients pour faire face à la douleur ont un impact sur la chronicisation de cette douleur. En cela le support social peut représenter un facteur influençant la douleur chronique. Falasinnu et al. en 2021 (32) ont étudié sur une population de 766 patients lupiques les déterminants biopsychosociaux de la douleur à savoir l'âge élevé, le genre, l'ethnie, les facteurs économiques (revenus), le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle et les facteurs psychologiques (colère, dépression, résilience).

Tous ces résultats concernant les mécanismes physiopathologiques de la fatigue, de la dépression et de la douleur mettent clairement en évidence leur lien avec le système immunitaire. La prévalence importante de ces symptômes dans les maladies auto-immunes n'est donc pas simplement due à des comorbidités ou au simple fait de devoir faire face une maladie chronique ni a priori aux effets secondaires des médicaments.

Néanmoins, au vu des résultats parfois discordants notamment sur la balance pro/anti-inflammatoire et sur l'impact de facteurs psycho-neurologiques, il est clair que la compréhension complète des mécanismes reste un enjeu d'actualité. Si ces symptômes étaient uniquement en lien avec des mécanismes pro-inflammatoires, leur évolution devrait être corrélée à celle de l'activité inflammatoire de la maladie auto-immune sous-jacente. Une hypothèse pour expliquer la discordance médecin malade et les difficultés de prise en charge de ces symptômes fonctionnels dits de type 2 serait que ceux-ci

évolueraient de façon dissociée par rapport à l'activité inflammatoire de la maladie. Un patient ayant une maladie contrôlée et stable sur le plan inflammatoire pourrait néanmoins faire face à une intensité importante de symptômes de type 2.

**Grâce à une revue de la littérature, nous proposons d'étudier les liens entre ces symptômes dits de type 2 (fatigue, dépression, douleur et qualité de vie) et l'activité inflammatoire de la maladie auto-immune sous-jacente.**

## II. Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une revue de la littérature narrative sur la relation entre l'activité inflammatoire du lupus systémique (et d'autres maladies systémiques auto-immunes : PR, SSp, SSc) et les symptômes de type 2 : fatigue, douleur, anxio-dépression ainsi que la qualité de vie.

A la lumière de résultats d'études récentes, nous faisons les hypothèses suivantes que cette revue de la littérature permettra d'explorer : 1/existence d'une décorrélation entre les symptômes de type 2, la qualité de vie d'une part et l'activité de la maladie d'autre part ; 2/ évolution antagoniste des symptômes de type 2, de la qualité de vie et de l'activité de la maladie ; 3/ existence d'interrelations entre ces symptômes de type 2.

Pour cette revue de la littérature, nous avons interrogé la base de données Medline via Pubmed et en sélectionnant les articles parus après l'an 2000. Etant donné que nous étudions plusieurs MAI systémiques à savoir : lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjogren primaire, sclérodermie systémique les critères de recherche ont été multiples.

Pour le LS le terme MeSH (Medical Subject Headings) utilisé était : « Systemic Lupus Erythematosus ». Concernant les symptômes de type 2 et la qualité de vie, les termes Mesh utilisés étaient : « Fatigue OR Mental Fatigue » ; « Depression OR Depressive Disorder » ; « Anxiety OR Anxiety Disorder » ; « Pain OR Chronic Pain » ; « quality of life ». A cela étaient associés les termes « disease activity » pour donner au final les mots-clés de recherche suivants :

Systemic Lupus Erythematosus AND (Fatigue OR Mental Fatigue) AND disease activity

Systemic Lupus Erythematosus AND (Depression OR Depressive Disorder) AND disease activity

Systemic Lupus Erythematosus AND (Anxiety or Anxiety Disorder) AND disease activity

Systemic Lupus Erythematosus AND (Pain Or Chronic Pain) AND disease activity

Systemic Lupus Erythematosus AND quality of life AND disease activity

Puis nous avons étendu aux autres MAI systémiques pour étudier si les résultats étaient généralisables. Les mêmes mots clés étaient utilisés en changeant le terme « systemic lupus erythematosus » par les termes MeSH des MAI d'intérêts (« rheumatoid arthritis », « Sjogren's syndrome », « systemic sclerosis OR scleroderma diffuse »).

Le lupus systémique correspondant à notre principale pathologie d'étude une revue des essais contrôlés randomisés a été effectuée en axant sur l'impact des traitements sur les symptômes de type 2 (termes MeSH : « Clinical Trials, Randomized »). Pour illustrer ces résultats, une revue des principaux et plus récents essais thérapeutiques dans le syndrome de Sjögren et la sclérodermie systémique a été effectuée.

*Critères de sélection des études :*

Seuls les articles en Anglais étaient sélectionnés. Nous avons inclus des études analysant un seul ou plusieurs symptômes de type 2. Les « case-report » étaient exclus, de même que les études sur modèles animaux ou cellulaires.



Les patients inclus dans les études devaient avoir plus de 18 ans. Les études sélectionnées utilisaient les critères diagnostics consensuels pour l'inclusion de leur patient c'est-à-dire les critères ACR/EULAR pour le LS, ACR pour la PR, ACR/EULAR 2016 pour le SSp et ACR/EULAR pour la SSc). Nous n'avons pas mis de limites sur le nombre de patient inclus dans chaque étude. Les études incluses devaient comporter l'évaluation d'au moins un symptôme de type 2 (fatigue et/ou douleur et/ou anxio-dépression) ou de la qualité de vie et une évaluation de l'activité de la maladie. Ces évaluations pouvaient être réalisées de façon transversale ou longitudinale.

Concernant l'évaluation de la fatigue, celle-ci devait se faire au moyen d'une échelle de mesure validée telle que : Fatigue Severity Scale (FSS) ; Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) ; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) ; Medical Outcome Study (MOS) 36-item Short Form Health Survey [SF-36 (Vitality)] ; Multidimensionnal Assessment of Fatigue (MAF) ; Fatigue Assessment Scale ou similaire.

De même l'anxio-dépression devait être évaluée par une échelle validée comme : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), échelle de Beck, Center for Epidemiologic Studies-Dépression (CES-D) ou par des entretiens cliniques structurés.

La douleur devait être évaluée par un score validé (McGill Pain Questionnaire par exemple), une échelle visuelle analogique (EVA) ou une échelle numérique (EN).

Concernant la qualité de vie, elle devait être évaluée par un questionnaire validé générique : Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) ; EuroQol-5D (EQ-5D) ou spécifique de la maladie : Lupus Quality Of Life (LupusQOL) ; Systemic Lupus Erythematosus Quality Of Life (SLEQOL) ; Arthritis Impact measurement Scales (AIMS2) ou similaire.

L'activité de la maladie devait être rapportée par un des paramètres suivant :

- Pour le LS : Systemic Lupus Erythematosus Activity Index (SLEDAI), British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) ou similaire.
- Pour la PR : Disease Activity Score 28 (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI) ou similaire.
- Pour le SSp : EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity (ESSDAI), EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) ou similaire.
- Pour la SSc : modified Rodnan Severity Score (mRSS), score de Valentini (criteria of the European Scleroderma Study group), score de Medsger, Disease Activity Score (DAS), Revised EUSTAR Activity Index (RAI) ou similaire.
- Résultat de biologie standard : CRP, NFS, électrophorèse protides sériques, complément (C3, C4), taux d'anti ADN natif etc.
- Résultats de biologie expérimentale : taux de cytokine, IFN, transcriptome etc.

Les **critères d'exclusions** étaient : non pertinence de l'analyse (pas d'étude de corrélation de l'activité de la maladie et symptôme de type 2), étude faite uniquement pour valider un questionnaire, parution avant l'an 2000, absence totale de prise en compte de facteurs de confusion dans l'analyse statistique.

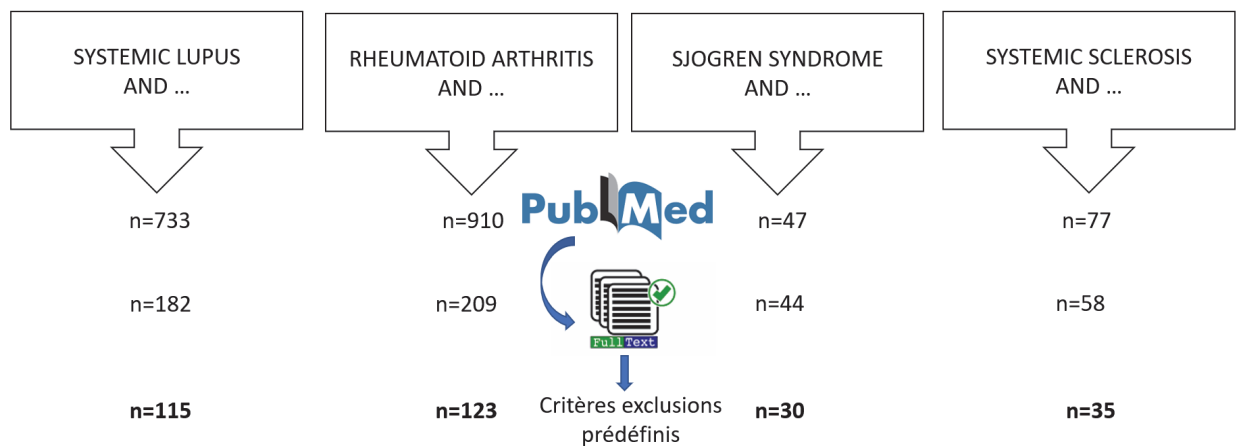
En tenant compte de ces critères, une première sélection des articles était faite à la lecture des titres et résumés en excluant les références n'y répondant clairement pas. Puis une deuxième sélection après lecture des textes entiers était effectuée. Enfin, une sélection était réalisée en utilisant les références des articles sélectionnés notamment des revues systématiques de la littérature ou méta-analyses des 10 dernières années.

Au sein de chaque étude était analysée la relation entre l'activité de la maladie et les symptômes de type 2 ou la qualité de vie puis les études et les patients étaient classés selon si la corrélation était présente, absente ou faible. Une corrélation faible était définie selon le coefficient de corrélation lorsque

disponible ou si cette corrélation était inconstante dans les différents sous-groupes de patients ou s'il n'y avait corrélation qu'avec certains paramètres du score des symptômes type 2. Enfin, une analyse moyennant les résultats de toutes les études (toutes MAI et tous symptômes type 2 confondus) a été effectuée. Les études analysant plusieurs symptômes type 2 ont été comptabilisées pour chacun d'eux. Dans ces études analysant plusieurs type 2, les patients pour lesquels la corrélation était dissociée en fonction du symptôme type 2 considéré (par exemple présente pour un symptôme et absente pour un autre) n'étaient pas inclus.

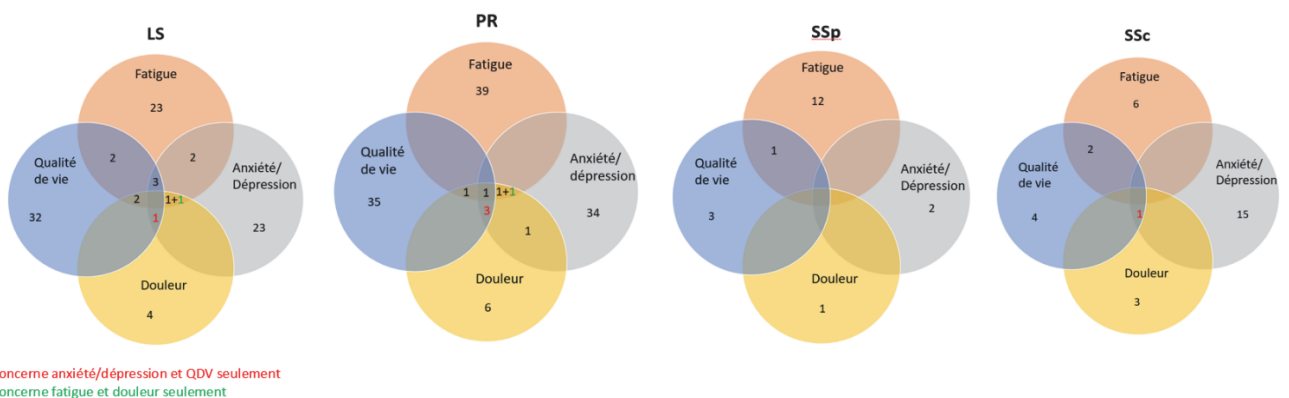
### III. Résultats

Le graphique suivant présente le résultat des recherches d'articles et la démarche de sélection.



Au total, parmi les 1767 références retrouvées par recherche Pubmed, 493 articles étaient sélectionnés sur les titres et résumés puis après lecture des textes entiers et en fonction des critères d'inclusions et exclusions prédéfinis : 303 études étaient incluses (n=94 pour LS + 21 essais cliniques randomisés ; n=122 pour PR + 1 méta-analyse Cochrane de plusieurs essais cliniques ; n=19 pour SSp + 11 essais cliniques randomisés ; n=31 pour SSc + 4 essais cliniques randomisés). Cela correspondait à 159 243 patients (n=36 831 pour le LS, n=112653 pour la PR, n=2357 pour le SSp, n=7402 pour la SSc)

La répartition du nombre d'études pour chaque symptôme type 2 dans les MAI d'intérêts était la suivante:



Venn diagramme représentant le nombre d'études incluses pour chaque symptômes type 2 dans chaque MAI (hors essais cliniques randomisés). (n=94 pour LS ; n=122 pour PR ; n=19 pour SSp ; n=31 pour SSc)

## 1. Dans le lupus systémique

### A. Fatigue (cf. annexe 1)

#### *Etudes de type revues systématiques :*

Concernant les liens entre fatigue et activité de la maladie : une revue de la littérature parue en 2007 et incluant 16 études mettait en évidence qu'aucune ne montrait de corrélation entre la fatigue et l'activité inflammatoire de la maladie mesurée par le score SLEDAI. Les facteurs corrélés avec la fatigue étaient le score d'activité SLAM qui contient un item « fatigue », la dépression, la douleur, la fibromyalgie et les troubles du sommeil (76). De même, Arnaud et al. retrouvaient que la fatigue était fortement corrélée à l'anxiété-dépression et faiblement avec l'activité de la maladie et l'usage de corticoïdes. (77)

#### *Etudes de type longitudinales prospectives :*

Une étude (Petri et al. 2017) portant sur une analyse post hoc d'un essai clinique retrouvait une corrélation entre la fatigue et plusieurs scores d'activité (SLEDAI, BILAG). Une activité inflammatoire faible était associée à de plus bas niveaux de fatigue mais cette corrélation était faible selon les auteurs avec potentiellement d'autres facteurs explicatifs. De plus les analyses statistiques de cette étude étaient uniquement exploratoires avec peu de prise en compte de facteurs de confusion et sans réalisation d'analyse multivariée. (78)

De même, Strand et al. en 2019 dans une étude de suivi de cohorte (suite à un essai randomisé sur le belimumab) retrouvaient une amélioration au fil du temps de l'activité de la maladie et également une amélioration de la fatigue et de la qualité de vie. Ces résultats étaient uniquement exploratoires sans analyse de corrélation statistique entre ces 2 résultats et sans prise en compte d'autres facteurs. (79)

Gomez et al. en 2021, également dans une analyse post-hoc des 2 essais sur le belimumab (BLISS-52 et 76) retrouvaient qu'un quart des patients ayant atteint le critère de jugement principal (SRI-4) présentaient toujours une fatigue sévère et celle-ci n'était pas corrélée au SLEDAI. (80)

Parodis et al. en 2017, sur une cohorte de 58 patients sous belimumab, retrouvaient une amélioration significative au cours du temps à la fois de score et marqueurs d'activité inflammatoire (SLEDAI, SLAM, dsDNA, complément) et de la qualité de vie ainsi que de la fatigue et la douleur. (81)

Une autre étude prospective (Kozora et al. 2006) retrouvait une corrélation entre le niveau de fatigue et l'activité de la maladie pour un seul des 2 scores de fatigue utilisés (Multidimensionnal Assessment Fatigue). Le Fatigue Severity Score (FSS) n'était pas corrélé à l'activité de la maladie. De même, le score de dépression n'était pas corrélé à l'activité du LS. (82)

Lai et al. (2011) sur une cohorte prospective de 254 patients, retrouvaient que l'intensité de la fatigue était surtout corrélée au niveau de douleurs, au score de qualité de vie et au Patient Global Assessment (échelle d'évaluation de l'activité par le patient lui-même). L'intensité de la fatigue était peu corrélée au score BILAG ni au Physician Global Assessment. (83)

Tayer et al (2001) retrouvaient que le niveau de fatigue était corrélé au score SLAM et à la présence de dépression. (84)

Williams et al. en 2017 montraient que la fatigue n'était pas corrélée aux taux de cytokines pro-inflammatoires. (85)

#### *Etudes de type longitudinales retrospectives :*

L'étude de Moazzami et al. en 2021 est très intéressante car portant sur un nombre important de patients (n=281) avec un suivi rétrospectif de 10 ans et comparant la fatigue et l'activité de la maladie sous forme de trajectoire évolutive sur le long terme.

Leur méthode d'analyse statistique a permis de modéliser 4 groupes de patients différents. Groupe 1 : activité de la maladie la plus faible et seconde plus forte fatigue (27%) ; Groupe 2 : seconde plus forte activité de la maladie et plus forte fatigue (30%) ; Groupe 3 : activité de la maladie modérée et le plus faible niveau de fatigue (33%) ; Groupe 4 : plus haut niveau d'activité et niveau de fatigue modéré.

L'analyse multivariée explorant l'association entre les caractéristiques de base de la population et les différents groupes a montré qu'un âge au diagnostic élevé était plutôt protecteur sur la fatigue. A l'inverse, l'usage de corticoïdes était associé à des niveaux de fatigue plus importants.

L'analyse des trajectoires évolutives de la fatigue et de l'activité de la maladie montre une absence de corrélation directe entre ces deux variables. En effet, le groupe 1 qui a un niveau d'activité de la maladie faible présente des niveaux de fatigue importants et surtout stable au cours du temps. Les groupes 2 et 3 ont des évolutions comparables concernant l'activité de la maladie mais des trajectoires de fatigue opposées : le groupe 3 ayant les niveaux de fatigue les plus faibles à 10 ans quand ceux du groupe 2 sont les plus élevés. Les groupes 1 et 4 ont des niveaux de fatigue similaires avec des trajectoires d'activité de la maladie opposées.

L'observation la plus importante concerne le groupe 4 qui a la plus grande variation de l'activité de la maladie au cours du temps et dont le niveau de fatigue va évoluer de manière inversée. C'est-à-dire que plus la maladie était active et moins les patients étaient fatigués et à l'inverse une diminution de l'activité de la maladie s'accompagnait d'une augmentation de la fatigue.

De plus, les niveaux de fatigue ne sont pas seulement expliqués par les dommages d'organes : les groupes ayant les dommages d'organes les plus importants ne sont pas forcément ceux ayant les plus hauts niveaux de fatigue. (86)

Trois autres études longitudinales rétrospectives ne retrouvaient pas non plus de corrélation entre fatigue et activité de la maladie. (87–89)

Les facteurs les plus fréquemment prédictifs des niveaux de fatigue étaient : dépression, douleur, sentiment d'impuissance (« helplessness ») et manque de résilience face à la maladie chronique (« abnormal illness behavior »)

#### *Etudes de type transversales :*

Concernant les études transversales ayant la plupart du temps pour objectif d'étudier les facteurs (cliniques, démographiques etc.) associés à la fatigue : 17 études ne retrouvaient pas de corrélation entre niveau de fatigue et activité de la maladie (90–106). 4 études retrouvaient une corrélation statistiquement significative (107–110). Une étude (Arnaud et al. 2021) retrouvait une association variable en fonction de clusters de patients : un premier cluster composé de patients avec faible activité et faible niveau de fatigue, un 2<sup>e</sup> cluster avec faible activité mais haut niveau de fatigue et dépression, un 3<sup>e</sup> avec haut niveau d'activité et de fatigue mais faible niveau de dépression/anxiété. (111)

Dans ces études les facteurs les plus fréquemment prédictifs de l'intensité de la fatigue étaient : la dépression et l'anxiété, la douleur, l'âge.

#### **B. Dépression/anxiété (cf. annexe 2)**

Une revue de la littérature parue en 2013 portant sur 9 études retrouvaient des résultats contradictoires avec 4 études retrouvant une corrélation, 3 études ne retrouvant pas de corrélation, et 2 études ne permettaient pas de conclure. (26)

Sur les 9 études avec une méthodologie longitudinale prospective : aucune ne retrouvait de corrélation entre dépression et activité de la maladie. Une seule retrouvait un lien statistique entre anxiété et activité de la maladie.

Concernant les 4 études longitudinales rétrospectives : 2 études retrouvaient une corrélation de la dépression avec le score d'activité Systemic Lupus Activity Questionnaire (patient-centré). Une 3<sup>e</sup> étude de grand effectif (1609 patients) ne retrouvait pas de corrélation entre la dépression et le score SLEDAI au global mais uniquement avec les lésions cutanées. La 4<sup>e</sup> étude ne retrouvait pas de corrélation lors de l'analyse des trajectoires évolutives de la dépression et de l'activité de la maladie dans différents clusters de patients.

Sur les 17 études transversales : 10 études ne retrouvaient pas de corrélation entre la dépression et l'activité de la maladie. Une étude retrouvait une association avec le score SLAQ et une autre avec les taux de TNF alpha mais pas le score SLEDAI. 5 études retrouvaient une association entre dépression et activité de la maladie dont une avec le score SLAQ, une autre avec le taux de TNF-alpha mais pas le score SLEDAI et 3 avec le SLEDAI.

Concernant l'anxiété : 8 études ne retrouvaient pas de corrélation. Une étude retrouvait une association avec le score SLAQ, une autre avec les taux de TNF alpha mais pas le SLEDAI. 2 études retrouvaient une association anxiété/activité de la maladie.

Les autres facteurs corrélés étaient : la fatigue, la qualité de vie, le niveau socio-économique, l'âge, l'usage de corticoïdes.

### C. Douleur (cf. annexe 3)

Une étude longitudinale prospective portant sur 64 patients ne retrouvait pas de corrélation entre les niveaux de douleurs et l'activité de la maladie selon le score SLEDAI. Les facteurs associés étaient : la fatigue, la dépression et la qualité de vie. Deux études longitudinales prospectives et une rétrospective retrouvaient une corrélation entre le score de douleur et le SLEDAI.

Sur les 4 études transversales : 2 ne retrouvaient pas de corrélation, 1 retrouvait une corrélation mais en analyse univariée, 1 étude retrouvait une corrélation avec le score SLEDAI en analyse multivariée. Les autres facteurs corrélés étaient également fatigue, dépression, HRQOL, niveau socio-économique.

### D. Qualité de vie (cf. annexe 4)

Deux revues systématiques de la littérature ont étudié le lien entre qualité de vie et activité inflammatoire du lupus. Shi et al. en 2020 (112) ont inclus 40 études portant sur 6076 patients, avec différents scores de qualité de vie (SF-36, EQ-5D, LupusQOL, LupusPRO etc) et une évaluation de l'activité essentiellement par le SLEDAI. Les résultats sont non univoques avec une corrélation négative pour le SF-36, LupusQOL et le LupusPRO sauf pour certains sous-domaines « physical functioning, body image, coping, procreation » et une corrélation parfois négative et parfois positive avec le score EQ-5D. Cette revue incluait essentiellement des études transversales (39/40) en analyse univariée avec peu de prise en compte de facteurs de confusion.

L'autre revue par McElhone et al. en 2006 retrouvait également des résultats variables. Lorsque le score SLEDAI était utilisé : 4 études retrouvaient une corrélation et 6 études n'en retrouvaient pas. Les études utilisant le BILAG ou le SLAM retrouvaient une corrélation (n=9). (35)

Parmi les 15 études longitudinales prospectives : 11 études ne retrouvaient pas de corrélation entre la qualité de vie et l'activité de la maladie dont 2 études retrouvaient en sus une corrélation inverse. 2 études retrouvaient une corrélation entre le SF-36 ou l'EQ-5D et l'activité de la maladie. 2 études ne retrouvaient qu'une corrélation partielle avec un sous-domaine physique ou mental du SF-36.

Parmi les 4 études longitudinales rétrospectives : 3 études ne retrouvaient pas de corrélation, 1 étude au Pérou retrouvait une corrélation entre SLEDAI et score LupusQOL.

Parmi les 21 études cross sectional, 10 études ne retrouvaient aucune corrélation entre qualité de vie et activité de la maladie. 5 études retrouvaient un lien faible ou inconstant. 6 études retrouvaient une corrélation mais dont 2 avec un score patient-centré (SLAQ ou SLAM).

### E. Essais cliniques randomisés (cf annexe 5)

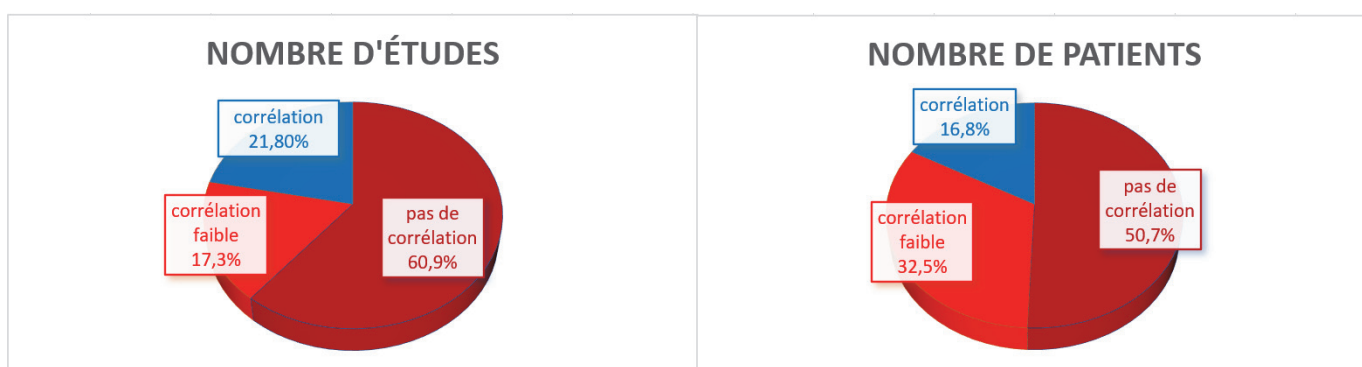
En se basant sur 32 essais randomisés récents (phase II et III) dans le lupus systémique on remarque que 11 essais (34%) n'incluaient pas de mesure des symptômes de type 2 (fatigue, dépression, douleur, qualité de vie). Parmi les essais contrôlés randomisés prenant en compte ces paramètres, on remarque que les traitements ont souvent un effet soit uniquement sur l'activité de la maladie, soit sur un symptôme type 2. En effet, sur les 21 essais cliniques, 14 (66%) retrouvent une efficacité dissociée : soit sur l'activité de la maladie, soit sur les symptômes type 2 ce qui pourrait aller dans le sens d'une évolution indépendante de ces 2 paramètres.

Dans les essais prenant en compte ces symptômes, l'efficacité des thérapeutiques en développement ou ayant déjà l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le LS est globalement décevante. Quasiment aucune molécule n'a formellement démontré avoir une efficacité à la fois sur l'activité de la maladie et sur l'amélioration d'un ou plusieurs symptômes type 2. Seul le belimumab a montré dans les études BLISS-52 et BLISS-76 une amélioration de la qualité de vie et de l'activité de la maladie. Néanmoins une méta-analyse Cochrane récente ayant compilé les données de 801 patients, issus d'essais randomisés et traités par belimumab a montré que l'effet sur la qualité de vie n'était pas cliniquement significatif (Singh et al. 2021). Cela est concordant avec le fait que dans les études BLISS l'amélioration de la qualité de vie était retrouvée avec la plus petite dose de belimumab et pas avec la dose supérieure ayant obtenu l'AMM.

L'anifrolumab a également montré, dans une étude post-hoc avec les données compilées des 2 essais TULIP, un effet à la fois sur l'activité de la maladie et sur la qualité de vie et la fatigue. (Furie 2021). A noter que les données d'efficacité concernant les symptômes de type 2 et la qualité n'ont pas été fournies lors de la publication des résultats de TULIP 2.

*En résumé :*

<b>SLE</b>	<b>pas de corrélation (n études/n patients)</b>	<b>corrélation faible (n études/n patients)</b>	<b>corrélation (n études/n patients)</b>
<b>fatigue</b>	23 (67,7%) / 4827 (64,7%)	6 (17,6%) / 2081 (27,9%)	7 (14,7%) / 555 (7,4%)
<b>anxiété/dépression</b>	18 (60%) / 4430 (51,5%)	5 (16,7%) / 1970 (22,9%)	5 (23,3%) / 2208 (25,6%)
<b>douleur</b>	2 (25%) / 138 (11,2%)	1 (12,5%) / 766 (61,9%)	5 (62,5%) / 333 (26,9%)
<b>qualité de vie</b>	24 (60%) / 5437 (53,6%)	7 (17,5%) / 3495 (34,4%)	9 (22,5%) / 1216 (12%)



## 2. Dans la polyarthrite rhumatoïde

Concernant la polyarthrite rhumatoïde, une des principales limites dans l'évaluation de la corrélation entre les symptômes type 2 et l'activité inflammatoire de la maladie est que le score le plus communément utilisé à savoir le DAS-28 comporte en partie des paramètres objectifs quantifiés par le praticien : nombre d'articulations gonflés (NAG), VS/CRP et en partie des paramètres subjectifs rapportés par les patients : nombre d'articulations douloureuses (NAD), évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA). Certaines études ont de façon intéressante analysé la corrélation des symptômes type 2 avec les sous-domaines du DAS-28 pour voir s'il y avait des relations différentes entre les paramètres objectifs et subjectifs.

### A. Fatigue (cf. annexe 6)

Carpenter et al. ont réalisé en 2020 une étude d'ampleur de type revue systématique avec méta-analyse portant sur 18 046 patients (41 études incluses) et analysant l'impact de l'activité de la maladie sur des paramètres telle que la fatigue, la douleur et la qualité de vie. Celle-ci n'a pas retrouvé de corrélation significative entre l'activité de la maladie et la fatigue ni avec l'anxiété-dépression, la douleur ou la qualité de vie. (113)

12 études avec une méthodologie longitudinale prospective ont analysé la relation entre la fatigue et l'activité de la maladie. 3 études ont retrouvé une corrélation entre ces paramètres. Parmi celle-ci une étude a retrouvé une corrélation entre fatigue et DAS-28 au global mais pas avec le paramètre « articulation gonflée » du score donc plutôt avec les paramètres subjectifs. 3 études ont mis en évidence une corrélation faible/inconstante. 6 études n'ont retrouvé aucune corrélation (n=4) voire une corrélation inverse (n=2).

Parmi les 4 études avec une méthodologie longitudinale rétrospective, une retrouvait une corrélation claire, 2 études retrouvaient une corrélation faible/inconstante dont une suggérait que la fatigue au « baseline » influençait de manière causale l'activité inflammatoire de la maladie. Une étude ne retrouvait pas de corrélation.

26 études transversales ont analysé cette relation fatigue/activité de la maladie. 11 études ont retrouvé une corrélation mais certaines avaient une analyse statistique en univarié avec peu de prise en compte de facteurs de confusion. 5 études retrouvaient une corrélation faible/inconstante dont certaines retrouvaient uniquement une relation avec les caractères subjectifs (NAD, EVA) du DAS-28. 10 études ne retrouvaient pas de corrélation (n=9) voire une corrélation inverse (n=1).

Les facteurs les plus fréquemment et fortement associés à la fatigue dans ces études étaient : la douleur, la dépression, l'anxiété, l'invalidité/handicap (mesuré par le score Health Assessment Questionnaire HAQ), l'âge.

### B. Dépression/anxiété (cf. annexe 7)

9 études avec une méthodologie longitudinale prospective ont étudié la corrélation entre dépression/anxiété et activité de la maladie. 2 études retrouvaient une corrélation entre ces paramètres. Pour 5 études, l'analyse est plus difficile du fait de la méthodologie et de l'analyse statistique tendant à montrer que c'est la présence d'une dépression au départ qui cause de plus mauvais résultats sur le contrôle de l'activité de la maladie. Certaines études retrouvaient une relation uniquement avec les domaines subjectifs du DAS-28. 2 études ne retrouvaient pas de corrélation significative.

Parmi les études longitudinales rétrospectives, 3 retrouvaient une corrélation, 4 études retrouvaient une absence de corrélation (n=3) voire une corrélation inverse entre anxiété et activité de la maladie (n=1).

Sur les études transversales : 3 retrouvaient une corrélation, 3 retrouvaient une corrélation faible/inconstante et 19 ne retrouvaient pas de corrélation. On note encore une fois que certaines études retrouvaient une corrélation uniquement avec les paramètres subjectifs du DAS-28.



Au final, les facteurs les plus fréquemment associés à la dépression/anxiété dans les études étaient : la douleur, la qualité de vie, la fatigue, l'invalidité/handicap (HAQ).

### C. Douleur (cf. annexe 8)

Aucune étude ayant étudié la corrélation entre douleur et activité de la maladie dans la PR n'a retrouvé de corrélation claire entre les deux. Une étude transversale retrouvait une corrélation inconstante, variable selon les clusters de patients. Une méta-analyse, 4 études longitudinales et 4 études transversales ne retrouvaient pas de corrélation. Les facteurs corrélés dans une étude étaient la dépression et l'anxiété.

### D. Qualité de vie (cf. annexe 9)

Parmi les études de type longitudinal prospectif : 4 études retrouvaient une corrélation entre qualité de vie et activité de la maladie. 3 études retrouvaient une corrélation inconstante/faible. 4 études ne retrouvaient pas de corrélation. On note que 2 études retrouvaient une corrélation avec le sous domaine physique du score SF-36 mais pas avec le sous domaine mental.

Parmi les études de type longitudinal rétrospectif : 5 études retrouvaient une corrélation, une étude retrouvait une corrélation inconstante et une l'absence de corrélation avec le sous-domaine mental du SF-36.

Concernant les études transversales : 12 montraient une corrélation, 4 montraient une relation faible/inconstante, 7 ne retrouvaient pas de corrélation.

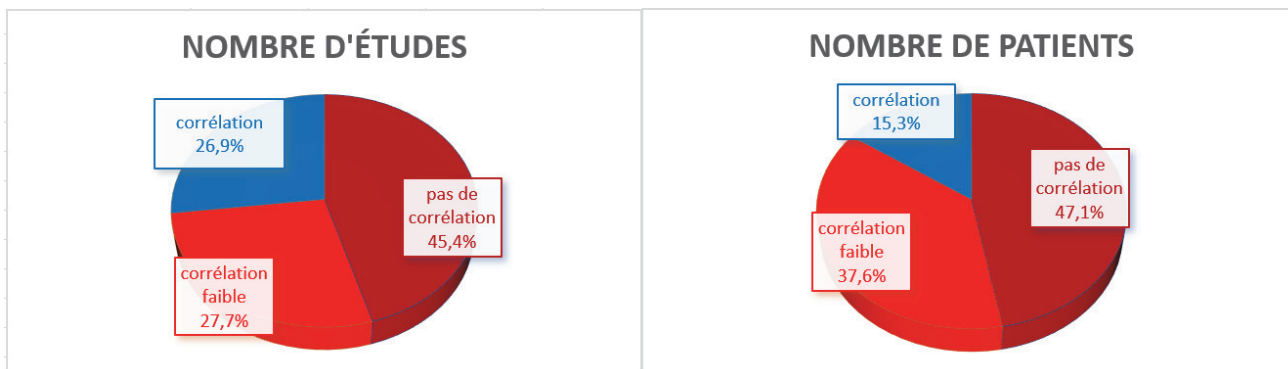
Les facteurs les plus fréquemment corrélés à la qualité de vie étaient : la dépression/anxiété, la fatigue, la douleur, l'invalidité/handicap, des facteurs socio-économiques.

### E. Essais cliniques randomisés

Une méta-analyse Cochrane (114) a étudié en 2016 l'effet des biothérapies (anti-TNF ou non anti-TNF) sur la fatigue dans la PR. Les conclusions relatent une légère efficacité de ces biothérapies sur la fatigue. La méta-analyse ne permettait pas de conclure si cet effet était en lien avec l'amélioration de l'activité inflammatoire de la maladie ou avec un autre facteur. En revanche, il n'était pas retrouvé d'amélioration de la dépression ou des scores de douleur par les biothérapies.

#### En résumé :

<b><i>Polyarthrite rhumatoïde</i></b>	<b>pas de corrélation (n études/n patients)</b>	<b>corrélation faible (n études/n patients)</b>	<b>corrélation (n études/n patients)</b>
<b>fatigue</b>	19 (45,2%) / 25483 (55,9%)	12 (28,6%) / 15687 (34,4%)	11 (26,2%) / 4402 (9,7%)
<b>anxiété/dépression</b>	22 (56,4%) / 43212 (65,2%)	12 (30,8%) / 21287 (32,1%)	5 (12,8%) / 1744 (2,6%)
<b>douleur</b>	9 (90%) / 21130 (98,4%)	1 (90%) / 333 (1,6%)	0
<b>qualité de vie</b>	9 (23%) / 19813 (53,6%)	11 (28,2%) / 5902 (16%)	19 (48,7%) / 11249 (30,4%)





### 3. Dans le syndrome de Sjögren

#### A. Fatigue (cf. annexe 10)

Une étude prospective longitudinale portant sur 141 patients n'a pas retrouvé de corrélation entre la fatigue et l'activité inflammatoire de la maladie au niveau clinique ni au niveau biologique avec le dosage de 25 cytokines pro-inflammatoires (115). Une autre étude longitudinale prospective sur 395 patients en France ne retrouvait pas de corrélation entre l'activité inflammatoire et la fatigue mesurée par 2 scores différents (116). Une seule des 11 études transversales parues dans la littérature retrouvait un lien entre fatigue et activité de la maladie (mesurée dans cette seule étude par la CRP et la VS). Toutes les autres retrouvaient soit une absence totale de corrélation (n=7) soit de façon encore plus intéressante une corrélation inversée (n=3) c'est-à-dire qu'une activité inflammatoire importante était associée à un niveau de fatigue plus faible.

Les facteurs les plus fréquemment corrélés à la fatigue étaient la dépression, l'anxiété et la douleur.

#### B. Dépression/anxiété (cf. annexe 11)

2 études avec une méthodologie transversale ont analysé la corrélation entre dépression/anxiété et l'activité de la maladie : celles-ci n'ont pas retrouvé de lien entre ces deux paramètres mais la dépression et l'anxiété étaient corrélées à la fatigue.

#### C. Douleur

L'étude de Bodewes et al. en 2018 retrouvait de façon intéressante que les patients ayant une signature interféron plus importante et donc une activité biologique inflammatoire plus marquée avaient des niveaux de douleurs plus faible que les patients n'ayant pas de signature interféron. (117)

#### D. Qualité de vie (cf. annexe 11)

Une étude transversale sur 185 patients en Chine a montré une corrélation entre l'activité de la maladie et un des deux sous domaines (composant physique) du score de qualité de vie SF-36 mais pas avec le composant mental. La qualité de vie était également corrélée à la fatigue, la dépression/anxiété et la douleur.

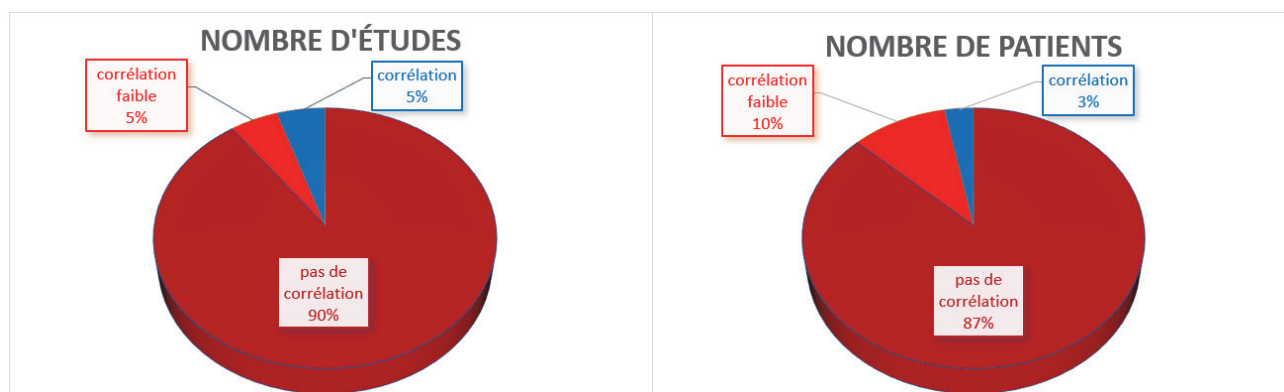
Les 2 autres études transversales notamment une concernant 120 patients en France ne retrouvait pas de corrélation entre activité de la maladie et qualité de vie, celle-ci étant expliquée plutôt par les niveaux de fatigue, douleur, dépression.

#### E. Essais cliniques randomisés (cf. annexe 12)

Sur 18 essais cliniques retrouvés dans le SSp, 11 prenaient en compte des symptômes type 2 et comparaient le lien avec l'activité de la maladie. On retrouve que 7 essais cliniques testant des thérapeutiques diverses (rituximab, leflunomide, anakinra...) montrent une amélioration soit de l'activité de la maladie soit des symptômes type 2. Seuls 3 essais (testant rituximab, ianalumab et DHEA) ont montré une amélioration des 2 facteurs en même temps. On note que 3 essais retrouvent une corrélation entre l'évolution de l'activité inflammatoire de la maladie et les symptômes type 2. 8 essais ne retrouvent pas de corrélation dont un retrouve même une corrélation inverse.

## En résumé :

<i>Syndrome de Sjogren</i>	<b>pas de corrélation (n études/n patients)</b>	<b>corrélation faible (n études/n patients)</b>	<b>corrélation (n études/n patients)</b>
<b>fatigue</b>	12 (92%) / 1271 (95%)	0	1 (8%) / 57 (5%)
<b>anxiété/dépression</b>	2 (100%) / 210 (100%)	0	0
<b>douleur</b>	1 (100%) / 85 (100%)	0	0
<b>qualité de vie</b>	3 (75%) / 227 (55%)	1 (25%) / 185 (45%)	0



### 4. Dans la sclérodémie systémique

Une des difficultés pour évaluer la relation entre symptômes de type 2 et activité de la maladie sclérodermique est l'absence de score validé et largement utilisé permettant de déterminer l'activité inflammatoire de la maladie de façon globale. Le score de Rodnan est ciblé sur l'atteinte cutanée. Le score de Valentini (criteria of the European Scleroderma Study group) contient à la fois des paramètres objectifs du praticien et des paramètres subjectifs notés par les patients. Le score de Medsger pourrait convenir mais il est peu utilisé dans les études retrouvées.

#### A. Fatigue (cf. annexe 13)

2 études longitudinales prospectives portant sur 326 et 256 patients en Europe et USA n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'activité de la maladie et les niveaux de fatigue.

Sur les 6 études transversales : une seule retrouvait une corrélation mais l'analyse statistique était faite en univariée sans prendre en compte les facteurs de confusion. Les 5 autres études en analyse multivariée ne retrouvaient pas de corrélation.

Les facteurs le plus souvent corrélés à la fatigue étaient : la douleur, la dépression et des symptômes rapportés par les patients : gastro-intestinaux, dyspnée.

#### B. Dépression/anxiété (cf. annexe 14)

Parmi les 16 études transversales : une étude retrouvait une corrélation avec mRSS, 2 études avec le score de Valentini (dont 1 en univariée), 2 études avec une EVA-praticien (dont 1 en univariée). Les 11 autres études ne retrouvaient pas de lien entre la dépression/anxiété et l'activité de la maladie.

Là encore les facteurs les plus souvent associés étaient : la douleur, les symptômes gastro-intestinaux et dyspnée, le score HAQ (capacité fonctionnelle/handicap).

#### C. Douleur (cf annexe 15)

Sur les 3 études transversales : 2 études ne retrouvaient pas de corrélation (score mRSS et Valentini), une étude retrouvait une corrélation partielle entre les douleurs articulaires et le score d'activité évalué par le patient. On voit qu'il existe dans ce cadre peu d'étude avec une méthodologie adéquate.

Les autres facteurs associés dans une étude étaient la dépression et la qualité de vie.

#### D. Qualité de vie (cf. annexe 16)

Une étude longitudinale prospective (Peytrignet et al. 2018) sur 326 patients ne retrouvait pas de corrélation entre le score de Rodnan et la qualité de vie (SF-36). (118)

Parmi les 5 études transversales : une étude canadienne sur 337 patients montrait une corrélation avec le score mRSS. une étude montrait une corrélation avec une évaluation de l'activité de la maladie faite au moyen d'une EVA-patient. De même une autre étude montrait une faible corrélation avec l'évaluation objective de l'atteinte pulmonaire (DLCO, CVF) et une forte corrélation à l'évaluation des symptômes pulmonaires par le patient (dyspnée, EVA patients-centrés). 3 autres études transversales ne retrouvaient pas de corrélation entre le score d'activité de la maladie et ceux de qualité de vie.

Les facteurs corrélés à la qualité de vie les plus fréquemment retrouvés étaient la fatigue, la dépression/anxiété, la douleur.

#### E. Essais cliniques randomisés (cf annexe 17)

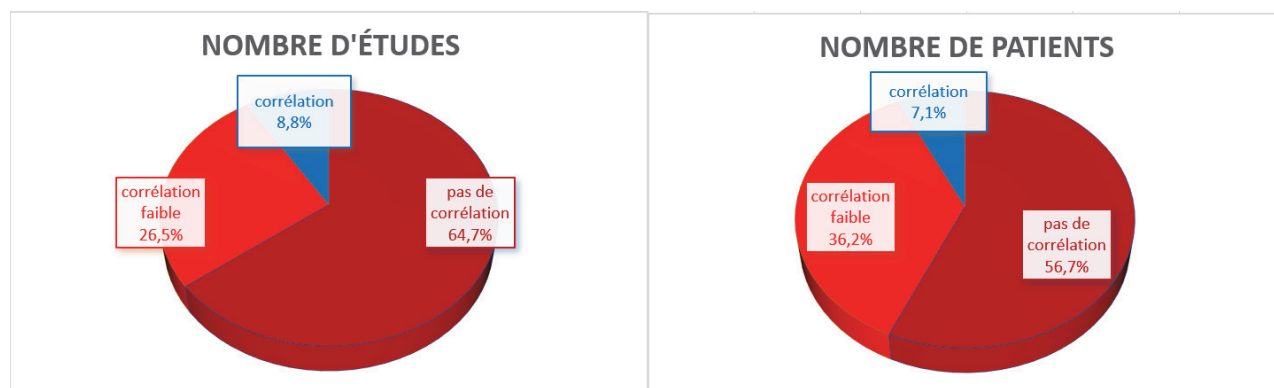
Distler et al. rapportaient en 2019, un premier essai de phase III testant le nintedanib sur 576 patients et ayant montré une efficacité sur l'atteinte pulmonaire notamment le déclin de la capacité vitale forcée (CVF). Il n'était pas retrouvé d'efficacité significative sur la qualité de vie. (119)

De même en 2020, Khanna et al. rapportaient dans un essai de phase III international, une efficacité du tocilizumab sur le déclin de la CVF mais il n'y avait pas d'effet sur la qualité de vie ni le score de fatigue. (120)

Un essai avec du cyclophosphamide oral a montré une efficacité à la fois sur l'atteinte pulmonaire (CVF) et la qualité de vie, cependant les analyses statistiques ne montraient pas de corrélation entre ces 2 paramètres. (121)

#### En résumé :

<i>Sclérodémie systémique</i>	<b>pas de corrélation (n études/n patients)</b>	<b>corrélation faible (n études/n patients)</b>	<b>corrélation (n études/n patients)</b>
<b>fatigue</b>	6 (75%) / 1480 (64%)	1 (12,5%) / 785 (34%)	1 (12,5%) / 35 (2%)
<b>anxiété/dépression</b>	10 (62,5%) / 1426 (54%)	5 (31,25%) / 1136 (43%)	1 (6,25%) / 85 (3%)
<b>douleur</b>	2 (66,7%) / 667 (94%)	1 (33,3%) / 42 (6%)	0
<b>qualité de vie</b>	4 (57,1%) / 542 (43,4%)	2 (28,6%) / 369 (29,6%)	1 (14,3%) / 337 (27%)



## 5. Vision globale des résultats

Pour tenter de résumer et faire ressortir une tendance à ces résultats, une analyse a été faite en prenant en compte toutes les études sus-citées (toutes pathologies et tous symptômes type 2 confondus). Les études analysant plusieurs symptômes type 2 ont été comptabilisées pour chacun d'eux. Dans ces études analysant plusieurs type 2, les patients pour lesquels la corrélation était dissociée en fonction du symptôme type 2 considéré n'étaient pas inclus (n=392 patients).

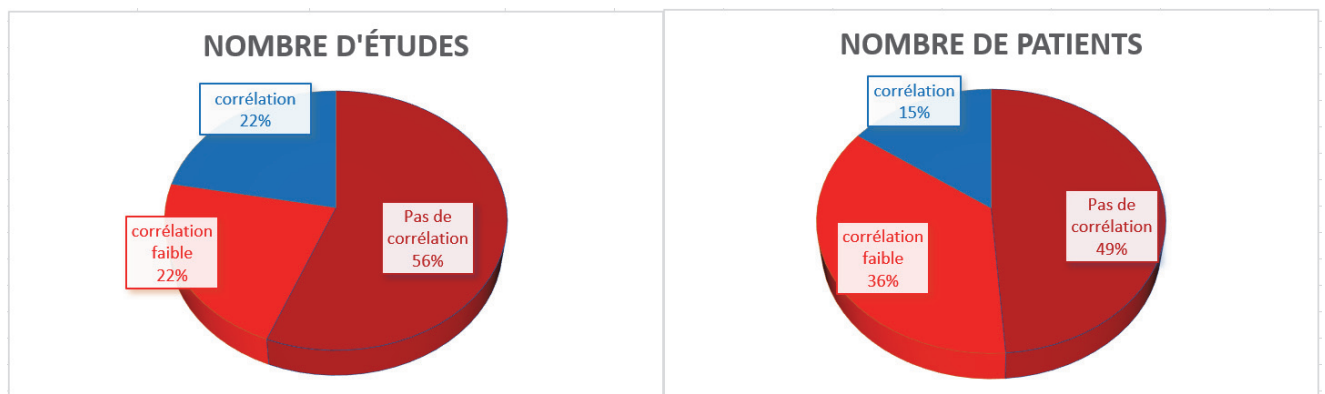
Il ressort que sur l'ensemble des études incluses analysables, on ne retrouvait pas de corrélation pour 56% d'entre elles, une corrélation faible pour 22% et une corrélation pour 22%.

En nombre de patients cela donne que sur l'ensemble des patients analysés, on retrouvait une absence de corrélation pour 49% d'entre eux, une corrélation faible pour 36% et une corrélation pour 15%.

**Au final, on peut donner un aperçu général en disant que :**

**- 78% des études ne retrouvaient pas (56%) ou peu (22%) de corrélation entre les symptômes type 2 et activité de la maladie. Une corrélation présente seulement dans 22% des études.**

**- pour 85% des patients atteints de maladie auto-immune, l'intensité et l'évolution des symptômes de type 2 ne sera pas (49%) ou peu (36%) corrélé à l'activité de la maladie. Cette corrélation ne se retrouverait de façon claire que dans 15% des cas.**



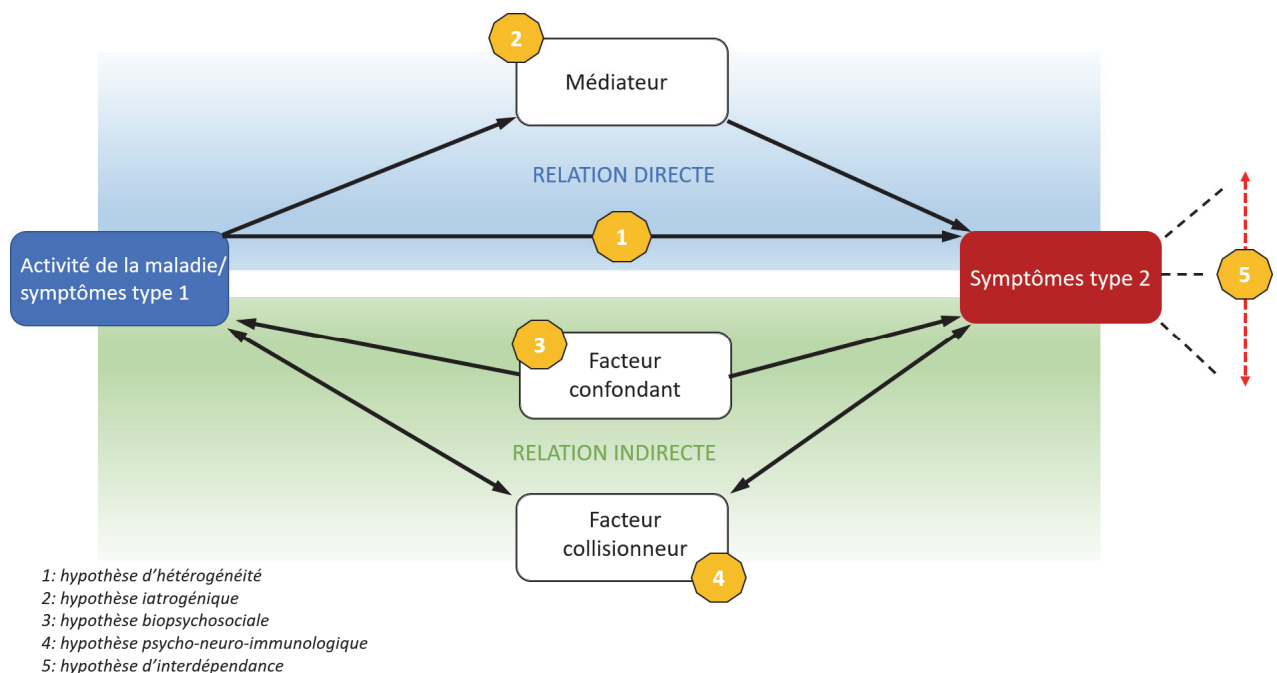
## IV. Discussion

### 1. Concernant la décorrélation type 1/type 2

Les données de notre revue de la littérature montrent clairement que la relation entre l'expression clinique et biologique de l'activité inflammatoire de la maladie auto-immune (symptômes de type 1 et marqueurs biologiques) et les symptômes de type 2 (fatigue, dépression/anxiété, douleur, et/ou l'impact de ces derniers sur la qualité de vie) semble largement décorrélée, plusieurs études montrant même une relation inverse entre type 1 et type 2. Ces résultats sont constants parmi tous les symptômes type 2 ainsi que la qualité de vie avec toutefois des données plus discordantes pour la douleur dans le LS mais celles-ci portaient sur un petit nombre d'études avec une importante disparité du nombre de patients inclus dans chaque étude. Nous avons montré que cette relation paradoxale entre type 1 et type 2 était présente dans toutes les MAI d'intérêts et quelles que soient les méthodologies utilisées dans les études. De façon intéressante cela se retrouvait également dans les essais cliniques où les traitements testés étaient le plus souvent efficaces soit sur les symptômes type 1 soit sur les symptômes type 2 ce qui pourrait aller en faveur d'une évolution indépendante de ces deux paramètres. Même s'il y avait peu d'études analysant simultanément la corrélation de plusieurs symptômes type 2 avec l'activité de la maladie, cette

corrélation était le plus souvent similaire entre les symptômes type 2. Finalement, ces symptômes type 2 semblent être corrélés et s'influencer entre eux. En effet, lorsque d'autres facteurs prédictifs que l'activité de la maladie étaient recherchés pour expliquer les symptômes type 2 il s'agissait dans la grande majorité des cas d'autres symptômes type 2. Les autres facteurs prédictifs les plus retrouvés étaient psycho-sociaux (socio-économique : notamment l'âge, le niveau d'éducation, les revenus, le support social, l'entourage) et psycho-comportementaux : stress, troubles du sommeil, capacité de résilience, comportement face à la maladie. En outre, la plupart des études ayant retrouvé une corrélation avaient la particularité d'utiliser un score d'activité contenant des items « type 2 » (SLAM, ESSPRI) ou remplis par le patient (SLAQ) ce qui a pu amener à une corrélation « faussée » entre type 1 et type 2 du fait de l'utilisation de score mélangeant les deux types de symptômes ou prenant en compte des paramètres subjectifs du patient.

Pour explorer quelles seraient les explications possibles à ces relations complexes, non linéaires, nous avons choisi d'utiliser une approche d'étude de la causalité de type DAGs (Directed Acyclic Graphs) (122) pour générer des hypothèses en fonction des données scientifiques disponibles sur la pathogénie des maladies auto-immunes et des principales manifestations de type 2 (première partie de la thèse) et des résultats de notre revue de la littérature (deuxième partie de la thèse).



Graphique type DAG des hypothèses explicatives de la relation entre symptômes type 1 et type 2.  
 (Les chiffres 1-5 renvoient aux hypothèses détaillées ci-dessous)

### **Hypothèse d'hétérogénéité :**

Nos résultats vont en faveur d'une décorrélation, c'est à dire contre l'hypothèse d'un lien direct entre symptômes type 1 (inflammation) et type 2, de manière globale et notamment dans les études thérapeutiques où la diminution des symptômes type 1 ne s'accompagne pas d'une diminution des type 2. On pourrait alors imaginer deux alternatives prenant en compte l'hétérogénéité des patients à la fois dans le temps (différentes phases évolutives de la MAI) : c'est l'hypothèse séquellaire, et dans l'espace (différents phénotypes d'expression clinique d'une même MAI) : c'est l'hypothèse cluster.

En faveur de *l'hypothèse séquellaire*, il semble apparaître une tendance à une plus forte corrélation lorsque l'activité inflammatoire de la maladie est très importante (par exemple matérialisé par des scores SLEDAI très hauts dans le lupus systémique). On pourrait émettre l'hypothèse d'une évolution en 2 phases de l'intensité des symptômes type 2: une première phase en lien avec la poussée de la maladie qui s'améliore en partie avec l'amendement de celle-ci puis l'instauration d'une deuxième phase chronique importante et invalidante qui n'est plus en lien avec l'activité de la maladie telle que mesurée par les scores habituels. Cette persistance pourrait être en lien avec des séquelles de la poussée inflammatoire notamment au niveau cardiaque ou pulmonaire pouvant expliquer la fatigue ou au niveau du système nerveux dont les perturbations, en lien avec l'inflammation, auraient un impact sur la survenue des symptômes type 2 (fatigue, dépression, douleur : cf partie I.5). Ces séquelles seraient à mesurer par des échelles adaptées (SLICC damage index). Cette hypothèse semble néanmoins peu probable du fait que la fatigue très sévère est non corrélée à l'activité inflammatoire du LS (77) et également l'absence de corrélation dans de nombreuses études entre les scores de séquelles (notamment SLICC damage index) et les symptômes type 2. (87,92,94,95)

*L'hypothèse cluster* est tirée des études ayant fait des analyses en cluster (111,123,124) et pourrait suggérer différents sous-groupes de patients avec des modes évolutifs différents : certains où l'activité inflammatoire de la maladie est corrélée aux symptômes type 2 (forte activité, symptômes type 2 invalidants) et d'autres avec une décorrélation (faible activité inflammatoire, symptômes type 2 très invalidants et inversement). Dans notre revue, ce phénomène de cluster a été mis en évidence dans plusieurs MAI (LS et PR essentiellement) ce qui renforce cette hypothèse qui demanderait cependant de plus nombreuses études longitudinales, dont certaines disponibles montrent plutôt une relation inverse entre type 1 et type 2. (86)

### **Hypothèse iatrogénique :**

Il pourrait s'agir des effets médiés par les thérapeutiques utilisées pour traiter les symptômes de type 1, responsables de troubles de l'humeur et/ou de troubles du sommeil (corticoïdes par exemple). Certaines études ont montré une relation des symptômes type 2 notamment la fatigue et l'anxiété-dépression avec les traitements mais cela ne représentait qu'une minorité des cas (86,95,125). Les symptômes type 2 étaient largement indépendants des thérapeutiques prises par les patients.

On pourrait également penser que les traitements immunomodulateurs ne permettraient qu'un contrôle partiel de la MAI avec persistance d'une inflammation résiduelle de faible niveau. Cela n'est cependant pas compatible avec l'effet paradoxal dose-dépendant du belimumab sur les symptômes de type 2 (efficacité uniquement pour la dose la plus faible) et n'explique pas l'amélioration paradoxale de la fatigue lors d'une activité inflammatoire importante (86,126–129). A l'inverse un contrôle trop strict de l'activité inflammatoire pourrait entraîner un excès de marqueurs anti-inflammatoires eux-mêmes responsables de symptômes comme cela a été évoqué pour l'interleukine 10 et la fatigue (50). Cette hypothèse explique mal l'amélioration paradoxale des symptômes type 2 lors de poussées inflammatoires. Elle est également peu probable du fait que chez des patients souffrant de symptômes de type 2 isolés (SFC notamment ou fibromyalgie), la présence d'anomalies de l'inflammation est plutôt attribuée aux conséquences (ex : surinfections plus fréquentes au cours du SFC) plutôt qu'à la cause de ces entités fréquentes hors de maladies auto-immunes déclarées. (130,131)

### **Hypothèse biopsychosociale :**

Cette *hypothèse « biopsychosociale »* est une hypothèse plus uniciste où la maladie pourrait s'exprimer soit par des symptômes de type 1 (immunologiques/inflammatoires), soit par les symptômes type 2 (psychosociaux). Cette double expression rendrait compte d'une part de la cohabitation fréquente des symptômes de type 1 et type 2 chez certains patients au cours du suivi, mais également des antagonismes type 1/type 2 observés sous forme d'une balance « psycho-somatique » (132). Certains travaux dans le SSp ont montré en effet que l'augmentation de certains marqueurs inflammatoires (IFN) étaient corrélés

à une amélioration paradoxale de la fatigue (127,129,133). Notre revue a également mis en évidence cette absence de corrélation voire de corrélation inverse entre les marqueurs inflammatoires (IFN, cytokines etc.) et symptômes type 2 dans le LS, la SSc et la PR. Les symptômes type 1 et 2 seraient deux modes d'expression d'une même maladie auto-immune avec des phases de prédominance de l'un sur l'autre et des phases d'expression commune. Cette balance entre inflammation et symptômes « psychosomatiques » a été historiquement illustré par Julius Wagner-Jauregg (prix Nobel de Médecine) avec les effets bénéfiques de la pyrothérapie sur des symptômes neuro-psychologiques (134).

### **Hypothèse psycho-neuro-immunologique :**

Selon cette hypothèse (5), il existe un continuum entre les expressions neuropsychologiques (type 2) et immunologiques (type 1), ces dernières étant à considérer comme neuro-immunologiques. Nous avons effectivement rappelé l'impact d'altérations du SNC et du SNP/SNA dans la survenue des symptômes type 2 : rôle de la neuro-inflammation, d'altération du système neuroendocrine, du nerf vague dans la fatigue et la dépression par exemple. De façon réciproque, de nombreux travaux s'accumulent en faveur d'une modulation du système immunitaire par le système nerveux notamment le SNP/SNA avec une action sur l'hématopoïèse, le recrutement leucocytaire au niveau vasculaire et le déclenchement de réponses immunitaires au niveau des nœuds lymphatiques. Le système nerveux étant lui-même influencé par des facteurs extérieurs psycho-sociaux, on envisage alors bien l'imbrication de ces facteurs psycho-sociaux, neurologiques, immunologiques et le rôle qu'ils peuvent jouer dans l'expression des MAI sous forme de type 1 ou type 2 (135–137). Cela peut être illustré en pratique par le fait que les patients ayant une dépression semblent avoir par la suite une plus forte activité inflammatoire de la maladie (138–140). Cette hypothèse semble être aussi confirmée par les interventions thérapeutiques récentes dans le LS ou la PR passant par modulation du système nerveux autonome (nerf vague) (141–143).

### **Hypothèse d'interdépendance :**

L'interdépendance des symptômes de type 2 entre eux a été largement attestée dans notre étude. Les symptômes type 2 sont fortement prédictifs entre eux et les études analysant la relation de plusieurs symptômes type 2 simultanément avec l'activité de la maladie retrouvaient dans une majorité des cas une adéquation de cette relation entre les symptômes type 2. Dans la pratique, si certains patients semblent exprimer leur type 2 toujours de la même façon au cours de suivi prolongé (ex : fibromyalgie associée au LS), d'autres présentent des alternances entre SFC et fibromyalgie ou entre anxio-dépression et symptômes de type 2 « somatiques » (fibromyalgie, SFC, TFI etc.). La complexité des relations explorées concerne donc aussi les symptômes de type 2 entre eux, qui sont rarement explorées dans leur ensemble (il n'existe par exemple pas de score équivalent au SLEDAI pour l'ensemble des type 2) et dans certaines études, on peut se demander si les corrélations antagonistes entre type 1 et type 2 ne seraient pas plus importantes si tous les symptômes de type 2 étaient analysés comme un ensemble plutôt qu'individuellement comme c'est souvent le cas dans les travaux disponibles.

Notre étude possède plusieurs points forts. Contrairement à la plupart des études qui n'analysaient qu'un seul symptôme et qu'une seule maladie auto-immune, notre revue prend en compte tous les symptômes type 2 qui correspondent aux plaintes les plus fréquentes et invalidantes des patients et cela dans différentes maladies auto-immunes fréquentes. Cela nous a permis d'obtenir et d'analyser des résultats pour un grand nombre d'études (n=303) et de patients (n=159 243). Une des originalités de notre étude est d'avoir montré que cette décorrélation voire l'évolution antagoniste entre symptômes de type 2 et activité de la maladie se retrouvait dans plusieurs maladies auto-immunes de façon assez similaire. Cette décorrélation se confirmait malgré la prise en compte de différents scores d'activité et d'évaluation des symptômes type 2. De plus, notre étude incluait des séries de patients sur tous les continents, dans des pays culturellement différents avec des niveaux de développement également très variés et les résultats semblent être comparables dans toutes les populations.



Les limites de notre étude résident notamment dans l'hétérogénéité des méthodologies employées qui rend difficile de comparer les études entre elles. En outre, l'absence de score d'activité de la maladie validé et largement utilisé pour certaines maladies comme la sclérodermie systémique rend difficile l'interprétation pour cette maladie. Pour le LS, la PR et le SS<sub>p</sub> respectivement, les scores SLEDAI, DAS-28 et ESSDAI sont les plus utilisés mais de nombreux autres scores étaient retrouvés (BILAG, ESSPRI, CRP/ESR...). Pour analyser la corrélation entre deux facteurs et éventuellement établir un lien de causalité il est important de prendre en compte, de façon la plus exhaustive possible, les facteurs de confusion influençant ces deux facteurs (dans notre cas activité de la maladie et symptômes de type 2). Evidemment ceux-ci sont extrêmement nombreux, variés et touchant à des domaines différents. Il semble néanmoins important de prendre au moins en compte les autres symptômes de type 2 : fatigue, dépression, anxiété, douleur, qualité de vie lorsque l'on analyse les corrélations de l'un d'entre eux ; les facteurs socio-économiques : niveau d'étude, revenu, support social, entourage semblent également importants à considérer de même que d'autres paramètres psycho-comportementaux : stress, sommeil, capacité adaptative et de résilience. Or cela était fait de manière très hétérogène entre les études. D'autre part, les études transversales ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre 2 facteurs. La présence d'une fatigue ou d'une dépression pourrait en-elle-même influencer l'activité de la maladie ou la réponse au traitement comme cela a été mis en évidence dans la PR. On retrouvait relativement peu d'études longitudinales analysant les symptômes de type 2 de manière rapprochée qui devrait être au moins mensuelle. Les études longitudinales étaient le plus souvent intégrées dans des essais thérapeutiques où les patients inclus sont « sélectionnés », suivis de manière particulière et du fait même de participer à un essai sont moins comparables à la population générale des patients atteints de maladie auto-immune.

Nos résultats amènent plusieurs pistes de réflexion et des conséquences pratiques qui s'inscrivent dans la démarche actuelle de prise en charge globale du patient dans toutes ses dimensions biopsychosociales en tentant de dépasser un certain réductionnisme moléculaire et en intégrant ses données cliniques de la façon la plus exhaustive et la moins biaisée possible. Tout cela ayant un impact sur l'évaluation clinique du patient, sa prise en charge thérapeutique et impactant tant la recherche clinique et les essais thérapeutiques que la recherche fondamentale notamment dans le champ de la psycho-neuro-immunologie. Ce sont ces points que nous détaillerons par la suite.

## 2. Remettre le patient au centre/retour à la clinique : réductionnisme moléculaire et nécessité d'une prise en charge biopsychosociale

Le ré-intérêt récent pour les données cliniques, le « retour au patient », s'est effectué en parallèle des premières limites des travaux basés sur des explorations moléculaires à grande échelle ou « omics » qui ont depuis 20 ans progressivement bouleversé notre façon d'appréhender la recherche de la pathogénie des maladies auto-immunes complexes. En effet, les progrès technologiques ont permis de collecter des données massives à partir d'échantillon de plus en plus faibles (quelques gouttes de sang) et diversifiés (microbiome), et surtout pour des coûts moindres, rendant possible la vulgarisation des approches dites de « systems immunology » directement chez l'homme, par opposition aux approches « classiques » basées sur des modèles murins et/ou l'étude d'un nombre limité de paramètres immunitaires d'intérêt. Le champ des maladies auto-immunes a naturellement été l'un des premiers à bénéficier de ces approches multi-omics. Face à cette masse de données moléculaires, les données cliniques recueillies et analysées conjointement ont été dans un premier temps relativement limitées, peu exhaustives et/ou structurées. C'est seulement récemment qu'on a pu observer un nouvel intérêt pour les données « non-moléculaires » pour des raisons multiples qui sont notamment : 1/ le constat des limites du réductionnisme moléculaire, 2/ le développement d'approches interdisciplinaires/translationnelles entre chercheurs fondamentaux et médecins cliniciens, 3/ le constat d'une discordance médecin-patient paradoxale dans les soins et la recherche clinique.



### A. Les limites du réductionnisme moléculaire

La recherche biomédicale et la pratique clinique ont, en ce début de 21<sup>e</sup> siècle, tenté d'opérer un changement de paradigme : passer d'un modèle de compréhension segmentaire des maladies à partir de l'analyse précise des différentes entités (organes, tissus, cellules, molécules, gènes) vers une conception du patient dans sa globalité biopsychosociale et sa singularité en mettant en avant la médecine personnalisée.

Jusqu'à présent, cette approche s'était limitée à décrire le patient et les maladies en termes de données moléculaires précises et de phénotypes cliniques très détaillés. Ces données parcellaires, quoique très précises, sont apparues difficiles à intégrer ensemble pour aboutir à une vision holistique du patient et des maladies, conduisant certains auteurs à parler de « réductionnisme moléculaire ». Ce réductionnisme comme conséquence d'une vision simplificatrice proposée face à des systèmes complexes est illustré par la relative déception émanant des résultats des méthodes de métagénomique dans la connaissance de l'étiologie des maladies du fait d'une vision trop linéaire et négligeant les multiples interactions génétiques, moléculaire et environnementales. (144)

### B. Les approches interdisciplinaires/translationnelles

Pour tenter de dépasser ce réductionnisme, des équipes ont utilisé de plus en plus les méthodes de type « omics », notamment celles du transcriptome circulant permettant d'étudier l'ensemble des ARN messagers issus de l'expression des gènes actifs, par exemple dans des échantillons de sang, et utilisés pour la définition de « signatures » diagnostiques de la maladie, la mise en évidence de biomarqueurs ou le monitoring de la réponse immunitaire. L'avantage des approches de type omics, en dehors des progrès dans la compréhension plus fine de la pathogénie des maladies complexes, a été le développement de la recherche sans a priori, car « hypothesis-free » ou « data-driven », véritable révolution conceptuelle pour les chercheurs et en parallèle, le développement des outils bio-informatiques pour gérer la massivité des données collectées et faciliter les moyens d'analyses mais aussi de représentations des résultats.

Ces approches appliquées notamment aux études comparatives inter-pathologies ont permis d'initier une démarche de classification moléculaire (et non plus seulement clinique) de pathologies qui présentent parfois une très grande hétérogénéité intra-pathologie et des similitudes inter-pathologies, comme la communauté d'une signature interféron (IFN) entre LS, SSp et dermatomyosite juvénile. Les méthodes d'analyses des données générées ont aussi fait l'objet d'un travail pour éviter d'utiliser des panels de gènes groupés ensembles en fonction des connaissances à un instant t des fonctions communes et/ou interactions entre ces gènes (c'est à dire à partir d'une connaissance a priori) et une équipe a développé à cet effet des répertoires de modules transcriptionnels à partir de l'identification d'événements de co-expression génique en se basant sur les données de profilage du transcriptome de presque 1000 patients présentant 16 pathologies différentes (dont le lupus systémique). (145)

Mais même au sein de ce mouvement de « recherche sans a priori », on voit régulièrement le réductionnisme resurgir au moment de l'interprétation des résultats. Par exemple, dans le lupus systémique, le rôle de l'IFN de type I est bien décrit. Néanmoins, des études longitudinales n'ont pas validé l'association entre cette signature IFN 1 et l'activité du LS et les résultats des thérapies ciblant l'IFN de type I sont relativement décevants. Alors que les premiers travaux transcriptomiques confirmaient la présence de la signature IFN de type I chez la majorité des patients lupiques, c'est une réanalyse de cette signature utilisant une deuxième génération de modules transcriptomiques construits à partir des données (donc sans a priori) qui a permis d'établir la complexité réelle de cette signature IFN composée de 3 modules distincts dont l'activation graduelle traduisait l'influence non pas du seul IFN alpha mais également bêta et surtout, en lien avec l'activité du LS, de l'IFN de type II. (146)

Ces progrès de la recherche moléculaire au niveau technologique d'une part et analytique d'autre part se sont imposés comme la voie royale vers la possibilité d'une médecine personnalisée, mais néanmoins, n'ont par essence pas permis de s'affranchir du réductionnisme moléculaire. L'intégration au sein des

équipes et/ou projets de recherche de médecins cliniciens est sûrement un des leviers pour se diriger vers un rééquilibrage entre les analyses moléculaires et non moléculaires, car les cliniciens sont témoins de la fréquente discordance « paradoxale » entre les évolutions cliniques et biologiques des patients souffrant de pathologies auto-immunes.

### C. Intégration limitée

Cette nécessité de se recentrer sur le patient est d'autant plus importante lorsque l'on met en perspective l'évolution des objectifs thérapeutiques dans les maladies auto-immunes et notamment le LS. D'une cible thérapeutique visant à augmenter la survie et réduire les dommages aux organes cibles, on est passé à un objectif optimal de rémission clinique et de faible activité des maladies auto-immunes évaluées par la disparition de signes cliniques inflammatoires et la normalisation de certains paramètres biologiques avec le développement d'indices plus ou moins complexes (pour le LS : SLEDAI, BILAG, SRI.). Progressivement, d'autres items sont venus compléter cette évaluation clinique en tenant compte des symptômes paradoxalement les plus invalidants et fréquents du point de vue du patient (altération de la qualité de vie, fatigue, dépression, douleurs). Néanmoins, cette intégration a connu plusieurs étapes et cherche toujours à gommer l'asymétrie concernant la place faite entre certains paramètres clairement de nature immunologiques/inflammatoires (type 1) et d'autres (type 2) dont le mécanisme est plus complexe et dont l'expression peut être très différente selon les patients, rendant difficile pour le praticien de les repérer, d'évaluer leur intensité et d'assurer leur suivi. (48)

### 3. Intégration séparée (scores génériques) et mélangée

L'intégration de ces nouvelles données cliniques a bénéficié du développement de scores et échelles spécifiques (sous forme d'auto-questionnaires) concernant chacun de ces paramètres et présentant l'avantage d'être relativement rapides à remplir par exemple en amont de la consultation, mais surtout utilisées jusqu'à présent dans le cadre des évaluations des essais cliniques. En plus de ces scores et échelles « généralistes », des outils spécifiques à chaque maladie ont été également développés, comme par exemple des échelles de qualité de vie dédiées au lupus. La question de la plus-value de ces derniers outils « pathologie-spécifique » reste objet à discussion mais les scores « généralistes », qui semblent conserver de bonne sensibilité et spécificité, ont l'avantage de permettre des analyses comparatives entre différentes maladies chroniques. (147)

Plus récemment, certains de ces symptômes type 2 ont été intégrés ou plutôt « mélangés » à des symptômes classiques de la pathologie auto-immune comme pour la construction du score ESSPRI dans le SSp dont les composantes évaluant les symptômes centrés sur le patient (sécheresse, douleur, fatigue) permettent une meilleure évaluation de la qualité de vie par rapport au score d'activité (ESSDAI). Néanmoins, le fait que le développement de ce score soit décorrélié de toute donnée biologique et combine des items d'origine partiellement ou complètement « non immunologique » pourrait être une des limites dans son utilisation dans le cadre de l'évaluation de nouvelles thérapeutiques dans les essais cliniques. (148)

### 4. Intégration stratifiée des données patients : catégorisation en type 1 et type 2 des symptômes

Comme nous l'avons déjà évoqué, des chercheurs de l'université de Duke ont proposé pour le lupus systémique une nouvelle catégorisation en 2 types de signes cliniques. Le type 1 correspond aux signes cliniques inflammatoires habituels de la maladie dont la physiopathologie est clairement en lien avec des mécanismes dysimmunitaires et inflammatoires : arthrite/synovite, éruption cutanéomuqueuse, néphrite et sérite. La survenue de ces symptômes signale une poussée inflammatoire avec en général une bonne corrélation aux marqueurs d'activité biologique et aux scores d'activité comme le SLEDAI. Le type 2 correspondant aux symptômes suivants : fatigue chronique, dépression, douleurs diffuses/myalgies, troubles du sommeil, dysfonction cognitive qui ont tendance à se chroniciser durant l'évolution de la maladie et ne sont pas liés à une poussée ni à l'activité du LS telle que conventionnellement décrite. S'agissant de pathologies dynamiques, les 2 types de symptômes ne sont

pas mutuellement exclusifs et peuvent coexister chez un patient à un instant donné. Une étude sur 212 patients lupiques retrouvait 30% de patients ayant des symptômes de type 1 sans symptômes de type 2 et 21% de patients ayant des symptômes de type 2 associés ou non à des symptômes de type 1, le reste des patients ayant un lupus inactif sur les 2 plans. (90,149)

Cette catégorisation qui implique une double facette d'évaluation de la maladie, d'une part la mesure de l'activité inflammatoire grâce aux scores et outils habituels des médecins et d'autre part l'évaluation des symptômes de type 2 au moyen d'auto-questionnaires validés, est probablement pour l'instant la meilleure réponse à la discordance concernant l'évaluation de l'activité de la maladie déjà évoquée entre médecin et patient qui concerne essentiellement les symptômes de type 2. Elle a de plus l'avantage de donner une place à part entière aux données patients-centrés en intégrant les patients dans l'évaluation de leur maladie.

## 5. Vers une intégration directe et exhaustive

L'une des limites des travaux ayant commencé à utiliser certains des auto-questionnaires mentionnés est le biais de désirabilité lors d'enquêtes réalisées dans le centre et par les équipes en charge des patients. La parade à ce biais manifeste est la possibilité de réaliser ces enquêtes avec un accès direct et anonymisé auprès des patients, sans passer par leur équipe soignante en utilisant les plateformes informatiques et les communautés en lignes existantes (150). L'objectif est clairement d'évaluer un grand nombre de patients sur un grand nombre de paramètres, en miroir de ce qu'a permis l'utilisation des omics du côté moléculaire, et l'intérêt des patients pour le « reporting » de leur santé ressentie est important. Cependant, il ne faut pas sous-estimer les difficultés de rétention des participants notamment lorsqu'un grand nombre d'items sont évalués longitudinalement de manières répétées (151). Souvent opposée à ce type d'approche, la recherche qualitative est au contraire en train de s'imposer comme un outil parfaitement complémentaire à la recherche quantitative dans l'ensemble des domaines de la recherche biomédicale. En effet, pour tendre vers une exhaustivité de l'évaluation biopsychosociale de nos patients présentant des pathologies chroniques complexes, la multiplication des paramètres ne sera parfois pas à même de nous fournir certaines informations qu'une approche qualitative fera émerger à partir du matériel d'interviews structurées des patients (152).

## 6. Impacts théoriques et pratiques de ces approches

### A. Impact sur la recherche en psychoneuroimmunologie

Une conséquence de ces approches est de réinterroger le champ de la psycho-neuro-immunologie. Cette discipline a connu de grandes avancées ces dernières années avec plusieurs études montrant l'impact du système immunitaire sur les processus cognitifs, le comportement, les sentiments de par ses interactions avec le système nerveux central et périphérique ainsi que le système endocrinien. Il a été montré l'implication du système immunitaire dans différentes pathologies psychiatrique : anxiété, dépression et troubles psychotiques, dans le syndrome de fatigue chronique ou dans les maladies neurodégénératives comme la SEP et également la maladie d'Alzheimer. Le rôle des cellules microgliales, des cytokines pro-inflammatoires et des lymphocytes T est mis en avant avec des actions sur la plasticité cérébrale, la neurotransmission. (135)

Cette interaction est réciproque, le système nerveux périphérique pouvant réguler l'immunité par l'action du système sympathique sur l'hématopoïèse, l'influence sur le recrutement des leucocytes au niveau vasculaire par les neurones innervant ces vaisseaux et par certains neurones pouvant déclencher une réponse immunitaire au niveau des nœuds lymphatiques (135,153). De plus, de récents essais cliniques ont relevé l'efficacité de la stimulation électrique du nerf vague dans l'amélioration de symptômes comme la douleur ou la fatigue dans des maladies auto-immunes (PR, SSp) (62,63).

Ce modèle d'imbrication des différents facteurs biologiques, psychologiques et sociaux dans la pathogénèse des maladies auto-immunes est illustré par des travaux conduits chez des primates où le seul changement de statut social au sein du groupe avait des répercussions au niveau immunologique

avec l'objectivation de signatures transcriptomiques semblables à celles observées au cours des principales pathologies auto-immunes systémiques (136).

#### B. Impact sur l'évaluation clinique du patient : scores et échelles validés pour type 2

L'évaluation des patients concernant les symptômes type 2 nécessite d'utiliser des scores et échelles validés pour chaque situation. Ces scores présentent l'avantage d'être relativement rapides à remplir, de pouvoir être remplis en autonomie par le patient par exemple en amont de la consultation. Cela permet de rendre le patient acteur de sa prise en charge. La reconnaissance du fait que ces symptômes type 2 font partie intégrante de leur pathologie systémique peut aider à l'acceptation par le patient, à diminuer la discordance médecin-patient, le sentiment de manque d'écoute et représente un premier pas dans l'amélioration de ces symptômes. Il existe de nombreux scores et échelles pour chaque catégorie de symptômes d'autant plus que se sont développés des outils spécifiques à chaque maladie. Il apparaît néanmoins que ces scores spécifiques n'apportent pas une plus-value intéressante par rapport aux scores généraux qui conservent de bonne sensibilité et spécificité et permettent en outre une comparaison entre différentes maladies. (154)

#### C. Impact dans les essais cliniques : critères d'évaluation non validés

Les thérapeutiques médicamenteuses récemment développées et en cours de développement dans le LS ont des cibles immunologiques précises, citons par exemple les traitements anti BLYS ou anti interféron alpha. L'évaluation de ces traitements au cours des essais cliniques peut être gênée par ces symptômes de type 2 qui ne répondent pas à ce type de thérapeutique. Seul le belimumab a montré, dans les essais BLISS-52 et BLISS-76 une amélioration de la qualité de vie en comparaison au placebo. Là encore on peut remarquer une non corrélation stricte avec une amélioration uniquement pour la dose de belimumab la plus faible : 1mg/kg et non pour la dose de 10 mg/kg à la semaine 76, posologie qui va être celle recommandée par la suite. (155)

L'intégration de ces symptômes de type 2 et l'identification de groupes de patient présentant une maladie s'exprimant majoritairement avec ces symptômes permet d'éviter d'utiliser des critères inappropriés (qualité de vie par exemple) d'évaluation de traitement immunosuppresseurs. De plus, l'inclusion d'un trop grand nombre de patients type 2 dans un essai clinique pourrait amener à conclure à tort à l'inefficacité d'un traitement.

#### D. Impact sur la prise en charge thérapeutique : valoriser la prise en charge non médicamenteuse, éviter le surtraitement

L'intégration de ces symptômes de type 2 à l'évaluation clinique et les avancées sur leur lien avec l'activité inflammatoire de la maladie ont également des impacts pratiques notamment au niveau thérapeutique. En effet, ces symptômes de type 2 ne répondent pas aux traitements immunosuppresseurs habituels et on a même vu que l'usage important de corticoïdes était associé à des niveaux de fatigue plus importants. La stratification des symptômes permet donc d'identifier les groupes de patients ayant plutôt des symptômes type 1 nécessitant une incrémentation des thérapeutiques immunosuppressives par rapport aux patients ayant des plaintes s'exprimant plutôt sous la forme de symptômes de type 2 pour lesquels il faut éviter ces traitements avec dans ce cas une balance bénéfice-risque défavorable. Il faudrait alors privilégier des prises en charge non médicamenteuses qui ont montré leur efficacité notamment pour la fatigue chronique et de l'anxiété-dépression : exercice physique, modifications nutritionnelles, psychothérapie, traitement antidépresseurs. (156,157)

## 7. Perspectives

### A. Faisabilité et intérêt d'une auto-surveillance de ces symptômes type 2 en tant que biomarqueur inversé pour anticiper des modifications d'activité inflammatoire de la maladie

Par ailleurs, un des défis qui reste à relever dans les maladies auto-immunes et plus particulièrement dans le LS est le développement d'un marqueur fiable prédictif d'une poussée ou identifiant un groupe de patients à haut risque de poussée dont les modalités de suivi et/ou la prise en charge thérapeutique pourraient être adaptées en fonction (158). Les marqueurs utilisés actuellement sont biologiques avec le dosage de l'anti ADN natif et du complément. Ces marqueurs présentent néanmoins des limites importantes. La sensibilité des anti ADN natif n'est que de 50 à 60% dans le LS et il existe d'autres causes d'augmentation des anti ADN natif : infections, cancers, autres maladies rhumatismales. Selon les études, la sensibilité du dosage de l'anti ADN natif pour prédire une poussée va de 27,7 à 100% et sa spécificité de 13 à 89,1%. De même, le dosage du complément a une spécificité imparfaite avec d'autres causes de consommation du complément telles que : infections, cryoglobulinémie, insuffisance hépatique. Selon différentes séries, la sensibilité de ce test pour prédire une poussée serait de 19 à 65% et sa spécificité de 45 à 87,5%. (159)

De plus, ces dosages biologiques sont souvent réalisés et interprétés sur point d'appel clinique c'est-à-dire le plus fréquemment après le début de la poussée. Pour anticiper la poussée il faudrait réaliser des bilans sanguins systématiques très régulièrement, ce qui est difficilement tenable pour les patients et aurait un coût non négligeable. A l'inverse, les symptômes de type 2 peuvent être suivis longitudinalement au moyen d'auto-questionnaires pouvant être renseignés facilement au domicile par les patients grâce à des applications en ligne. Une étude récente a d'ailleurs montré que l'adhésion des patients à des méthodes de recueils des symptômes de type 2 (fatigue, qualité de vie) au moyen d'application mobile ou de questionnaire en ligne était très bonne (de l'ordre de 75%). De plus, la comparabilité de cette méthode de recueil avec la méthode classique sur papier a été démontrée (160) et il a été retrouvé que certaines données patient-centrées (qualité de vie notamment) pouvaient être des marqueurs prédictifs de la mortalité dans le LS au même titre que les scores évalués par les praticiens (161). Les contraintes de coût et de fardeau pour le patient seraient nettement moins importantes. Si leur trajectoire « antagoniste » aux symptômes de type 1, souvent mise en évidence dans notre étude, était confirmée les autoévaluations répétées pourraient servir à anticiper indirectement les évolutions ultérieures de l'activité inflammatoire du LS. (86)

### B. Du retour au patient à la phénoménologie

L'utilisation de données patients exhaustives, recueillies de manière directe, structurée et longitudinale et analysées de manière qualitative (et/ou conjointement avec les données moléculaires sans a priori) devrait permettre l'émergence de nouvelles connaissances permettant une véritable médecine personnalisée. La médecine moléculaire a de beaux jours devant elle notamment dans la reclassification des malades/maladies (162) et le choix des cibles thérapeutiques, sur le modèle de ce qui est fait en oncologie. Néanmoins la nature évolutive rapide de l'état d'un patient souffrant d'une pathologie auto-immune chronique est telle que le développement d'outils d'autoévaluation des symptômes de type 2 devraient permettre des ajustements de la prise charge médicamenteuse et non médicamenteuses au cours du temps, voire d'anticiper la trajectoire de certains symptômes et des poussées inflammatoires. Ces « nouvelles » données cliniques structurées ou phénoménologie devraient être idéalement analysées conjointement à des données moléculaires (omics) pour améliorer la compréhension des liens complexes entre psychoneurologie et immunologie dans le champ des pathologies auto-immunes systémiques.

## V. Conclusion

La fatigue, l'anxiété-dépression, les douleurs chroniques et plus généralement l'altération de la qualité de vie sont des symptômes prédominants de par leur fréquence et leur impact dans les maladies auto-immunes (MAI) et paradoxalement les moins reconnus, évalués et pris en charge par le médecin. Ces symptômes sont pourtant bien souvent reliés à la MAI sous-jacente sur la base de multiples mécanismes physiopathologiques faisant état de liens entre inflammation, auto-immunité et fatigue, troubles de l'humeur et douleur. La stratification des signes cliniques des MAI en symptômes type 1 (inflammatoire/immunologique) et type 2 (autres symptômes : fatigue, anxiété-dépression, douleurs, retentissement sur la qualité de vie) peut à terme améliorer ces aspects. Notre étude met clairement en évidence une absence de corrélation entre l'évolution de l'activité inflammatoire de la MAI et celle des symptômes type 2. Cela semble constant quel que soit la maladie ou le symptôme considéré et à travers les différentes cultures et classes socio-économiques. De façon paradoxale au premier abord, il est même fréquent d'observer une relation inverse entre ces deux paramètres. Les mécanismes à l'origine de ces liens équivoques et non linéaires restent à explorer en partant des hypothèses explicatives que nous avons formulé (hypothèses séquellaire, de cluster, iatrogénique, biopsychosociale, psycho-neuro-immunologique et d'interdépendance).

Dans l'objectif d'une prise en charge optimale du patient dans ses dimensions bio-psycho-sociales, il apparaît donc primordial d'évaluer régulièrement ces symptômes type 2 par des questionnaires et des scores validés, de les prendre en charge de façon adaptée et ceci sans recourir à une incrémentation thérapeutique immunomodulatrice inefficace. Notre revue a effectivement constaté l'absence d'effet sur les symptômes type 2 des thérapeutiques immunomodulatrices usuellement employées dans les MAI. Dans ce domaine, il faut noter le manque d'essais cliniques d'ampleur évaluant des thérapeutiques, des règles hygiéno-diététiques (nutritionnelles, sommeil, etc) ou des interventions sur le mode de vie (exercice physique, sédentarité, stress professionnel et environnemental) et leur effet sur ces symptômes type 2. Cela pourrait s'inscrire dans un repositionnement de la médecine préventive ainsi que des interventions non médicamenteuses qui sont, encore de nos jours, trop peu développées et trop peu considérées par rapport à la médecine « conventionnelle » et aux interventions médicamenteuses.

Ces constatations dans les MAI se rapprochent des syndromes post-infectieux (Lyme, COVID long dans le COVID 19) dans lesquels les patients conservent, à distance de l'infection et de la réaction inflammatoire, des symptômes analogues aux symptômes type 2 (fatigue, ralentissement cognitif, douleurs, troubles de l'humeur). Les bases physiopathologiques pourraient être similaires et les éventuels progrès dans la prise en charge thérapeutique pourraient servir dans ces deux cadres nosologiques.

Plus généralement, nos résultats ouvrent des pistes de recherches dans le domaine fondamental pour la compréhension des mécanismes des symptômes type 2 mais également l'influence de facteurs psycho-neurologiques sur l'expression des symptômes type 1. Dans le domaine de la recherche clinique, nos résultats apportent de nouvelles méthodes de recueil et de suivi des signes cliniques des patients ayant une MAI, et de potentielles implications sur la prédiction de poussées inflammatoires de la maladie.



## VI. Annexes

**Annexe 1 : Revue fatigue et activité de la maladie dans lupus systémique**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de fatigue	Echelle d'activité	Fatigue/Activité corrélation	Uni ou multivariée	autres corrélations
Gomez 2021 (80)	760	Longitudinale	Prospective	Internationale	FACIT-F	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Age, ethnic,
Williams 2017 (85)	23	Longitudinale	Prospective	USA	FACIT-F	SLAQ Taux de cytokines	Pas de corrélation	Multivariée	
Moazzami 2021 (86)	280	Longitudinale	Rétrospective	Canada	Fatigue Severity Score (FSS)	SLEDAI	Pas de corrélation, corrélation inverse	multivariée	Usage de CTC, âge
Azizoddin 2020 (89)	678	Longitudinale	Rétrospective	USA	SF-36 (VT)	SLAQ	Pas de corrélation	multivariée	Dépression, stress
Heijke 2020 (88)	20	Longitudinale	Rétrospective	Suède	EVA	SLEDAI	Pas de corrélation	multivariée	
Burgos 2009 (87)	515	Longitudinale	Rétrospective	USA	EQ-5D (QDV) FSS	BILAG SLAM	Pas de corrélation	multivariée	Ethnic, douleur, impuissance, résilience
Rogers 2021 (90)	212	Transversale	NA	USA	Critères ACR pour FM	SLEDAI SLAQ	Pas de corrélation	multivariée	
Monahan 2021 (91)	371	Transversale	NA	Pays-Bas	MAF SF-36 (VT) EVA	SLEDAI	Pas de corrélation	multivariée	Anxiété-dépression
Azizoddin 2019 (92)	116	Transversale	NA	USA	FACIT-F	SLEDAI	Pas de corrélation	multivariée	Anxiété-dépression, douleur, stress
Yilmaz-Oner 2017 (93)	99	Transversale	NA	Turquie	MAF	SLEDAI	Pas de corrélation	multivariée	Anxiété-dépression, QDV, âge
Pinto 2021 (94)	144	Transversale	NA	Inde	FSS	SLEDAI	Pas de corrélation	multivariée	Anxiété-dépression, douleur, durée de la maladie
Elera-Fitzcarrald 2020 (95)	226	Transversale	NA	Pérou	FACIT-F	SLEDAI	Pas de corrélation	multivariée	âge, QDV

Elefante 2020 (96)	223	Transversale	NA	Italie	FACIT-F	SLEDAI	Pas de corrélation	multivariable	QDV, FM
Dima 2019 (97)	73	Transversale	NA	Roumanie	FACIT-F	SLAM	Pas de corrélation	multivariable	Activité de la maladie subjective, anxiété-dépression, CTC
Mahieu 2016 (98)	123	Transversale	NA	USA	FSS	SLEDAI	Pas de corrélation	Univariable	Activité physique
Fonseca 2014 (99)	148	Transversale	NA	Portugal	FSS	SLEDAI	Pas de corrélation	Univariable	Anxiété-dépression, âge, QDV, niveau d'éducation
Omdal 2002 (100)	57	Transversale	NA	Norvège	FSS	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariable	Anémie, C4
Mattson 2008 (101)	55	Transversale	NA	Suède	FSS	SLEDAI	Pas de corrélation	Univariable	QDV
Jump 2005 (102)	127	Transversale	NA	USA	EVA	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariable	Dépression, douleur, support social
Somers 2012 (103)	74	Transversale	NA	USA	EVA	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariable	
Choi 2012 (104)	108	Transversale	NA	Corée du Sud	Profile of Mood States Fatigue (POMS-F)	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariable	QDV, dépression, usage de CTC
Elefante 2020 (105)	259	Transversale	NA	Italie	FACIT-F	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariable	
Margiotta 2019 (106)	136	Transversale	NA	Italie	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariable	Fatigue, dépression
Kozora 2006 (82)	78	Longitudinale	Prospective	USA	FSS MAF	SLEDAI	Variable : Corrélation avec MAF Pas de corrélation avec FSS	Multivariable	
Lai 2011 (83)	254	Longitudinale	Prospective	USA	FACIT-F	BILAG	faible, inconstant	Univariable	QDV, douleur
Petri 2016 (78)	547	Longitudinale	Rétrospective	Internationale	FACIT-F	SLEDAI	Corrélation faible	Univariable	
Arnaud 2018 (77)	570	Transversale	NA	France, Allemagne	FSMC	SLEDAI	Faible ou absent pour fatigue sévère	Multivariable	Anxiété-dépression
Arnaud 2021 (111)	502	Transversale	NA	Allemagne	FSMC	SLEDAI	Variable (4 clusters différents)	Multivariable	Anxiété-dépression, usage de CTC
Da Costa 2006 (110)	130	Transversale	NA	Canada	MAF	SLEDAI	Variable : Corrélation pour fatigue physique pas pour fatigue mentale	Multivariable	Dépression, troubles du sommeil.



Parodis 2017 (81)	58	Longitudinale	Prospective	Suède	EVA	SLEDAI	Corrélation	Multivariable	
Tayer 2001 (84)	81	Longitudinale	Prospective	USA	FSS MAF	SLAM	Corrélation	Multivariable	Dépression, impuissance
Horrisberg 2019 (107)	73	Transversale	NA	Suisse	Fatigue Assessment Scale	SLEDAI	Corrélation	Multivariable	Usage de CTC
Zonana-Nacach 2000 (108)	223	Transversale	NA	USA	FSS	SLAM	Corrélation	Multivariable	QDV, âge, impuissance, douleur, ethnique
Tench 2000 (109)	120	Transversale	NA	Royaume-Uni	FSS	SLAM	Corrélation	Univariable	QDV, anxiété-dépression

ACR : american college of rheumatology, BILAG : british isles lupus assessment group, CTC : corticoïdes, EVA : échelle visuelle analogique, FACIT-F : functional assessment of chronic illness therapy – fatigue, FM : fibromyalgie, FSMC : fatigue scale for motor and cognitive functions, FSS : fatigue severity score, MAF : multidimensional assessment of fatigue, QDV : qualité de vie, SLEDAI : systemic lupus erythematosus disease activity index, SLAM : systemic lupus activity measurement, VT : vitality

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 2 : revue dépression-anxiété et activité de la maladie dans le lupus systémique**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle d'anxiété/dépression	Score d'activité	Corrélation anxiété/dépression et activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Hanly 2015 (163)	1827	Longitudinale	Prospective	International	Entretien clinique structuré (DSM)	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Ethnie, ATCD neuropsychiatriques
Ward 2002 (164)	23	Longitudinale	Prospective	USA	CES-D ; State Trait Anxiety Inventory	SLEDAI SLAM	Pas de corrélation avec SLEDAI Pas de corrélation avec SLAM en excluant items dépression et fatigue	Multivariée	
Williams 2017 (85)	23	Longitudinale	Prospective	USA	PHQ-9 (dépression)	SLAQ	Pas de corrélation	Multivariée	
Jung 2015 (165)	100	Longitudinale	Prospective	Corée du Sud	BDI	SLEDAI	Pas de corrélation	univariée	
Petri 2010 (166)	111	Longitudinale	prospective	USA	Calgary Depression scale	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Fatigue, FM
Tayer 2001 (84)	81	Longitudinale	Prospective	USA	CES-D	SLAM	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression, impuissance
Navarrete 2010 (167)	45	Longitudinale	Prospective	Espagne	BDI; State-Trait Anxiety Inventory	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	QDV
Kozora 2006 (82)	78	Longitudinale	Prospective	USA	CES-D	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	
Kellahan 2021 (125)	144	Longitudinale	Rétrospective	USA	CES-D	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Usage de CTC, ethnie
Dietz 2021 (168)	326	Transversale	NA	USA	Patient Health Questionnaire [PHQ-8] depression scale	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée modélisation de trajectoires	
Miyawaki 2021 (169)	175	Transversale	NA	Japon	Emotional health score of LupusPRO	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Usage de CTC

Eideiry 2020 (170)	341	Transversale	NA	Canada	CES-D, BDI, BAI	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	FM, âge, dommages cutanées et musculaires
Van Exel 2013 (171)	102	Transversale	NA	Pays-Bas	BDI	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Fatigue, niveau d'éducation, activité physique faible, alopecie
Bai 2016 (172)	176	Transversale	NA	Chine	HDRS, HAMA	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Alopecie, sédiment urinaire anormale, anxiété et dépression
Kheirandish 2014 (173)	166	Transversale	NA	Iran	BDI	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Caractéristiques socio-économiques
Karol 2013 (174)	127	Transversale	NA	USA	BDI	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	douleur, QDV
Jarpa 2011 (175)	83	Transversale	NA	Chili	HADS + Entretien Clinique structuré	SLEDAI	Pas de corrélation	univariée	
Arnaud 2021 (111)	502	Transversale	NA	Allemagne	HADS	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	fatigue, usage de CTC
Segui 2000 (176)	20	Longitudinale	Prospective	Espagne	BDI, entretien clinique, HDRS, State Trait Anxiety Inventory, HAMA	SLEDAI	Pas de corrélation pour dépression Corrélation pour anxiété	univariée	
Huang 2014 (177)	1609	Longitudinale	Rétrospective	USA	Entretien clinique structuré	SLEDAI	Seulement avec l'activité cutanée	Multivariée	CTC, ethnie, handicap, durée de la maladie
Tay 2015 (178)	110	Transversale	NA	Singapour	HADS	SLEDAI	Pas de corrélation avec la dépression Corrélation avec l'anxiété	Multivariée	Usage de CYC
Nery 2007 (179)	73	Transversale	NA	Brésil	Entretien Clinique structuré + Montgomery-Asberg Dépression Rating Scale	SLEDAI	Faible corrélation	Multivariée	QDV, ATCD anxiété et dépression
Shen 2013 (180)	158	Transversale	NA	Chine	Revised Self-Rating Depression Scale Revised Self-Rating Anxiety Scale	SLEDAI	Corrélation pour la dépression Pas de corrélation pour anxiété	Multivariée	QDV
McCormick 2017 (181)	682	Longitudinale	Rétrospective	USA	CES-D	SLAQ	Corrélation	Multivariée	Niveau socio-économique

Julian 2011 (182)	663	Longitudinale	Rétrospective	USA	CES-D	SLAQ	Corrélation	Multivariée	Age, ethnic, niveau d'éducation, diabète, score de dépression initial
Bachon 2009 (183)	326	Transversale	NA	USA	Composite International Diagnostic Interview (CIDI)	SLAQ	Corrélation	Multivariée	Niveau socio-économique
Postal 2016 (184)	153	Transversale	NA	Brésil	BDI BAI	SLEDAI TNF alpha	Corrélation avec TNF alpha	Multivariée	
Alsowaida 2017 (185)	140	Transversale	NA	Arabie Saoudite	BDI	SLEDAI	Corrélation	Multivariée	
Choi 2012 (104)	108	Transversale	NA	Corée du Sud	CES-D	SLEDAI	corrélation	Univariée	QDV, fatigue, usage de CTC
Margiotta 2019 (106)	136	Transversale	NA	Italie	BDI	SLEDAI	Corrélation	Multivariée	Fatigue, QDV

ATCD : antécédents, BAI : Beck anxiety inventory, BDI : Beck depression inventory, CES-D : center for epidemiologic studies – depression, CTC : corticoïdes, CYC : cyclophosphamide, FM : fibromyalgie, HADS : hospital anxiety and depression scale, HAMA : Hamilton anxiety rating scale, HDRS : Hamilton depression rating scale, PHQ-9 : patient health questionnaire-9, QDV : qualité de vie SLAQ : systemic lupus assessment questionnaire, SLEDAI : systemic lupus erythematosus disease activity index, TNF : tumor necrosis factor

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 3 : revue douleur et activité de la maladie dans le lupus systémique**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de douleur	Score d'activité	Corrélation douleur/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Waldheim 2018 (186)	64	Longitudinale	Prospective	Suède	EVA, McGill Pain Questionnaire	SLEDAI SLAM	Pas de corrélation avec SLEDAI. Corrélation avec SLAM	Multivariée	Fatigue, QDV, dépression
Somers 2012 (103)	74	Transversale	NA	USA	EVA; Chronic Pain Self-Efficacy Scale and Short-Form; Catastrophizing Scale of the Coping Strategies Questionnaire	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Stratégies d'adaptations
Falasinmu 2021 (32)	766	Transversale	NA	USA	PROMIS	SLAQ	Corrélation inconstante	Multivariée	Dépression, QDV, caractéristiques socio-économique et démographiques
Waldheim 2013 (187)	84	Transversale	NA	Suède	EVA	SLEDAI	Corrélation	Univariée	Fatigue, dépression, QDV
Greco 2004 (188)	93	Transversale	NA	USA	Pain Severity scale ; McGill Pain Questionnaire Short Form	SLEDAI	Corrélation	Multivariée	
Parodis 2017 (81)	58	Longitudinale	Prospective	Suède	EVA	SLEDAI	Corrélation	Multivariée	
Kozora 2006 (82)	78	Longitudinale	Prospective	USA	Short-Form McGill Pain Questionnaire	SLEDAI	corrélation	Multivariée	
Heijke 2020 (88)	20	Longitudinale	Rétrospective	Suède	EVA	SLEDAI BILAG	corrélation	multivariée	

EVA : échelle visuelle analogique, PROMIS : patient-reported outcomes measurement information system, QDV : qualité de vie, SLAM : systemic lupus activity measurement,

SLAQ : systemic lupus activity questionnaire, SLEDAI : systemic lupus erythematosus disease activity index

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 4 : revue qualité de vie et activité de la maladie dans le lupus systémique**

<b>Auteurs</b>	<b>n</b>	<b>Transversale ou longitudinale</b>	<b>Rétrospective ou prospective</b>	<b>Pays</b>	<b>Echelle de QDV</b>	<b>Score d'activité</b>	<b>Corrélation QDV/Activité</b>	<b>Uni ou multivariée</b>	<b>Autres corrélations</b>
Gomez 2021 (80)	760	Longitudinale	Prospective	Internationale	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Age, ethnicité,
Fung 2020 (189)	222	Longitudinale	Prospective	Canada	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	
Corneloup 2020 (126)	336	Longitudinale	Prospective	France	SLEQOL, LupusQOL	SLEDAI	Pas de corrélation (corrélation inverse)	Multivariée	
Alarcon 2004 (190)	1351	Longitudinale	Prospective	USA	SF-36	SLAM	Pas de corrélation	Multivariée	Age, FM, ethnicité, niveau d'éducation
Baba 2017 (191)	233	Longitudinale	Prospective	Japon	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	
Mok 2009 (192)	155	Longitudinale	Prospective	Chine	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	
Grootscholten 2007 (193)	47	Longitudinale	Prospective	Pays-Bas	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	
Jolly 2018 (194)	166	Longitudinale	Prospective	France	SF-36	SLEDAI PGA	Pas de corrélation	Multivariée	
Seguier 2019 (127)	57	Longitudinale	Prospective	France	SF-36	SLEDAI signature IFN	Pas de corrélation avec SLEDAI Corrélation inverse avec la signature IFN	Multivariée	
Williams 2017 (85)	23	Longitudinale	Prospective	USA	SF-36	SLAQ	Pas de corrélation	Multivariée	
Navarrete 2010 (167)	45	Longitudinale	Prospective	Espagne	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Anxiété, dépression
Hejke 2020 (88)	20	Longitudinale	Rétrospective	Suède	EQ-5D	SLEDAI BILAG	Pas de corrélation	multivariée	
Kiani 2013 (195)	200	Longitudinale	Rétrospective	USA	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Ethnicité, FM
Kuriya 2008 (196)	146	Longitudinale	Rétrospective	Canada	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Douleur, FM
Choi 2012 (104)	108	Transversale	NA	Corée du Sud	FACIT	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Fatigue, dépression, usage de CTC

Elefante 2020 (105)	259	Transversale	NA	Italie	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	
Poomsalood 2019 (197)	237	Transversale	NA	Thaïlande	SLEQOL	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	
Yilmaz-Oner 2015 (198)	113	Transversale	NA	Turquie	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression
Moldovan 2011 (199)	125	Transversale	NA	USA	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression
Zhu 2010 (200)	303	Transversale	NA	Chine	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	douleur
Abu-Shakra 2006 (201)	60	Transversale	NA	Israël	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Niveau d'éducation, "sens de la cohérence »
Doria 2004 (202)	126	Transversale	NA	Italia	SF-36	ECLAM	Pas de corrélation	Multivariée	douleur, dépression
Tam 2008 (203)	291	Transversale	NA	China	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression, anxiété, douleur, niveau d'éducation, genre, anémie
Wang 2001 (204)	54	Transversale	NA	Canada	SF-36	SLEDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Anxiété, dépression
Hanly 2011 (205)	274	Longitudinale	Prospective	Internationale	SF-36	SLEDAI	Corrélation avec MCS Pas de corrélation avec PCS	Multivariée	Troubles psychiatriques (anxiété, dépression)
Tsang-A-Sjoe 2018 (206)	156	Longitudinale	Prospective	Pays-Bas	SF-36	SLEDAI	Corrélation avec PCS Pas de corrélation avec MCS	Multivariée	
Margiotta 2019 (106)	136	Transversale	NA	Italie	SF-36	SLEDAI	Corrélation variable	Multivariée	Fatigue, dépression
Jolly 2004 (207)	90	Transversale	NA	USA	SF-36	SLEDAI	Corrélation faible avec PCS Pas de corrélation avec MCS	Multivariée	
Golder 2017 (208)	1422	Transversale	NA	Asie	SF-36	SLEDAI	corrélation variable	Multivariée	Age, durée de la maladie, niveau d'éducation
Shen 2013 (180)	158	Transversale	NA	Chine	SF-36	SLEDAI	corrélation faible	Multivariée	Association forte avec anxiété, dépression
Jolly 2017 (209)	1259	Transversale	NA	Internationale	LupusPRO	SLEDAI	Corrélation inconstante	Multivariée	
Louthrenoo 2020 (210)	337	Longitudinale	Prospective	Thaïlande	SF-36 SLEQOL	SLEDAI	Corrélation	Multivariée	
Parodis 2017 (81)	58	Longitudinale	Prospective	Suède	EQ-5D	SLEDAI	Corrélation	Multivariée	

Ugarte-Gil 2019 (211)	243	Longitudinale	Retrospective	Pérou	LupusQOL	SLEDAI	Corrélation	Multivariée
Khanna 2004 (212)	73	Transversale	NA	Inde	World Health Organization Quality of Life—Bref (WHOQOL-Bref)	SLEDAI	Corrélation	Univariée
Pereira 2020 (213)	104	Transversale	NA	Portugal	WHOQOL-Bref	SLAQ	Corrélation	Univariée
Elera-Fitzcarrald 2018 (214)	277	Transversale	NA	Pérou	LupusQOL	SLEDAI	Corrélation	Multivariée Age, statut socio-économique, durée de la maladie, usage d'HCQ, immunosuppresseurs
Chaigne 2017 (215)	252	Transversale	NA	Suisse	SF-36	SLEDAI	Corrélation	Multivariée
Etchegaray-Morales 2017 (216)	138	Transversale	NA	Mexique	LupusQOL	SLEDAI	Corrélation	Multivariée FM, dépression, handicap
Saba 2003 (217)	71	Transversale	NA	USA	SF-36	SLAM	Corrélation	Multivariée

CTC : corticoïdes, ECLAM : european consensus lupus activity measurement, FACIT : functional assessment of chronic illness therapy, FM : fibromyalgia, HCQ : hydroxychloroquine, LupusQOL : lupus quality of life, MCS : mental component summary of SF-36, PCS : physical component summary of SF-36, PGA : physician global assessment, SF-36 : medical outcomes study short form 36, SLAM : systemic lupus activity measurement, SLAQ : systemic lupus activity questionnaire, SLEDAI : systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEQOL : systemic lupus erythematosus quality of life

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.



**Annexe 5 : revue des essais cliniques étudiant l'effet sur les symptômes type 2 dans le lupus systémique**

auteurs	n	Type d'étude	Traitement évalué	Pays	Echelle symptôme type 2	Echelle d'activité	Efficacité sur l'activité	Efficacité sur symptômes type 2	Observation
Aranow 2020 (141)	18	Essai clinique randomisé double aveugle	Stimulation transcutanée du nerf vague (taVNS)	USA	*douleur : EVA *Fatigue : FACIT-F	PGA	Non	Oui	
Merrill 2010 (218)	175	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	abatacept	international	*Fatigue : EVA *QDV : SF-36 *Dépression : Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D)	BILAG PGA	Non	Oui (QDV, fatigue)	
Tench 2003 (69)	93	Essai clinique randomisé	Exercice aérobic ou de relaxation	Royaume-Uni	*Fatigue : Chalder Fatigue Scale (CFS)/EVA/FSS *QDV : SF-36 *anxiété-dépression : HADS	SLAM	Non	Oui (fatigue, QDV)	
Clowse 2017 (219)	1529	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Epratuzumab	International	*QDV : SF-36 *fatigue : FACIT-F	SLEDAI BILAG	Non	Oui	
Merrill 2010 (14)	257	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Rituximab	USA	QDV : SF-36	BILAG	Non	tendance	
Singh 2021 (220)	801	Meta-analyse	Belimumab	International	QDV : SF-36	SLEDAI	oui	Non cliniquement significatif	
Merrill 2015 (221)	1124	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Tabalumab	International	*fatigue : Brief Fatigue Inventory *dépression : Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16) ; Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)	SRI (SLEDAI, BILAG, PGA)	oui	Non	Surisque de dépression avec tabalumab

Wallace 2018 (222)	314	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Baricitinib	International	Fatigue, douleur : EN	SRI (SLEDAI, BILAG, PGA)	oui	Non sur la fatigue Oui sur la douleur articulaire	
Khamashta 2016 (223)	432	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Sifalimumab	international	Fatigue : FACIT-F	SRI	oui	Non	
Hasni 2018 (224)	16	Essai Clinique randomisé vs placebo	Omalizumab	USA	*QDV : SF-36 *Fatigue : MAF	SLEDAI BILAG PGA	oui	Non	
Jolly 2019 (194)	867	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Belimumab (BLISS-52)	International	*QDV : SF-36 *fatigue : FACIT-F	SLEDAI BILAG	oui	Non	
Isenberg 2015 (225)	1164	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	tabalumab	International	*Fatigue : Brief Fatigue Inventory	SRI	oui	Non	
Merril 2015 (221)	1124	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Tabalumab	International	*Fatigue : Brief Fatigue Inventory	SRI	oui	Non	
Chatham 2021 (226)	218	Extension d'un essai clinique randomisé (suivi en ouvert)	Anifrolumab	international	QDV : SF-36	SLEDAI	oui	Non	Non cliniquement significatif
Houssiau 2019 (227)	185	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	IFN- $\kappa$ (vaccin immunotherapeutique induisant des Ac anti- IFN- $\alpha$ )	International	QDV : SF-36	SRI IFN signature	Non	Non	
Merril 2018 (228)	442	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Blisibimod	International	QDV : LupusQOL	SRI ADN natif	Non pour SRI Oui pour ADN natif	Non	
Arriens 2015 (229)	50	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Fish oil	USA	*QDV : SF-36 *Fatigue : FSS	SLEDAI PGA	Non sur SLEDAI Tendance sur PGA	Non	
Wallace 2013 (230) Strand 2013 (231)	90	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Epratuzumab	Europe USA	QDV : SF-36	BILAG PGA	tendance	tendance	Analyse exploratoire
Wallace 2016 (232)	203	Etude d'extension en ouvert	Epratuzumab	International	QDV : SF-36	BILAG SLEDAI PGA	tendance	tendance	Analyse exploratoire

Strand 2013 (155)	1684	2 Essais cliniques randomisés double aveugle vs placebo	Belimumab (BLISS-52 et BLISS-76)	International	*QDV : SF-36 *Fatigue : FACIT-F	SLEDAI BILAG	Oui	Oui
Furie 2021 (233)	819	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Anifrolumab	International	*QDV : SF-36 *Fatigue : FACIT-F	SLEDAI BILAG PGA	Oui	Oui

BILAG : british isles lupus assessment group, EN : échelle numérique, EVA : échelle visuelle analogique, FACIT-F : functional assessment of chronic illness therapy – fatigue, FSS : fatigue severity score, HADS : hospital anxiety and depression scale, LupusQOL : lupus quality of life, MAF : multidimensionnal assessment of fatigue, PGA : physician global assessment, QDV : qualité de vie, SF-36 : medical outcomes study short form 36, SLAM : systemic lupus activity measurement, SLAQ : systemic lupus activity questionnaire, SLEDAI : systemic lupus erythematosus disease activity index, SRI : systemic lupus responder index

En noir : discordance de l'efficacité sur l'activité de la maladie et sur les symptômes type 2. En vert : absence d'efficacité sur l'activité maladie ni sur les symptômes type 2. En rose : efficacité sur l'activité de la maladie et sur les symptômes type 2.

**Annexe 6 : revue fatigue et activité de la maladie dans la polyarthrite rhumatoïde**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de fatigue	Score d'activité	Corrélation fatigue/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Carpenter 2019 (113)	41 études (18 046 patients)	Revue systématique et méta-analyse	NA	international	Fatigue : EVA pain : EVA QDV : SF-36 Dépression : HADS, BDI	DAS-28	Pas de corrélation	méta-analyse	
Rodriguez-Muguruza 2020 (234)	673	Longitudinale	prospective	France	EVA	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	Douleur, syndrome sec et anxiété-dépression
Trehame 2008 (235)	114	Longitudinale	prospective	Royaume-Uni	EVA	VS	<b>corrélation inverse</b> de la fatigue avec VS : VS basse prédit fatigue importante	multivariée	Douleur, adaptation, handicap
Olsen 2016 (236)	699	Longitudinale	prospective	Norvège	EVA	DAS-28	<b>corrélation inverse</b> : activité faible = fatigue élevée	multivariée	Âge et douleur
Feldhusen 2016 (237)	65	Longitudinale	prospective	Suède	EVA ; Bristol Rheumatoid Arthritis ; Fatigue Multidimensionnal Questionnaire	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	Dépression, anxiété, douleur
Repping-Wuts 2007 (238)	123	Longitudinale	prospective	Pays-Bas	CIS-fatigue scale	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	HAQ (handicap), EVA de QDV
Ines 2021 (239)	30	Longitudinale	prospective	Tunisie	FACIT-F	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	Douleur
Luurssen-Masurel 2021 (240)	637	Longitudinale	rétrospective	Pays-Bas	Fatigue Assessment Scale	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	
Lee 2020 (241)	214	Transversale	NA	Malaisie	FACIT-F	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	QDV, durée de la maladie, douleur, âge, handicap (HAQ)
Silva 2020 (242)	142	Transversale	NA	Portugal	FACIT-F	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	Dépression, troubles du sommeil, douleur, handicap
Huyser 1998 (243)	75	Transversale	NA	USA	Piper Fatigue Self-Report Scale	NAD VS	<b>corrélation inverse</b> : activité faible = fatigue élevée	multivariée	douleur, dépression, genre

Demmelmaier 2018 (244)	269	Transversale	NA	Suède	EVA	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	douleur, HAQ, dépression/anxiété
van Hoogmoed 2010 (245)	228	Transversale	NA	Pays-Bas	Checklist Individual Strength-fatigue (CIS)	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	douleur +++ dépression, âge, troubles du sommeil
Pollard 2006 (246)	512	Transversale	NA	Royaume-Uni	EVA, SF-36 vitality	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	douleur, dépression, HAQ
Egsmose 2015 (247)	221	Transversale	NA	Danemark	EVA	DAS-28 CDAI SDAI	Pas de corrélation	multivariée	douleur, HAQ
Stebbins 2009 (248)	103	Transversale	NA	Nouvelle-Zélande	Multidimensional Assessment of Fatigue-Global Fatigue Index (MAF-GFI)	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	dépression, anxiété
Bianchi 2014 (249)	371	Transversale	NA	Brésil	FACIT-F	DAS-28	Pas de corrélation	univariée	dépression, anxiété, douleur and HAQ
Druce 2015 (250)	2652	Transversale	NA	Royaume-Uni	SF-36 vitality scale	DAS-28 ; VS ; CRP	Pas de corrélation	multivariée	douleur
Ferreira 2018 (251)	309	Transversale	NA	Portugal	EVA	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	
Rat 2012 (252)	813	Longitudinale	prospective	France	EVA	DAS-28	Corrélation inconstante entre fatigue et DAS-28	multivariée	QDV
Corominas 2019 (253)	122	Longitudinale	prospective	Espagne	FACIT-F	DAS-28	corrélation entre fatigue et DAS-28 au global mais pas avec NAG	multivariée	dépression, troubles du sommeil, douleur
Gossec 2015 (254)	719	Longitudinale	prospective	France	FACIT-F	DAS-28	Corrélation faible	multivariée	HAQ, douleur, dépression-anxiété
Van Der Elst 2020 (124)	333	Longitudinale	prospective	Belgique	EVA	DAS-28 CRP	corrélation inconstante : variable selon clusters de patients	multivariée	QDV, douleur
van Steenbergen 2015 (255)	626	Longitudinale	Rétrospective	Pays-bas	EVA	NAG ; NAD CRP	Corrélation faible	multivariée	âge, genre, handicap, pas d'association avec traitement
Hammer 2021 (256)	209	Longitudinale			EVA	DAS-28 CDAI SDAI	*Corrélation variable *pas de corrélation en transversale	multivariée	

Hamman 2020 (257)	115	Transversale	Rétrospective NA	Norvège	Egypte	MAF-Global Fatigue Index (MAF-GFI)	DAS-28	*fatigue initiale plus élevée prédit activité plus élevée de la maladie selon DAS-28, CDAI, SDAI	multivariée	Dépression, qualité du sommeil			
Campbell 2012 (258)	557	Transversale	NA	Royaume-Uni		FACIT-F	VS, CRP, NAD, NAG DAS-28	Faible corrélation pas de corrélation avec VS, ni NAG	multivariée	Douleur, HAQ			
Lee 2014 (123)	169	Transversale	NA	USA		MDHAQ	DAS-28	groupe 1 : faible activité corrélée à faible douleur groupe 2 : faible activité de la maladie mais grande fatigue, dépression, douleur groupe 3 : activité élevée de la maladie et douleur élevée, fatigue	multivariée analyse en cluster				
Bergman 2009 (259)	2096	Transversale	NA	USA		EVA	DAS-28	Corrélation faible pas de corrélation avec les facteurs objectifs : VS, NAG, PGA (médecin)	multivariée	Douleur, NAD, PtGA (patient)			
Gron 2014 (260)	9864	Transversale	NA	International		EVA	DAS-28	Corrélation faible (explique 29% de la variance)	multivariée				
Minnock 2015 (261)	64	Transversale	NA	Irlande		five-point verbal scale	DAS-28	Tendance à corrélation	univariée	Douleur, dépression, HAQ			
Holdren 2020 (262)	1864	Longitudinale	prospective	Canada		EVA	DAS-28	<b>corrélation</b>	<b>univariée</b>	<b>Douleur, HAQ,</b>			
Genty 2017 (263)	99	Longitudinale	prospective	France		FACIT-F	DAS-28	<b>corrélation</b>	<b>multivariée</b>	<b>Douleur, activité physique</b>			
Thyberg 2009 (264)	276	Longitudinale	rétrospective	Suède		EVA	DAS-28	<b>corrélation</b>	<b>multivariée</b>	<b>Dépression/anxiété, douleur</b>			
Jelsness-Jørgensen 2020 (265)	169	Transversale	NA	Norvège		Chalder fatigue questionnaire	DAS-28	<b>corrélation</b>	<b>multivariée</b>				

Singh 2014 (266)	100	Transversale	NA	Inde	FACIT-F	DAS-28	corrélation	univariée	QDV, douleur, durée de la maladie, handicap
Ibn Yacoub 2012 (267)	228	Transversale	NA	Maroc	Multidimensional assessment of fatigue	DAS-28	corrélation	multivariée	
Garip 2011 (268)	160	Transversale	NA	Turquie	Fatigue Symptom Inventory	DAS-28	corrélation	univariée	Douleur, HAQ
Colak 2018 (269)	180	Transversale	NA	Turquie	MAF, BRAF-MDQ	DAS-28	corrélation	multivariée	
Katz 2016 (270)	158	Transversale	NA	USA	Fatigue Severity Inventory	RADAI (patient-centré)	corrélation	multivariée	Dépression, qualité du sommeil, HAQ
Toumadre 2019 (271)	962	Transversale	NA	France	EVA	DAS-28	corrélation	multivariée	Genre, douleur, dépression, traitement, obésité, activité physique
Nicassio 2012 (272)	106	Transversale	NA	USA	MAF	RADAI (patient-centré)	corrélation	multivariée	Dépression, qualité de sommeil

BDI : Beck depression inventory, BRAF-MDQ : Bristol rheumatoid arthritis fatigue - multidimensional questionnaire, CDAI : clinical disease activity index, CIS : Checklist

Individual Strength-fatigue, CRP : C reactive protein, DAS-28 : disease activity score-28, EVA : échelle visuelle analogique, FACIT-F : functional assessment of chronic illness

therapy – fatigue, HADS : hospital anxiety and depression scale, HAQ : health assessment questionnaire, MAF : multidimensional assessment of fatigue, NAD : nombre

d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, PGA : physician global assessment, PtGA : patient global assessment, QDV : qualité de vie, RADAI :

rheumatoid arthritis disease activity index, SDAI : score disease activity index, SF-36 : medical outcomes study short form 36, VS : vitesse de sédimentation

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 7 : revue dépression-anxiété et activité de la maladie dans la PR**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de dépression-anxiété	Score d'activité	Corrélation dépression-anxiété/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Carpenter 2019 (113)	41 études = 18 046 patients	Revue systématique et méta-analyse	NA	international	Fatigue : EVA Dépression : HADS, BDI pain : EVA QDV : SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	méta-analyse	
Matcham 2016 (273)	56	Longitudinale	prospective	Royaume-Uni	HADS	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	PtGA (patient) ; NAD
Michelsen 2017 (274)	1326	Longitudinale	prospective	Norvège	sous domaine « mental health » de SF-36 et EQ5D	DAS-28 ; CRP, VS ; CDAI	Pas de corrélation	multivariée	douleur
Rathbun 2015 (275)	17 000	Longitudinale	rétrospective	USA	brief questionnaire	DAS-28 ; CDAI	Pas de corrélation	multivariée	douleur
Norton 2011 (276)	784	Longitudinale	rétrospective	Royaume-Uni	HADS	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	douleur
Scheir 2009 (277)	180	Longitudinale	rétrospective	Canada	CES-D	SJC66 de l'ACR	Pas de corrélation	multivariée	douleur
Meikoglu 2010 (278)	30	Transversale	NA	Turquie	BDI	DAS-28	Pas de corrélation	univariée	douleur
Englbrecht 2019 (279)	1004	Transversale	NA	Allemagne	BDI	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	RAID score, douleur, fatigue, âge
Zhang 2017 (280)	160	Transversale	NA	Chine	HADS	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	douleur et QDV
Katchamart 2020 (281)	464	Transversale	NA	Thaïlande	HADS	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	“global health score”
Direnzo 2021 (282)	196	Transversale	NA	USA	PROMIS score	CDAI	Pas de corrélation	multivariée	Douleur, fatigue et anxiété
Sato 2013 (283)	162	Transversale	NA	Japon	Mini International Neuropsychiatric Interview ; CES-D	DAS-28	Pas de corrélation	univariée	dépression l'une avec l'autre
Khair-Jing NG 2020 (284)	625	Transversale	NA	Taiwan	HADS	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	PtGA (patient) ; NAD
Jamshidi 2016 (285)	414	Transversale	NA	Iran	Beck's and Cattell's inventories	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	



Kojima 2009 (286)	120	Transversale	NA	Japon	BDI HADS	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	QDV
Low 2009 (287)	173	Transversale	NA	USA	CES-D	CRP	Pas de corrélation	multivariée	douleur
Cordingley 2014 (288)	322	Transversale	NA	Royaume-Uni	HADS	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	PtGA
Margaretten 2009 (289)	349	Transversale	NA	USA	PHQ-9	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	HAQ (handicap)
Hattori 2018 (290)	1005	Transversale	NA	Japon	HADS	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	QDV, HAQ (handicap)
Besiri 2020 (291)	50	Transversale	NA	Turquie	HADS	DAS-28	Pas de corrélation	univariée	
Rodriguez 2020 (292)	212	Transversale	NA	Venezuela	CES-D	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	QDV
Overman 2012 (293)	545	Longitudinale	prospective	Pays-Bas	impact of rheumatic diseases on general health and lifestyle (IRGL) questionnaire	Thompson articular index, VS	Corrélation inconstante	multivariée	
Heimans 2013 (294)	222	Longitudinale	prospective	Pays-Bas	BDI	DAS-28	corrélation avec valeurs subjectives du DAS-28 (NAD et EVA-patient) mais pas la VS ni NAG	multivariée	
Matcham 2018 (295)	18 421	Longitudinale	prospective	Royaume-Uni	sous domaine « mental health » de SF-36 et EQ-5D	DAS-28	Corrélation inconstante	multivariée	
Leblanc-Trudeau 2015 (138)	275	Longitudinale	prospective	Canada	CES-D	SDAI	dépression prédit une activité de la maladie plus élevée au cours du temps	multivariée	
Hider 2009 (140)	159	Longitudinale	prospective	Royaume-Uni	HADS	DAS-28	dépression prédit une activité de la maladie plus élevée au cours du temps	multivariée	
Matcham 2016 (139)	379	Longitudinale	prospective	Royaume-Uni	PHQ-9	DAS-28	dépression prédit une activité de la maladie plus élevée au cours du temps	multivariée	
Odegard 2007 (296)	238	Longitudinale	rétrospective	Norvège	AIMS, GHQ	PGA (médecin), VS, CRP	Corrélation pour la dépression ; corrélation inverse pour l'anxiété (activité faible = anxiété forte)	multivariée	douleur

Hassan 2019 (297)	25	Transversale	NA	Egypte	Entretien Clinique basé sur "International Classification of Mental and Behavioral Disorders"	*DAS-28 *CRP	*corrélation dépression et DAS-28 mais pas avec CRP *pas de corrélation anxiété avec DAS28 ni CRP	multivariable	douleur
Cheon 2018 (298)	474	Transversale	NA	Corée du sud	BDI	*DAS-28, CRP *cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , et IL-6)	* corrélation dépression et DAS-28 (sauf NAD et NAG) *pas de corrélation avec cytokines inflammatoires	multivariable	Fatigue
Li 2020 (299)	113	Transversale	NA	Taiwan	HADS	*DAS-28 *taux IL-1, IL-6 et IL-17	*pas de corrélation avec DAS-28 ni IL-1 *corrélation avec IL-6 et IL-17	multivariable	Douleur et QDV
Lee 2014 (123)	169	Transversale	NA	USA	HADS	DAS-28	Variable selon clusters de patients	Multivariable/cluster	
Morf 2021 (300)	267	Transversale	NA	Allemagne Brésil	BDI	*DAS-28 *CRP	Corrélation faible avec DAS-28 pas de corrélation avec CRP	univariable	Douleur, QDV, HAQ
Tiosano 2020 (301)	91	Longitudinale	prospective	Israël	Hamilton Depression and Anxiety Score	DAS-28, CDAI	corrélation	multivariable	
Euesden 2017 (302)	520	Longitudinale	rétrospective	Royaume-Uni	Domaine MCS du score SF-36	DAS-28	corrélation	multivariable	Douleur, HAQ
Kekow 2011 (303)	389	Longitudinale	rétrospective	USA	HADS	DAS-28	corrélation	multivariable	Douleur, fatigue, handicap
Sauter 2020 (304)	235	Transversale	NA	Autriche	BDI	CDAI	corrélation	univariable	
Figueiredo-Braga 2018 (305)	509	Transversale	NA	Portugal	HADS	DAS-28	corrélation	multivariable	

AIMS : arthritis impact measurement scales, BDI : Beck depression inventory, DAS-28 : disease activity score, CES-D : center for epidemiologic studies – depression, HADS : hospital anxiety and depression scale, GHQ : general health questionnaire, HAQ : health assessment questionnaire, MCS : mental component score of SF-36, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées, PGA : physician global assessment, PtGA : patient global assessment, PHQ-9 : patient health questionnaire-9, PROMIS : patient-reported outcomes measurement information system, QDV : qualité de vie, RAID : rhumatoid arthritis impact of disease, SF-36 : medical outcomes study short form 36, SJC66 : swollen joint count 66.

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 8 : revue douleur et activité de la maladie dans la PR**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de douleur	Score d'activité	Corrélation douleur/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Carpenter 2019 (113)	41 études = 18 046 patients	Revue systématique et méta-analyse	NA	international	Fatigue : EVA Dépression : HADS, BDI pain : EVA QDV : SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	méta-analyse	
Evers 2001 (306)	95	Longitudinale	Prospective	Pays-Bas	Impact of Rheumatic Diseases on General Health and Lifestyle (IRGL) Pain Scale	VS	Pas de corrélation	multivariée	
Dobkin 2013 (307)	211	Longitudinale	Prospective	Canada	McGill Pain Questionnaire	DAS-28 CRP	Pas de corrélation	multivariée	
Lee 2011 (308)	157	Longitudinale	Rétrospective	USA	MDHAQ	DAS-28 CRP	Pas de corrélation	multivariée	
Schieir 2009 (277)	180	Longitudinale	Rétrospective	Canada	Short-Form McGill Pain Questionnaire	SJC66 de l'ACR	Pas de corrélation	multivariée	
Guler 2020 (309)	56	Transversale	NA	Turquie	central sensitization inventory	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	
Pollard 2010 (310)	205	Transversale	NA	Royaume-Uni	*douleur : EVA, FM « tender point » *fatigue : EVA	DAS-28 ; CDAI ; VS	Pas de corrélation	multivariée	
Nakagami 2019 (311)	548	Transversale	NA	Japon	EVA	VS, NAG, NAD	Pas de corrélation	multivariée	Dépression, anxiété
Ferreira 2018 (251)	309	Transversale	NA	Portugal	EVA	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	
Lee 2014 (123)	169	Transversale	NA	USA	Brief Pain Inventory	DAS-28	Variable selon clusters de patients	multivariée analyse en cluster	

CDAI : clinical disease activity index, DAS-28 : disease activity score-28, FM : fibromyalgie, EVA : échelle visuelle analogique, MDHAQ : multidimensional health assessment questionnaire,

NAG : nombre d'articulations gonflées, NAD : nombre d'articulations douloureuses, SJC66 : swollen joint count-66

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 9 : revue qualité de vie et activité de la maladie dans la PR**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de qualité de vie	Score d'activité	Corrélation qualité de vie/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Carpenter 2019 (113)	41 études = 18 046 patients	Revue systématique et méta-analyse	NA	international	Fatigue : EVA Dépression : HADS, BDI pain : EVA QDV : SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	méta-analyse	
Rupp 2006 (312)	307	Longitudinale	prospective	Pays-Bas	SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	douleur, dépression
Zou 2020 (313)	213	Longitudinale	prospective	Singapour	EQ-5D	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	dépression, anxiété, fatigue et douleur
Mok 2012 (314)	200	Transversale	NA	Chine	SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	dépression, anxiété, fatigue et douleur
Rodriguez 2020 (292)	212	Transversale	NA	Venezuela	SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	dépression, HAQ
Kwan 2015 (315)	473	Transversale	NA	Singapour	SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	
Haroon 2007 (316)	136	Transversale	NA	Inde	WHOOL-BREF questionnaire	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	HAQ (handicap)
Nicasio 2011 (317)	106	Transversale	NA	USA	SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	HAQ (handicap)
Kojima 2009 (286)	120	Transversale	NA	Japon	SF-36	DAS-28	Pas de corrélation	multivariée	Dépression, anxiété
Jurgens 2014 (318)	535	Longitudinale	prospective	Pays-Bas	Influence of Rheumatic Diseases on General Health and Lifestyle questionnaire	DAS-28	Corrélation inconstante, non cliniquement significative	multivariée	
West 2009 (319)	51	Longitudinale	prospective	Suède	SF-36	DAS-28	Corrélation inconstante	multivariée	
Heimans 2013 (320)	610	Longitudinale	prospective	Pays-Bas	SF-36	DAS-28	*corrélation avec PCS *pas de corrélation avec MCS	multivariée	
Van Der Elst 2020 (124)	333	Longitudinale	prospective	Belgique	RaQoL	DAS-28 CRP	corrélation inconstante, identification de 3 clusters : 1 avec fatigue, QDV, douleur concordant avec activité, 1 avec fatigue dominante décorrelée avec activité, 1 avec fatigue et douleur décorrelées avec activité	multivariée	fatigue, douleur

Puyraimond-Zemmour 2019 (321)	1347	Longitudinale	prospective	France	SF-36	DAS-28	*corrélation avec PCS *pas de corrélation avec MCS	multivariée	
Barnabe 2015 (322)	1586	Longitudinale	rétrospective	Canada	Veteran's RAND 12 Item Health Survey	DAS-28	Corrélation inconstante	ANOVA, Bonferroni	
Luurssen-Masurel 2021 (240)	637	Longitudinale	rétrospective	Pays-Bas	EQ-5D, SF-36	DAS-28	*corrélation avec PCS *pas de corrélation avec MCS	multivariée	
Pitsilka 2015 (323)	117	Transversale	NA	Grèce	RA-QOL	patient activity scale II	corrélation faible	multivariée	support social
Cho 2013 (324)	225	Transversale	NA	Corée du Sud	EQ-5D	DAS-28	Corrélation inconstante	multivariée	douleur
Benitha 2007 (325)	50	Transversale	NA	Afrique du Sud	SF-36	DAS-28	corrélation faible	univariée	
Alishiri 2008 (326)	411	Transversale	NA	Iran	SF-36	DAS-28 PtGA	Corrélation faible	multivariée	dépression, anxiété, douleur, caractéristiques socio-économique, PtGA
Xavier 2019 (327)	290	Longitudinale	prospective	Amérique du Sud	SF-36	MDHAQ RAPID3 (patient-centré)	corrélation	multivariée	
Uutela 2011 (328)	55	Longitudinale	prospective	Finlande	Nottingham Health Profile	DAS-28	corrélation	Generalised estimation equation	HAQ (handicap)
Buitinga 2012 (329)	278	Longitudinale	prospective	Pays-Bas	SF-36 ; EQ-5D	DAS-28	corrélation	univariée	
Brinkman 2019 (330)	293	Longitudinale	rétrospective	Norvège	EQ-5D	DAS-28	corrélation	multivariée	
Nikiphorou 2020 (331)	2701	Longitudinale	rétrospective	Royaume-Uni	SF-36	DAS-28	corrélation	multivariée	
Scott 2018 (332)	2264	Longitudinale	rétrospective	Royaume-Uni	EQ-5D	DAS-28	corrélation	?	
Alemao 2016 (333)	1296	Longitudinale	rétrospective	USA	EQ-5D	DAS-28	corrélation	multivariée	

Qorolli 2019 (334)	68	Transversale	NA	Kosovo	EQ-5D	RAPID3 (patient-centré)	corrélation	multivariée	
Liu 2017 (335)	298	Transversale	NA	Chine	SF-36	DAS-28	corrélation	multivariée	
Santos 2018 (336)	213	Transversale	NA	Portugal	EQ-5D	DAS-28	corrélation	multivariée	Dépression/troubles de l'humeur
Chiu 2014 (337)	230	Transversale	NA	Taiwan	WHOQOL-BREF	DAS-28	corrélation	multivariée	
Bae 2018 (338)	2000	Transversale	NA	Corée du Sud	EQ-5D	DAS-28	corrélation	multivariée	
Besiri 2019 (291)	50	Transversale	NA	Turquie	SF-36	DAS-28	corrélation	univariée	Dépression, anxiété
Rosa-Goncalves 2018 (339)	154	Transversale	NA	Portugal	SF-36	DAS-28	corrélation	multivariée	douleur, niveau d'éducation, âge, genre, caractéristiques socio-économiques
González-Gamboia 2016 (340)	54	Transversale	NA	Mexique	Health-Related Quality of Life Inventory for Latin American Patients		corrélation	multivariée	
Garip 2011 (341)	153	Transversale	NA	Turquie	RAQOL	DAS-28	corrélation	univariée	HAQ (handicap)
da Rocha Castelar Pinheiro 2013 (342)	526	Transversale	NA	Brésil	EQ-5D		corrélation	multivariée	Fatigue, dépression, anxiété
Bedi 2005 (343)	81	Transversale	NA	Inde	WHOQOL-Bref	DAS-28	corrélation	univariée	
Ibn Yacoub 2012 (344)	245	Transversale	NA	Maroc	SF-36	DAS-28	corrélation	multivariée	

DAS-28 : disease activity score-28, EQ-5D : EuroQol-5 dimensions, HAQ : health assessment questionnaire, MCS : mental component summary of SF-36, PCS : physical component summary of SF-36, RAQOL : rheumatoid arthritis quality of life, SF-36 : medical outcomes study short form-36, WHOQOL-BREF : world health organization quality of life bref

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 10 : revue fatigue et activité de la maladie dans le syndrome de Sjogren**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de fatigue	Score d'activité	Corrélation fatigue/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Haldorsen 2011 (115)	141	Longitudinale	Prospective	Norvège	FSS ; FACIT-F	*clinique *25 cytokines inflammatoires	Pas de corrélation	Multivariée	
Seror 2013 (116)	395	Longitudinale	Prospective	France	ESSPRI (domaine fatigue) PROFAD	ESSDAI	Pas de corrélation	Multivariée	“Patient global assessment”
Priori 2010 (345)	35	Transversale	NA	Italie	EVA, HAQ	ESSDAI CRP	Pas de corrélation	Multivariée	douleur, dépression/anxiété
Howard-Tripp 2016 (129)	159	Transversale	NA	Royaume-Uni	Profile of fatigue	*ESSDAI * cytokines inflammatoires	*pas de corrélation avec ESSDAI *corrélation inverse avec cytokines	Multivariée	Dépression/anxiété
Segal 2008 (22)	94	Transversale	NA	USA	FSS, Profile of fatigue	*VS *flux salivaire non stimulé	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression, douleur
Bax 2002 (346)	36	Transversale	NA	Pays-Bas	Dutch fatigue scale	FR, anti-SSA, anti-SSB, taux d'immunoglobulines (IgG, IgM, et IgA), NFS, VS, CRP	*pas de corrélation avec VS, CRP * corrélation inverse avec taux Ig	Multivariée	Dépression
Iannucelli 2012 (31)	50	Transversale	NA	Italie	EVA, HAQ	ESSDAI	Pas de corrélation	Multivariée	douleur, dépression
Hartkamp 2004 (347)	60	Transversale	NA	Pays-Bas	MFI	VS, taux IgG , anémie Taux de cytokines : IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, et TNFa	Pas de corrélation	Univariée	Niveau d'IL-10 (anti-inflammatoire)
Karageorgas 2016 (348)	106	Transversale	NA	Grèce	FACIT-F	ESSDAI ; VS, ACAN signature IFN, marqueur LB (BAFF)	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression/anxiété, douleur, FM
Davies 2019 (128)	120	Transversale	NA	Royaume-Uni	Profile of fatigue	ESSDAI Niveau de cytokines pro-inflammatoires	*Pas de corrélation avec ESSDAI *corrélation inverse avec cytokines inflammatoires	Multivariée	ESSPRI, anxiété/dépression

Koh 2017 (349)	25	Transversale	NA	Corée du sud	ESSPRI (domaine fatigue)	ESSDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression, douleur, QDV, âge, xérostomie
Bodewes 2018 (117)	50	Transversale	NA	Royaume-Uni Pays-Bas	EVA ESSPRI (domaine fatigue) MFI	signature IFN	Pas de corrélation	Multivariée	
Ibn Yacoub 2012 (350)	57	Transversale	NA	Maroc	MAF	Examen clinique VS, CRP	Corrélation avec VS, CRP	Multivariée	Niveau socio-économique

BAFF : B-cell activating factor, ESSDAI : EULAR Sjogren syndrome disease activity index, ESSPRI : EULAR Sjogren syndrome patient reported index, EVA : échelle visuelle analogique, FACIT-F : functional assessment of chronic illness therapy – fatigue, FM : fibromyalgie, FR : facteur rhumatoïde, FSS : fatigue severity scale, HAQ : health assessment questionnaire, MFI : multidimensional fatigue inventory, MAF : multidimensional assessment of fatigue, PROFAD : profile of fatigue and discomfort, QDV : qualité de vie, VS : vitesse de sédimentation

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.



**Annexe 11 : revue dépression-anxiété, qualité de vie et activité de la maladie dans le syndrome de Sjogren**

**Dépression-anxiété et activité de la maladie :**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle anxiété-dépression	Score d'activité	Corrélation anxiété-dépression/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Cui 2018 (29)	160	Transversale	NA	Chine	HADS	ESSDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Fatigue
Bodewes 2018 (117)	50	Transversale	NA	Royaume-Uni ; Pays Bas	HADS	signature IFN	Pas de corrélation	Multivariée	

**Qualité de vie et activité de la maladie :**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de QDV	Score d'activité	Corrélation QDV/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Cornec 2017 (148)	120	Transversale	NA	France	SF-36	ESSDAI	Pas de corrélation	Multivariée	Fatigue, douleur, ESSPRI
Jaskólska 2020 (351)	50	Transversale	NA	Pologne	SF-36	ESSDAI	Pas de corrélation	Multivariée	
Cui 2018 (29)	185	Transversale	NA	Chine	SF-36	ESSDAI	corrélation variable : pas de corrélation avec PCS Corrélation avec MCS	Multivariée	douleur, dépression, fatigue, anxiété

ESSDAI : EULAR Sjogren syndrome disease activity index, ESSPRI : EULAR Sjogren syndrome patient reported index, HADS : hospital anxiety and depression scale, MCS : mental component summary of SF-36, PCS : physical component summary of SF-36, SF-36 : medical outcomes study short form-36

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante.

**Annexe 12 : revue des essais cliniques étudiant les symptômes type 2 dans le syndrome de Sjogren**

Auteurs	n	Type d'étude	Traitements évalués	Pays	Echelle symptôme type 2	Score d'activité	Efficacité sur l'activité de la maladie	Efficacité sur symptômes type 2	Corrélation
Posada 2021 (133)	30	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	RSLV-132 nuclease therapy	Royaume-Uni	Fatigue : FACIT-F ; Prof	ESSDAI signature IFN	Non	Oui	Corrélation inverse
Devauchelle-Pensec 2014 (352)	120	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Rituximab	France	Fatigue, douleur : EVA	ESSDAI	Non	Oui	Pas de corrélation
Dass 2008 (353)	17	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Rituximab	Royaume-Uni	*Fatigue : FACIT-F ; Prof *QDV : SF-36	VS, CRP, taux IgG flux salivaire non stimulé	Non	Oui	Pas de corrélation
Van Woerkom 2007 (354)	15	Essai clinique randomisé en ouvert	Leflunomide	Pays-bas	*Fatigue : MFI *QDV : SF-36 *dépression : Zung Self-rating Depression Scale	VS, CRP, taux IgG	Non	Oui	Pas de corrélation
Miyamoto 2019 (355)	45	Essai clinique randomisé	Programme de marche supervisé	Brésil	*Fatigue : FACIT-F *Dépression : BDI *HRQOL : SF-36	ESSDAI	Non	Oui	Pas de corrélation
Machado 2019 (356)	11	Essai clinique randomisé en ouvert	Abatacept	Brésil	*QDV : SF-36 *Fatigue : FACIT-F	ESSDAI	Oui	Non	Pas de corrélation
Norheim 2012 (357)	26	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Anakinra	Norvège	*Fatigue : FSS *dépression : BDI	VS, CRP, NFS, taux d'Ac	Oui	Non	Pas de corrélation
Meijer 2010 (358)	30	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Rituximab	Pays-bas	*fatigue : MFI *QDV : SF-36	*Flux salivaire stimulé *test Shimmer *atteintes d'organes	Oui	Oui	Oui
Hartkamp 2018 (359)	60	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	DHEA	Pays-bas	*fatigue : MFI *QDV : SF-36	VS taux IgG	Oui	Oui	Pas de corrélation
Dorner 2019 (360)	27	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Ianalumab	Allemagne	*fatigue : MFI ESSPRI (sécheresse, fatigue, douleur)	ESSDAI	Oui	Oui	Oui
Bowman 2017 (361)	133	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo	Rituximab	Royaume-Uni	fatigue : EVA	ESSDAI	Non	Non	Oui

BDI : Beck depression inventory, DHEA : déhydroépiandrostérone, ESSDAI : EULAR Sjogren syndrome disease activity index, ESSPRI : EULAR Sjogren syndrome patient reported index, EVA : échelle visuelle analogique, FACIT-F : functional assessment of chronic illness therapy – fatigue, FSS : fatigue severity scale, MFI : multidimensional fatigue inventory, Prof : profile of fatigue, QDV : qualité de vie, SF-36 : medical outcomes study short form-36.

En noir : discordance de l'efficacité sur l'activité de la maladie et sur les symptômes type 2. En vert : absence d'efficacité sur l'activité maladie ni sur les symptômes type 2. En rose : efficacité sur l'activité de la maladie et sur les symptômes type 2.

**Annexe 13 : revue fatigue et activité de la maladie dans la sclérodémie systémique**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de fatigue	Score d'activité	Corrélation fatigue/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Peytrignet 2018 (118)	326	Longitudinale	Prospective	Europe	FACIT-F	mRSS	Pas de corrélation	Univariée	CTC, atteinte cardio-respiratoire, CRP, VS, anémie
Assassi 2011 (362)	256	Longitudinale	Prospective	USA	FSS	mRSS Medsger disease severity scale	Pas de corrélation	Multivariée	Douleurs, symptômes gastro-intestinaux, corrélation inverse avec DLCO
Sandusky 2008 (363)	107	Transversale	NA	USA	MAF	Extension de l'atteinte cutanée	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression, douleurs
Thombs 2009 (364)	659	Transversale	NA	Canada	SF-36 vitality	mRSS EVA (médecin)	Pas de corrélation	Multivariée	Dépression, douleur, dyspnée, symptômes gastro-intestinaux
Strickland 2012 (365)	68	Transversale	NA	Royaume-Uni	FACIT-F	mRSS	Pas de corrélation	Multivariée	QDV
Ibn Yacoub 2012 (366)	64	Transversale	NA	Maroc	MAF	mRSS	Pas de corrélation	Multivariée	douleur, faible CV, VS
Levis 2016 (367)	785	Transversale	NA	Canada	FACIT-F	mRSS Medsger disease severity scale	pas de corrélation avec mRSS Corrélation avec Medsger scale	Multivariée	Age, niveau d'éducation
Yakut 2021 (368)	35	Transversale	NA	Turquie	Fatigue impact scale	Echelle de dyspnée : mMRC DLCO Force musculaire	Corrélation	Univariée	QDV

CTC : corticoïdes, CV : capacité vitale, DLCO : diffusion libre monoxyde de carbone, FACIT-F : functional assessment of chronic illness therapy-fatigue, FSS : fatigue severity scale, MAF : multidimensional assessment of fatigue, mMRC : modified medical research council, mRSS : modified Rodnan skin score, QDV : qualité de vie, SF-36 : medical outcomes study short form-36

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 14 : revue dépression-anxiété et activité de la maladie dans la sclérodémie systémique**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle d'anxiété-dépression	Score d'activité	Corrélation dépression-anxiété/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Jewett 2013 (369)	345	Transversale	NA	Canada	Entretien Clinique structuré (DSM IV)	mRSS Medsger Scleroderma disease severity scale	Pas de corrélation	Univariée	Symptômes gastro-intestinaux
Faezi 2017 (370)	114	Transversale	NA	Iran	Beck Depression Inventory Cattell questionnaire	mRSS	Pas de corrélation	Multivariée	Symptômes gastro-intestinaux, dyspnée, HAQ (handicap)
Legendre 2005 (371)	42	Transversale	NA	France	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ; Hamilton Anxiety Rating Scale	Medsger severity scale	Pas de corrélation	Univariée	
Muller 2012 (372)	72	Transversale	NA	Allemagne	CES-D	Critères EUSTAR mRSS	Pas de corrélation	Multivariée	QDV, douleur, HAQ (handicap)
Ostojic 2010 (373)	35	Transversale	NA	Serbie	BDI Zung's anxiety self-assessment scale	Évaluation Clinique de l'atteinte cutanée, pulmonaire, cardiaque	Pas de corrélation	Univariée	Dépression avec anxiété et inversement ; douleur
Nguyen 2014 (374)	381	Transversale	NA	France	HADS	Évaluation Clinique de l'atteinte cutanée, pulmonaire, cardiaque total skin score	Pas de corrélation	Multivariée	HAQ (handicap), QDV
Nietert 2005 (375)	72	Transversale	NA	USA	CES-D		Pas de corrélation	Multivariée	symptômes gastro-intestinaux, handicap, faiblement avec atteinte cardiaque et CTC
Baubet 2011 (376)	100	Transversale	NA	France	HADS	Atteinte d'organe	Pas de corrélation	Multivariée	âge, symptômes gastro-intestinaux, QDV
Matsuura 2003 (377)	50	Transversale	NA	Japon	BDI	mRSS Medsger Scleroderma disease severity scale VS, CRP	Pas de corrélation	Multivariée	HAQ, douleur
Kwakkenbos 2012 (378)	215	Transversale	NA	Pays-Bas	CES-D	mRSS	Pas de corrélation	Multivariée	Fatigue, douleur, support social, impuissance

Wafki 2011 (379)	59	Transversale	NA	Maroc	PHQ-9	mRSS EVA médecin	*pas de corrélation avec mRSS *Corrélation avec EVA médecin	Univariée	douleur, QDV, VS, CRP, durée de la maladie
Milette 2010 (380)	566	Transversale	NA	Canada	CES-D ; PHQ-9	mRSS EVA praticien	*pas de corrélation pour PHQ-9 *Corrélation pour CES-D avec mRSS, pas avec EVA	Multivariée	Dyspnée, symptômes gastro-intestinaux, niveau socio-économique
Tedeschini 2014 (381)	78	Transversale	NA	Italie	BDI	*mRSS *Valentini disease activity index	*pas de corrélation avec mRSS *Corrélation avec Valentini index	Multivariée	douleur
Thombs 2008 (382)	376	Transversale	NA	Canada	CES-D	mRSS EVA praticien	*pas de corrélation avec mRSS *Corrélation avec VAS	Multivariée	Dyspnée, symptômes gastro-intestinaux, niveau socio-économique
Richards 2004 (383)	57	Transversale	NA	Royaume-Uni	HADS	mRSS (praticien) SSc EVA (patient)	Pas de corrélation avec mRSS Corrélation avec EVA patient	Multivariée	
Golemati 2013 (384)	85	Transversale	NA	Grèce	Dépression/anxiété : HADS, CES-D	Valentini disease activity index	Corrélation	Univariée	

BDI : Beck depression inventory, CES-D : center for epidemiologic studies – depression, DSM : diagnostic and statistical manual, EUSTAR : European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trials and Research mRSS : modified Rodnan skin score, HADS : hospital anxiety and depression scale, HAQ : health assessment questionnaire, PHQ-9 : patient health questionnaire-9, QDV : qualité de vie

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 15 : revue douleur et activité de la maladie dans la sclérodémie systémique**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de douleur	Score d'activité	Corrélation douleur/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Perrot 2013 (385)	82	Transversale	NA	France	McGill Questionnaire, EVA	Valentini score	Pas de corrélation	Univariée	
Schieir 2010 (30)	585	Transversale	NA	Canada	Echelle numérique	mRSS atteinte d'organe	Pas de corrélation avec mRSS	Multivariée	Corrélation avec Raynaud, ulcère, symptômes gastro-intestinaux, synovite
Ostojic 2019 (386)	42	Transversale	NA	Serbie	EVA, PainDetect screening questionnaire	Scleroderma Assessment Questionnaire (rapporté par patient)	Corrélation variable (seulement douleur articulaire)	Univariée	Dépression, QDV

EVA : Echelle visuelle analogique, mRSS : modified Rodhan skin score, QDV : qualité de vie

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante.

**Annexe 16 : revue qualité de vie et activité de la maladie dans la sclérodémie systémique.**

Auteurs	n	Transversale ou longitudinale	Rétrospective ou prospective	Pays	Echelle de QDV	Score d'activité	Corrélation QDV/Activité	Uni ou multivariée	Autres corrélations
Peytrignet 2018 (118)	326	Longitudinale	Prospective	Europe	SF-36	mRSS	Pas de corrélation	Univariée	CTC, atteinte cardio-respiratoire
Danieli 2005 (387)	76	Transversale	NA	Italie	SF-36	Valentini disease activity index	Pas de corrélation	Univariée	Dépression, handicap (HAQ)
Strickland 2012 (365)	68	Transversale	NA	Royaume-Uni	EQ-5D	mRSS	Pas de corrélation	Multivariée	fatigue
Muller 2012 (372)	72	Transversale	NA	Allemagne	EQ-5D	Critères EUSTAR mRSS	Pas de corrélation	Multivariée	dépression, douleur, HAQ (handicap)
Khanna 2005 (388)	138	Transversale	NA	USA	SF-36	<b>Rapportés par patient :</b> EVA sévérité, EVA dyspnée, questionnaire dyspnée <b>objectives :</b> DLCO, CVF	*Corrélation faible avec les variables objectives Forte *corrélation avec variables rapportés par patients	Multivariée	
Sierakowska 2019 (389)	231	Transversale	NA	Pologne	SSc Quality of life Questionnaire	<b>EVA patient :</b> Score de sévérité (0-100) Score de troubles digestifs (0-100) Score de dyspnée (0-100) Raynaud (0-100) mRSS	Tendance à la corrélation	Multivariée	Fatigue, anxiété, HAQ
Hudson 2008 (390)	337	Transversale	NA	Canada	World Health Organization Disability Assessment Schedule II	mRSS	Corrélation	Multivariée	Fatigue, dépression, douleur, dyspnée, ulcère digitaux

CVF : capacité vitale forcée, DLCO : diffusion libre monoxyde de carbone, EUSTAR : European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trials and Research, EVA : échelle visuelle analogique, HAQ : health assessment questionnaire, mRSS : modified Rodnan skin score, SF-36 : medical outcomes study short form-36

En noir : études montrant une absence de corrélation. En vert : études montrant une corrélation faible, inconstante. En rose : études montrant une corrélation.

**Annexe 17 : revue essais cliniques étudiant l'efficacité sur symptômes type 2 dans la sclérodermie systémique**

auteurs	n	Type d'étude	Traitement évalué	Pays	Echelle symptôme type 2	Echelle d'activité	Efficacité sur l'activité	Efficacité sur symptômes type 2	Observation
Distler 2019 (119)	576 patients	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo phase III	nintedanib	international	QDV : St. George's Respiratory Questionnaire *QDV : St. George's Respiratory Questionnaire *Fatigue : FACIT-F	CVF mRSS	oui	Non	Pas de corrélation
Khanna 2020 (120)	210 patients	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo phase III	Tocilizumab	international		mRSS CVF	oui	Non	Pas de corrélation
Gordon 2017 (391)	20 patients	Essai clinique randomisé double aveugle vs placebo phase II	belimumab	USA	*QDV : SF-36 *douleur : EVA	mRSS	Non	Non	NA
Khanna 2007 (121)	158 patients	Essai clinique randomisé	Oral cyclophosphamide	USA	*QDV : SF-36	CVF	oui	oui	Pas de corrélation de CVF avec QDV

CVF : capacité vitale forcée, EVA : échelle visuelle analogique, FACIT-F : functional assessment of chronic illness therapy – fatigue, mRSS : modified Rodnan skin score, QDV : qualité de vie, SF-36 : medical outcomes study short form-36.

En noir : discordance de l'efficacité sur l'activité de la maladie et sur les symptômes type 2. En vert : absence d'efficacité sur l'activité maladie ni sur les symptômes type 2. En rose : efficacité sur l'activité de la maladie et sur les symptômes type 2.



## VII. Bibliographie

1. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993 Sep;14(9):426–30.
2. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012 Aug;11(10):754–65.
3. National Health Institut. Autoimmune diseases. 2022 Feb. <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/conditions/autoimmune/index.cfm#footnote1>.
4. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):369–95.
5. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *The Lancet*. 1995 Jan;345(8942):99–103.
6. Rogers MP, Fozdar M. Psychoneuroimmunology of autoimmune disorders. *Adv Neuroimmunol*. 1996 Jan;6(2):169–77.
7. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis: *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jan;17(1):86–90.
8. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *Rev Médecine Interne*. 2014 Aug;35(8):503–11.
9. Caielli S, Athale S, Domic B, Murat E, Chandra M, Banchereau R, et al. Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus. *J Exp Med*. 2016 May 2;213(5):697–713.
10. Caielli S, Cardenas J, de Jesus AA, Baisch J, Walters L, Blanck JP, et al. Erythroid mitochondrial retention triggers myeloid-dependent type I interferon in human SLE. *Cell*. 2021 Aug 19;184(17):4464-4479.e19.
11. Feng F, Nyland J, Banyai M, Tatum A, Silverstone AE, Gavalchin J. The induction of the lupus phenotype by estrogen is via an estrogen receptor- $\alpha$ -dependent pathway. *Clin Immunol*. 2010 Feb;134(2):226–36.
12. Haute Autorité de Santé - Protocole National de Diagnostic et de Soins : Lupus Systémique. 2017 Mar. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2751894/fr/lupus-systemique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751894/fr/lupus-systemique)
13. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215–26.
14. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222–33.
15. Alain Ehrenberg. *La Fatigue d'être soi : Dépression et société*. Odile Jacob, pp.351, 1998, Bibliothèque (Paris), issn 1957-9411).
16. Fondation Jean Jaurès. Une société fatiguée. 2021 Nov. <https://www.jean-jaures.org/publication/une-societe-fatiguee/>
17. Davies K, Dures E, Ng WF. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: current knowledge and areas for future research. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Nov;17(11):651–64.

18. Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N. What is Fatigue? Pathological and Nonpathological Fatigue. *PM&R*. 2010 May;2(5):327–31.
19. Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):245–6.
20. American Autoimmune Related Disease Association. Profound debilitating fatigue found to be a major issue for autoimmune disease patients in new national survey. 2015 Mar. <https://autoimmune.org/wp-content/uploads/2021/06/FatigueSurvey.pdf>
21. Overman CL, Kool MB, Da Silva JAP, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol*. 2016 Feb;35(2):409–15.
22. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1780–7.
23. Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol*. 2012 Apr;7(2):217–27.
24. Hewlett S, Ambler N, Almeida C, Cliss A, Hammond A, Kitchen K, et al. Self-management of fatigue in rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial of group cognitive-behavioural therapy. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun 1;70(6):1060–7.
25. Basta F, Afeltra A, Margiotta DPE. Review Fatigue in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;11.
26. Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*. 2013 Apr;22(5):409–16.
27. Enns MW, Bernstein CN, Kroeker K, Graff L, Walker JR, Lix LM, et al. The association of fatigue, pain, depression and anxiety with work and activity impairment in immune mediated inflammatory diseases. Soundy A, editor. *PLOS ONE*. 2018 Jun 7;13(6):e0198975.
28. Thombs BD, Taillefer SS, Hudson M, Baron M. Depression in patients with systemic sclerosis: A systematic review of the evidence. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):1089–97.
29. Cui Y, Xia L, Li L, Zhao Q, Chen S, Gu Z. Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2018 Dec;18(1):131.
30. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Boivin JF, Steele R, Bernatsky S, et al. Prevalence, severity, and clinical correlates of pain in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. 2010 Mar;62(3):409–17.
31. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Dec;30(6 Suppl 74):117–21.
32. Falasinnu T, Drenkard C, Bao G, Mackey S, Lim SS. The Problem of Pain in Systemic Lupus Erythematosus: An Explication of the Role of Biopsychosocial Mechanisms. *J Rheumatol*. 2021 Aug;48(8):1279–89.
33. Heiberg T. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb 1;64(2):191–5.
34. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, Johnstone R, Gomez-Reino J, Eberhardt E, et al. Patient Perceptions concerning Pain Management in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Int Med Res*. 2010 Aug;38(4):1213–24.
35. McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006 Oct;15(10):633–43.

36. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):123–30.
37. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, Vivino FB, Murukutla N, Brodscholl J, et al. Primary Sjögren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Dec;7(1):46.
38. Hudson M, Thombs BD, Steele R, Panopalis P, Newton E, Baron M, et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis: A systematic review. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug 15;61(8):1112–20.
39. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Jun;27(3):363–75.
40. Neville C, Clarke AE, Joseph L, Belisle P, Ferland D, Fortin PR. Learning from discordance in patient and physician global assessments of systemic lupus erythematosus disease activity. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):675–9.
41. Alarcón GS, McGwin G, Brooks K, Roseman JM, Fessler BJ, Sanchez ML, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XI. Sources of discrepancy in perception of disease activity: a comparison of physician and patient visual analog scale scores. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;47(4):408–13.
42. Golder V, Ooi JJY, Antony AS, Ko T, Morton S, Kandane-Rathnayake R, et al. Discordance of patient and physician health status concerns in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Mar;27(3):501–6.
43. Yen JC, Abrahamowicz M, Dobkin PL, Clarke AE, Battista RN, Fortin PR. Determinants of discordance between patients and physicians in their assessment of lupus disease activity. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1967–76.
44. Cho SK, Sung YK, Choi CB, Bang SY, Cha HS, Choe JY, et al. What factors affect discordance between physicians and patients in the global assessment of disease activity in rheumatoid arthritis? *Mod Rheumatol*. 2017 Jan 2;27(1):35–41.
45. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487–97.
46. Desthieux C, Hermet A, Granger B, Fautrel B, Gossec L. Patient-Physician Discordance in Global Assessment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis: Drivers and Frequency of Patient-Physician Discordance in RA. *Arthritis Care Res*. 2016 Dec;68(12):1767–73.
47. Sloan M, Lever E, Gordon C, Harwood R, Georgopoulou S, Naughton F, et al. Medication decision-making and adherence in lupus: patient–physician discordance and the impact of previous ‘adverse medical experiences.’ *Rheumatology*. 2021 Jul 10;keab534.
48. Kernder A, Elefante E, Chehab G, Tani C, Mosca M, Schneider M. The patient's perspective: are quality of life and disease burden a possible treatment target in systemic lupus erythematosus? *Rheumatology*. 2020 Dec 5;59(Supplement\_5):v63–8.
49. Morris G, Berk M, Galecki P, Walder K, Maes M. The Neuro-Immune Pathophysiology of Central and Peripheral Fatigue in Systemic Immune-Inflammatory and Neuro-Immune Diseases. *Mol Neurobiol*. 2016 Mar;53(2):1195–219.
50. Meyer T, Stanske B, Kochen MM, Cordes A, Yüksel I, Wachter R, et al. Elevated Serum Levels of Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor Are Both Associated With Vital Exhaustion in Patients With Cardiovascular Risk Factors. *Psychosomatics*. 2010 May;51(3):248–56.
51. Yang T, Yang Y, Wang D, Li C, Qu Y, Guo J, et al. The clinical value of cytokines in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019 Jun 28;17(1):213.
52. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*. 2014 Dec;224:164–75.

53. Reimund JM. Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques Oxidative stress in chronic inflammatory syndromes. *Nutr Clin Métabolisme*. 2002;10.
54. Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolocci N, et al. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biol Chem*. 2004 Jan 5;385(1):1–10.
55. Chen X, Andresenl BT, Hill M, Zhang J, Booth F, Zhang C. Role of Reactive Oxygen Species in Tumor Necrosis Factor-alpha Induced Endothelial Dysfunction. *Curr Hypertens Rev*. 2008 Nov;4(4):245–55.
56. Goñi M, Basu N, Murray A, Waiter G. Neural Indicators of Fatigue in Chronic Diseases: A Systematic Review of MRI Studies. *Diagnostics*. 2018 Jun 21;8(3):42.
57. Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med*. 2015 Dec;13(1):28.
58. Johnson EO, Vlachoyiannopoulos PG, Skopouli FN, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Hypofunction of the stress axis in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998 Aug;25(8):1508–14.
59. Gutiérrez MA, Garcia ME, Rodriguez JA, Rivero S, Jacobelli S. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7(6):404–8.
60. Straub RH, Paimela L, Peltomaa R, Schölmerich J, Leirisalo-Repo M. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):654–62.
61. Mandl T, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Autonomic and orthostatic dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1869–74.
62. Tarn J, Legg S, Mitchell S, Simon B, Ng WF. The Effects of Noninvasive Vagus Nerve Stimulation on Fatigue and Immune Responses in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc*. 2019 Jul;22(5):580–5.
63. Genovese MC, Gaylis NB, Sikes D, Kivitz A, Lewis Horowitz D, Peterfy C, et al. Safety and efficacy of neurostimulation with a miniaturised vagus nerve stimulation device in patients with multidrug-refractory rheumatoid arthritis: a two-stage multicentre, randomised pilot study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep;2(9):e527–38.
64. Thomas KS, Motivala S, Olmstead R, Irwin MR. Sleep depth and fatigue: role of cellular inflammatory activation. *Brain Behav Immun*. 2011 Jan;25(1):53–8.
65. Palagini L, Tani C, Mauri M, Carli L, Vagnani S, Bombardieri S, et al. Sleep disorders and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014 Feb;23(2):115–23.
66. Keyser RE, Rus V, Cade WT, Kalappa N, Flores RH, Handwerker BS. Evidence for aerobic insufficiency in women with systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb 15;49(1):16–22.
67. Løppenthin K, Esbensen BA, Østergaard M, Jennum P, Tolver A, Aadahl M, et al. Physical activity and the association with fatigue and sleep in Danish patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015 Oct;35(10):1655–64.
68. Rongen-van Dartel S a. A, Repping-Wuts H, Flendrie M, Bleijenberg G, Metsios GS, van den Hout WB, et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2015 Aug;67(8):1054–62.
69. Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003 Sep;42(9):1050–4.
70. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020 Jul;107(2):234–56.

71. Syed SA, Beurel E, Loewenstein DA, Lowell JA, Craighead WE, Dunlop BW, et al. Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response. *Neuron*. 2018 Sep;99(5):914-924.e3.
72. Nissen HA, Spencer KA. The Psychogenic Problem (Endocrinal and Metabolic) in Chronic Arthritis. *N Engl J Med*. 1936 Mar 19;214(12):576-81.
73. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2017 Jun 13 [cited 2022 Mar 30]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-017-0632-1>
74. Lanquillon S. Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Apr;22(4):370-9.
75. Nichilatti LP, Fernandes JM, Marques CP. Physiopathology of pain in systemic erythematosus lupus. *Lupus*. 2020 Jun;29(7):721-6.
76. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1348-57.
77. Arnaud L, Gavand PE, Voll R, Schwarting A, Maurier F, Blaison G, et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology*. 2019 Jun 1;58(6):987-96.
78. Petri MA, Martin RS, Scheinberg MA, Furie RA. Assessments of fatigue and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus enrolled in the Phase 2 clinical trial with blisibimod. *Lupus*. 2017 Jan;26(1):27-37.
79. Strand V, Berry P, Lin X, Asukai Y, Punwaney R, Ramachandran S. Long-Term Impact of Belimumab on Health-Related Quality of Life and Fatigue in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Six Years of Treatment. *Arthritis Care Res*. 2019 Jun;71(6):829-38.
80. Gomez A, Qiu V, Cederlund A, Borg A, Lindblom J, Emamikia S, et al. Adverse Health-Related Quality of Life Outcome Despite Adequate Clinical Response to Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med*. 2021 Apr 16;8:651249.
81. Parodis I, Sjöwall C, Jönsen A, Ramsköld D, Zickert A, Frodlund M, et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr;16(4):343-51.
82. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): Relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug 15;55(4):628-35.
83. Lai JS, Beaumont JL, Ogale S, Brunetta P, Cella D. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale in Patients with Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus, Participating in a Clinical Trial. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):672-9.
84. Tayer WG, Nicassio PM, Weisman MH, Schuman C, Daly J. Disease Status Predicts Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. :9.
85. Williams EM, Hyer JM, Viswanathan R, Faith TD, Egede L, Oates JC, et al. Cytokine balance and behavioral intervention; findings from the Peer Approaches to Lupus Self-Management (PALS) project. *Hum Immunol*. 2017 Sep;78(9):574-81.
86. Moazzami M, Strand V, Su J, Touma Z. Dual trajectories of fatigue and disease activity in an inception cohort of adults with systemic lupus erythematosus over 10 years. *Lupus*. 2021 Apr;30(4):578-86.

87. Burgos PI, Alarcón GS, McGwin G, Crews KQ, Reveille JD, Vilá LM. Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1179–86.
88. Heijke R, Björk M, Frodlund M, McDonald L, Alemao E, Sjöwall C. Relationship between remission, disease activity and patient-reported outcome measures in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020 May;29(6):625–30.
89. Azizoddin DR, Jolly M, Arora S, Yelin E, Katz P. Longitudinal Study of Fatigue, Stress, and Depression: Role of Reduction in Stress Toward Improvement in Fatigue. *Arthritis Care Res.* 2020 Oct;72(10):1440–8.
90. Rogers JL, Eudy AM, Pisetsky D, Criscione-Schreiber LG, Sun K, Doss J, et al. Using Clinical Characteristics and Patient-Reported Outcome Measures to Categorize Systemic Lupus Erythematosus Subtypes. *Arthritis Care Res.* 2021 Mar;73(3):386–93.
91. Monahan RC, Beaart-van de Voorde LJ, Eikenboom J, Fronczek R, Kloppenburg M, Middelkoop HA, et al. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric symptoms is associated with anxiety and depression rather than inflammatory disease activity. *Lupus.* 2021 Jun;30(7):1124–32.
92. Azizoddin DR, Gandhi N, Weinberg S, Sengupta M, Nicassio PM, Jolly M. Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus.* 2019 Feb;28(2):163–73.
93. Yilmaz-Oner S, Ilhan B, Can M, Alibaz-Oner F, Polat-Korkmaz O, Ozen G, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity, quality of life and psychosocial factors. *Z Für Rheumatol.* 2017 Dec;76(10):913–9.
94. Pinto B, Dhooria A, Grover S, Jolly M, Raj JM, Sharma A. Fatigue and its correlates in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2021 Mar;40(3):905–11.
95. Elera-Fitzcarrald C, Reátegui-Sokolova C, Gamboa-Cárdenas RV, Medina M, Zevallos F, Pimentel-Quiroz VR, et al. Age at diagnosis and health-related quality of life are associated with fatigue in systemic lupus erythematosus patients: Data from the Almenara Lupus Cohort. *Lupus.* 2020 Oct;29(12):1644–9.
96. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, Ferro F, Parma A, Carli L, et al. Impact of fatigue on health-related quality of life and illness perception in a monocentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *RMD Open.* 2020 Feb;6(1):e001133.
97. Dima A, Caraiola S, Delcea C, Ionescu RA, Jurcut C, Badea C. Self-reported disease severity in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2019 Mar;39(3):533–9.
98. Mahieu MA, Ahn GE, Chmiel JS, Dunlop DD, Helenowski IB, Semanik P, et al. Fatigue, patient reported outcomes, and objective measurement of physical activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016 Oct;25(11):1190–9.
99. Fonseca R, Bernardes M, Terroso G, de Sousa M, Figueiredo-Braga M. Silent Burdens in Disease: Fatigue and Depression in SLE. *Autoimmune Dis.* 2014;2014:1–9.
100. Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Lack of Associations to Serum Cytokines, Antiphospholipid Antibodies, or Other Disease Characteristics. *J Rheumatol.* :5.
101. Mattsson M, Möller B, Lundberg IE, Gard G, Boström C. Reliability and validity of the Fatigue Severity Scale in Swedish for patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2008 Jan;37(4):269–77.
102. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: Contributions of Disease Activity, Pain, Depression, and Perceived Social Support. *J Rheumatol.* :7.

103. Somers TJ, Kurakula PC, Criscione-Schreiber L, Keefe FJ, Clowse MEB. Self-efficacy and pain catastrophizing in systemic lupus erythematosus: relationship to pain, stiffness, fatigue, and psychological distress. *Arthritis Care Res.* 2012 Sep;64(9):1334–40.
104. Choi ST, Kang JI. Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: association with depression, fatigue, disease activity and damage. :8.
105. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, Signorini V, Parma A, Carli L, et al. Articular involvement, steroid treatment and fibromyalgia are the main determinants of patient-physician discordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2020 Oct 14;22(1):241.
106. Margiotta DPE, Fasano S, Basta F, Pierro L, Riccardi A, Navarini L, et al. The association between duration of remission, fatigue, depression and health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019 Dec;28(14):1705–11.
107. Horisberger A, Courvoisier D, Ribi C. The Fatigue Assessment Scale as a simple and reliable tool in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec;21(1):80.
108. Zonana-Nacach A, Roseman JM, McGwin G, Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus.* 2000 Feb;9(2):101–9.
109. Tench CM. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2000 Nov 1;39(11):1249–54.
110. Da Costa D, Dritsa M, Bernatsky S, Pineau C, Ménard HA, Dasgupta K, et al. Dimensions of fatigue in systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral and psychosocial factors. *J Rheumatol.* 2006 Jul;33(7):1282–8.
111. Arnaud L, Mertz P, Amoura Z, Voll RE, Schwarting A, Maurier F, et al. Patterns of fatigue and association with disease activity and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021 Jun 18;60(6):2672–7.
112. Shi Y, Li M, Liu L, Wang Z, Wang Y, Zhao J, et al. Relationship between disease activity, organ damage and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021 Jan;20(1):102691.
113. Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, Nikiphorou E, Gwinnutt J, Verstappen S, et al. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Apr;50(2):209–19.
114. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Musculoskeletal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2016 Jun 6 [cited 2022 Feb 23];2016(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008334.pub2>
115. Haldorsen K, Bjelland I, Bolstad A, Jonsson R, Brun J. A five-year prospective study of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R167.
116. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G, et al. European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index: A Complete Picture of Primary Sjögren's Syndrome Patients: ESSDAI and ESSPRI for Evaluation of Primary SS. *Arthritis Care Res.* 2013 Aug;65(8):1358–64.
117. Bodewes ILA, Al-Ali S, van Helden-Meeuwsen CG, Maria NI, Tarn J, Lendrem DW, et al. Systemic interferon type I and type II signatures in primary Sjögren's syndrome reveal differences in biological disease activity. *Rheumatology.* 2018 May 1;57(5):921–30.

118. Peytrignet S, Denton CP, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, Silman A, et al. Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. *Rheumatology*. 2018 Feb 1;57(2):370–81.
119. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518–28.
120. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):963–74.
121. Khanna D, Yan X, Tashkin DP, Furst DE, Elashoff R, Roth MD, et al. Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1676–84.
122. Lipsky AM, Greenland S. Causal Directed Acyclic Graphs. *JAMA*. 2022 Mar 15;327(11):1083-1084.
123. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Shadick NA, Williams DA, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Aug;66(8):2006–14.
124. Van der Elst K, Verschueren P, De Cock D, De Groef A, Stouten V, Pazmino S, et al. One in five patients with rapidly and persistently controlled early rheumatoid arthritis report poor well-being after 1 year of treatment. *RMD Open*. 2020 Apr;6(1):e001146.
125. Kellahan SR, Huang X, Lew D, Xian H, Eisen S, Kim AHJ. Depressed Symptomatology Persists Over Time in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arthritis Care Res*. 2021 Dec 10;acr.24833.
126. Corneloup M, Maurier F, Wahl D, Muller G, Aumaitre O, Seve P, et al. Disease-specific quality of life following a flare in systemic lupus erythematosus: an item response theory analysis of the French EQUAL cohort. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020 Jun 1;59(6):1398–406.
127. Segulier J, Jouve E, Bobot M, Whalen E, Dussol B, Gentile S, et al. Paradoxical association between blood modular interferon signatures and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020 Aug 1;59(8):1975–83.
128. Davies K, Mirza K, Tarn J, Howard-Tripp N, Bowman SJ, Lendrem D, et al. Fatigue in primary Sjögren’s syndrome (pSS) is associated with lower levels of proinflammatory cytokines: a validation study. *Rheumatol Int*. 2019 Nov;39(11):1867–73.
129. Howard Tripp N, Tarn J, Natasari A, Gillespie C, Mitchell S, Hackett KL, et al. Fatigue in primary Sjögren’s syndrome is associated with lower levels of proinflammatory cytokines. *RMD Open*. 2016 Jul;2(2):e000282.
130. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Nov;16(11):645–60.
131. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C, et al. B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2019 May 7;170(9):585.
132. Chiche L, Jourde-Chiche N, Cornec D. Should the Biopsychosocial Model Be Considered in Systemic Autoimmune Diseases? Comment on the Article by Posada et al. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2021 Apr;73(4):717–8.
133. Posada J, Valadkhan S, Burge D, Davies K, Tarn J, Casement J, et al. Improvement of Severe Fatigue Following Nuclease Therapy in Patients With Primary Sjögren’s Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan;73(1):143–50.
134. Wagner-Jauregg J. Fever Therapy: Its Rationale in Diseases of the Nervous System. *Edinb Med J*. 1936 Jan;43(1):1–12.



135. Pradeu T. *Philosophy of Immunology* [Internet]. 1st ed. Cambridge University Press; 2019 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108616706/type/element>
136. Snyder-Mackler N, Sanz J, Kohn JN, Brinkworth JF, Morrow S, Shaver AO, et al. Social status alters immune regulation and response to infection in macaques. *Science*. 2016 Nov 25;354(6315):1041–5.
137. Zhang X, Lei B, Yuan Y, Zhang L, Hu L, Jin S, et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation. *Nature*. 2020 May;581(7807):204–8.
138. Leblanc-Trudeau C, Dobkin PL, Carrier N, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, et al. Depressive symptoms predict future simple disease activity index scores and simple disease activity index remission in a prospective cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Rheumatology*. 2015 Dec;54(12):2205–14.
139. Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology*. 2016 Feb;55(2):268–78.
140. Hider SL, Tanveer W, Brownfield A, Matthey DL, Packham JC. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology*. 2009 Sep 1;48(9):1152–4.
141. Aranow C, Atish-Fregoso Y, Lesser M, Mackay M, Anderson E, Chavan S, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation reduces pain and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, sham-controlled pilot trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):203–8.
142. Ramkissoon CM, Güemes A, Vehi J. Overview of therapeutic applications of non-invasive vagus nerve stimulation: a motivation for novel treatments for systemic lupus erythematosus. *Bioelectron Med*. 2021 May 25;7(1):8.
143. Brea D, Veiga-Fernandes H. Inflammation in the gut is encoded by neurons in the brain. *Nature*. 2022 Feb 10;602(7896):217–8.
144. Greene JA, Loscalzo J. Putting the Patient Back Together — Social Medicine, Network Medicine, and the Limits of Reductionism. Malina D, editor. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2493–9.
145. Altman MC, Rinchai D, Baldwin N, Toufiq M, Whalen E, Garand M, et al. Development of a fixed module repertoire for the analysis and interpretation of blood transcriptome data. *Nat Commun*. 2021 Dec;12(1):4385.
146. Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, Presnell S, Gersuk V, Dang K, et al. Modular Transcriptional Repertoire Analyses of Adults With Systemic Lupus Erythematosus Reveal Distinct Type I and Type II Interferon Signatures: Modular Interferon Signatures and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1583–95.
147. Devilliers H, Vernier N, Muller G, Turcu A, Samson M, Bielefeld P, et al. Mesures de qualité de vie au cours du lupus systémique : état des lieux, actualité et utilisation pratique. *Rev Médecine Interne*. 2018 Feb;39(2):107–16.
148. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J, Perdriger A, et al. Severe Health-Related Quality of Life Impairment in Active Primary Sjögren’s Syndrome and Patient-Reported Outcomes: Data From a Large Therapeutic Trial. *Arthritis Care Res*. 2017 Apr;69(4):528–35.
149. Pisetsky DS, Clowse MEB, Criscione-Schreiber LG, Rogers JL. A Novel System to Categorize the Symptoms of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2019 Jun;71(6):735–41.
150. Meunier B, Jourde-Chiche N, Mancini J, Chekroun M, Retornaz F, Chiche L. Characteristics and information searched for by French patients with systemic lupus erythematosus: A web-community data-driven online survey. *Lupus*. 2016 Apr;25(4):370–5.

151. Nowell WB, Gavigan K, Kannowski CL, Cai Z, Hunter T, Venkatachalam S, et al. Which patient-reported outcomes do rheumatology patients find important to track digitally? A real-world longitudinal study in ArthritisPower. *Arthritis Res Ther.* 2021 Dec;23(1):53.
152. Sibeoni J, Verneuil L, Manolios E, Révah-Levy A. A specific method for qualitative medical research: the IPSE (Inductive Process to analyze the Structure of lived Experience) approach. *BMC Med Res Methodol.* 2020 Dec;20(1):216.
153. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev.* 2018 Jan 1;98(1):477–504.
154. Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Is There an Advantage Over SF-36 with a Quality of Life Measure That Is Specific to Systemic Lupus Erythematosus? *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):1898–905.
155. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):838–44.
156. Fangtham M, Kasturi S, Bannuru RR, Nash JL, Wang C. Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019 May;28(6):703–12.
157. Avaux M, Hoellinger P, Nieuwland-Husson S, Fraselle V, Depresseux G, Houssiau FA. Effects of two different exercise programs on chronic fatigue in lupus patients. *Acta Clin Belg.* 2016 Nov;71(6):403–6.
158. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology.* 2016 Dec 24;kew407.
159. Gensous N, Marti A, Barnetche T, Blanco P, Lazaro E, Seneschal J, et al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 2017 Dec;19(1):238.
160. Bell K, Dykas C, Muckian B, Williams B, Rainey H, Comberg M, et al. Patient-Reported Outcome Information Collected from Lupus Patients Using a Mobile Application: Compliance and Validation. *ACR Open Rheumatol.* 2022 Feb;4(2):99–109.
161. Azizoddin DR, Jolly M, Arora S, Yelin E, Katz P. Patient-Reported Outcomes Predict Mortality in Lupus. *Arthritis Care Res.* 2019 Aug;71(8):1028–35.
162. Barturen G, Babaei S, Català-Moll F, Martínez-Bueno M, Makowska Z, Martorell-Marugán J, et al. Integrative Analysis Reveals a Molecular Stratification of Systemic Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jun;73(6):1073–85.
163. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae SC, et al. Mood Disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study: MOOD DISORDERS IN SLE. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jul;67(7):1837–47.
164. Ward MM. Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2002 Feb 1;41(2):184–8.
165. Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH. Elevated Salivary Alpha-Amylase Level, Association Between Depression and Disease Activity, and Stress as a Predictor of Disease Flare in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Case–Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(30):e1184.
166. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Depression and Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2010 Oct;37(10):2032–8.
167. Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez MI, Sabio-Sánchez JM, Coín MA, Robles-Ortega H, Hidalgo-Tenorio C, et al. Efficacy of Cognitive Behavioural Therapy for the Treatment of Chronic Stress in Patients with Lupus Erythematosus: A Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2010;79(2):107–15.

168. Dietz B, Katz P, Dall'Era M, Murphy LB, Lanata C, Trupin L, et al. Major Depression and Adverse Patient-Reported Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus: Results From a Prospective Longitudinal Cohort. *Arthritis Care Res.* 2021 Jan;73(1):48–54.
169. Miyawaki Y, Shimizu S, Ogawa Y, Sada KE, Katayama Y, Asano Y, et al. Association of glucocorticoid doses and emotional health in lupus low disease activity state (LLDAS): a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2021 Mar 10;23(1):79.
170. Eldeiry D, Zandy M, Tayer-Shifman OE, Kwan A, Marzouk S, Su J, et al. Association between depression and anxiety with skin and musculoskeletal clinical phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2020 Nov 1;59(11):3211–20.
171. van Exel E, Jacobs J, Korswagen LA, Voskuyl AE, Stek M, Dekker J, et al. Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. *Lupus.* 2013 Dec;22(14):1462–9.
172. Bai R, Liu S, Zhao Y, Cheng Y, Li S, Lai A, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Systemic Lupus Erythematosus Patients without Major Neuropsychiatric Manifestations. *J Immunol Res.* 2016;2016:1–7.
173. Kheirandish M, Faezi ST, Paragomi P, Akhlaghi M, Gharibdoost F, Shahali A, et al. Prevalence and severity of depression and anxiety in patients with systemic lupus erythematosus: An epidemiologic study in Iranian patients. *Mod Rheumatol.* 2015 May 4;25(3):405–9.
174. Karol DE, Criscione-Schreiber LG, Lin M, Clowse MEB. Depressive Symptoms and Associated Factors in Systemic Lupus Erythematosus. *Psychosomatics.* 2013 Sep;54(5):443–50.
175. Jarpa E, Babul M, Calderón J, González M, Martínez M, Bravo-Zehnder M, et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus.* 2011 Jan;20(1):58–66.
176. Seguí J, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, de Flores T, Cervera R, Valdeés M, et al. Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus.* 2000 Oct;9(8):584–8.
177. Huang X, Magder LS, Petri M. Predictors of Incident Depression in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2014 Sep;41(9):1823–33.
178. Tay SH, Cheung PPM, Mak A. Active disease is independently associated with more severe anxiety rather than depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015 Nov;24(13):1392–9.
179. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry.* 2007 Feb;48(1):14–9.
180. Shen B, Tan W, Feng G, He Y, Liu J, Chen W, et al. The Correlations of Disease Activity, Socioeconomic Status, Quality of Life, and Depression/Anxiety in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:1–6.
181. McCormick N, Trupin L, Yelin EH, Katz PP. Socioeconomic Predictors of Incident Depression in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2018 Jan;70(1):104–13.
182. Julian LJ, Tonner C, Yelin E, Yazdany J, Trupin L, Criswell LA, et al. Cardiovascular and disease-related predictors of depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2011 Apr;63(4):542–9.
183. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15;61(6):822–9.
184. Postal M, Lapa AT, Sinicato NA, de Oliveira Peliçari K, Peres FA, Costallat LTL, et al. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *J Neuroinflammation.* 2016 Dec;13(1):5.

185. Alsowaida N, Alrasheed M, Mayet A, Alsuwaida A, Omair MA. Medication adherence, depression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):327–32.
186. Waldheim E, Ajeganova S, Bergman S, Frostegård J, Welin E. Variation in pain related to systemic lupus erythematosus (SLE): a 7-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul;37(7):1825–34.
187. Waldheim E, Elkan AC, Pettersson S, Vollenhoven R van, Bergman S, Frostegård J, et al. Health-related quality of life, fatigue and mood in patients with SLE and high levels of pain compared to controls and patients with low levels of pain. *Lupus*. 2013 Oct;22(11):1118–27.
188. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Effects of Disease Activity, Pain, and Distress on Activity Limitations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. :8.
189. Fung W, Lim LSH, Tomlinson G, Engel L, Su J, Diaz-Martinez JP, et al. Joint trajectories of disease activity, and physical and mental health-related quality of life in an inception lupus cohort. *Rheumatology*. 2020 Oct 1;59(10):3032–41.
190. Alarcón GS, McGwin G, Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course: Health-Related Quality of Life in SLE. *Arthritis Care Res*. 2004 Jun 15;51(3):465–74.
191. Baba S, Katsumata Y, Okamoto Y, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kawasumi H, et al. Reliability of the SF-36 in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and its associations with disease activity and damage: a two-consecutive year prospective study. *Lupus*. 2018 Mar;27(3):407–16.
192. Mok CC, Ho LY, Cheung MY, Yu KL, To CH. Effect of disease activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: a 2-year prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2009 Jan;38(2):121–7.
193. Grootsholten C, Snoek FJ, Bijl M, van Houwelingen HC, Derksen RHWM, Berden JHM, et al. Health-related quality of life and treatment burden in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide or azathioprine/ methylprednisolone in a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2007 Aug;34(8):1699–707.
194. Jolly M, Annapureddy N, Arnaud L, Devilliers H. Changes in quality of life in relation to disease activity in systemic lupus erythematosus: post-hoc analysis of the BLISS-52 Trial. *Lupus*. 2019 Dec;28(14):1628–39.
195. Kiani AN, Strand V, Fang H, Jaranilla J, Petri M. Predictors of self-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2013 Sep 1;52(9):1651–7.
196. Kuriya B, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb 15;59(2):181–5.
197. Poomsalood N, Narongroeknawin P, Chaiamnuay S, Asavatanabodee P, Pakchotanon R. Prolonged clinical remission and low disease activity statuses are associated with better quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019 Sep;28(10):1189–96.
198. Yilmaz-Oner S, Oner C, Dogukan FM, Moses TF, Demir K, Tekayev N, et al. Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. :6.
199. Moldovan I, Katsaros E, Carr F, Cooray D, Torralba K, Shinada S, et al. The Patient Reported Outcomes in Lupus (PATROL) study: role of depression in health-related quality of life in a Southern California lupus cohort. *Lupus*. 2011 Oct;20(12):1285–92.
200. Zhu TY, Tam LS, Lee VWY, Lee KK, Li EK. Relationship Between Flare and Health-related Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):568–73.

201. Abu-Shakra M, Keren A, Livshitz I, Delbar V, Bolotin A, Sukenik S, et al. Sense of coherence and its impact on quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006 Jan;15(1):32–7.
202. Doria A, Rinaldi S, Ermani M, Salaffi F, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatol Oxf Engl*. 2004 Dec;43(12):1580–6.
203. Tam LS, Wong A, Mok VCT, Zhu YE, Kwok LW, Li TK, et al. The Relationship Between Neuropsychiatric, Clinical, and Laboratory Variables and Quality of Life of Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. :8.
204. Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The Relationship Between Health Related Quality of Life and Disease Activity and Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. :8.
205. Hanly JG, Urowitz MB, Jackson D, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):961–7.
206. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM, Heslinga M, van Tuyl LH, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE. The relationship between remission and health-related quality of life in a cohort of SLE patients. *Rheumatology*. 2019 Apr 1;58(4):628–35.
207. Jolly M, Utset TO. Can disease specific measures for systemic lupus erythematosus predict patients health related quality of life? *Lupus*. 2004 Dec;13(12):924–6.
208. for the Asia-Pacific Lupus Collaboration, Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AYB, Huq M, Louthrenoo W, et al. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec;19(1):62.
209. Jolly M, Toloza S, Goker B, Clarke AE, Navarra SV, Wallace D, et al. Disease-specific quality of life in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):257–64.
210. Louthrenoo W, Kasitanon N, Morand E, Kandane-Rathnayake R. Comparison of performance of specific (SLEQOL) and generic (SF36) health-related quality of life questionnaires and their associations with disease status of systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2020 Dec;22(1):8.
211. Ugarte-Gil MF, Pons-Estel GJ, Vila LM, McGwin G, Alarcón GS. Time in remission and low disease activity state (LDAS) are associated with a better quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: results from LUMINA (LXXIX), a multiethnic, multicentre US cohort. *RMD Open*. 2019 May;5(1):e000955.
212. Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2004 Dec;43(12):1536–40.
213. Pereira MG, Duarte S, Ferraz A, Santos M, Fontes L. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: the mediator role of psychological morbidity and disease activity. *Psychol Health Med*. 2020 Nov 25;25(10):1247–57.
214. Elera-Fitzcarrald C, Alva M, Gamboa-Cardenas R, Mora-Trujillo CS, Zevallos F, García-Poma A, et al. Factors associated with health-related quality of life in Peruvian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 May;27(6):913–9.
215. for the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study Group, Chaigne B, Chizzolini C, Perneger T, Trendelenburg M, Huynh-Do U, et al. Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus – a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC Immunol*. 2017 Dec;18(1):17.
216. Etchegaray-Morales I, Méndez-Martínez S, Jiménez-Hernández C, Mendoza-Pinto C, Alonso-García NE, Montiel-Jarquín A, et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Mexican Lupus Patients Using the LupusQol. Zhou X jie, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jan 23;12(1):e0170209.

217. Saba J, Quinet RJ, Davis WE, Krousel-Wood M, Chambers R, Gomez N, et al. Inverse correlation of each functional status scale of the SF-36 with degree of disease activity in systemic lupus erythematosus (m-SLAM). *Joint Bone Spine*. 2003 Sep;70(5):348–51.
218. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D’Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: Results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun 8;62(10):3077–87.
219. Clowse MEB, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczyński P, et al. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2017 Feb;69(2):362–75.
220. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Musculoskeletal Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2022 Mar 31];2021(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010668.pub2>
221. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, Furie RA, Stohl W, Morgan-Cox M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):332–40.
222. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2018 Jul;392(10143):222–31.
223. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1909–16.
224. Hasni S, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Joyal E, et al. Safety and Tolerability of Omalizumab: A Randomized Clinical Trial of Humanized Anti-IgE Monoclonal Antibody in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1135–40.
225. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):323–31.
226. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Anifrolumab in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 May;73(5):816–25.
227. Houssiau FA, Thanou A, Mazur M, Ramiterre E, Gomez Mora DA, Misterska-Skora M, et al. IFN- $\alpha$  kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Mar;79(3):347–55.
228. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, Kalunian KC, Wofsy D, Martin RS. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):883–9.
229. Arriens C, Hynan LS, Lerman RH, Karp DR, Mohan C. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil’s impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutr J*. 2015 Dec;14(1):82.
230. Wallace DJ, Gordon C, Strand V, Hobbs K, Petri M, Kalunian K, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe flaring systemic lupus erythematosus: results from two randomized,

- double-blind, placebo-controlled, multicentre studies (ALLEVIATE) and follow-up. *Rheumatology*. 2013 Jul;52(7):1313–22.
231. Strand V, Petri M, Kalunian K, Gordon C, Wallace DJ, Hobbs K, et al. Epratuzumab for patients with moderate to severe flaring SLE: health-related quality of life outcomes and corticosteroid use in the randomized controlled ALLEVIATE trials and extension study SL0006. *Rheumatology*. 2014 Mar 1;53(3):502–11.
  232. Wallace DJ, Hobbs K, Clowse MEB, Petri M, Strand V, Pike M, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Epratuzumab in the Treatment of Moderate-to- Severe Systemic Lupus Erythematosus: Results From an Open-Label Extension Study: Safety of Epratuzumab Therapy in SLE patients. *Arthritis Care Res*. 2016 Apr;68(4):534–43.
  233. Furie R, Morand EF, Bruce IN, Isenberg D, Vollenhoven R, Abreu G, et al. What Does It Mean to Be a British Isles Lupus Assessment Group–Based Composite Lupus Assessment Responder? Post Hoc Analysis of Two Phase III Trials. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov;73(11):2059–68.
  234. Rodríguez-Muguruza S, Combe B, Guillemin F, Fautrel B, Olive A, Marsal S, et al. Predictors of fatigue and persistent fatigue in early rheumatoid arthritis: a longitudinal observational study, data from the ESPOIR cohort. *Scand J Rheumatol*. 2020 Jul 3;49(4):259–66.
  235. Treharne GJ, Lyons AC, Hale ED, Goodchild CE, Booth DA, Kitas GD. Predictors of fatigue over 1 year among people with rheumatoid arthritis. *Psychol Health Med*. 2008 Aug;13(4):494–504.
  236. Olsen CL, Lie E, Kvien TK, Zangi HA. Predictors of Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or in a Low Disease Activity State: Fatigue in RA Patients. *Arthritis Care Res*. 2016 Jul;68(7):1043–8.
  237. Feldthusen C, Grimby-Ekman A, Forsblad-d’Elia H, Jacobsson L, Mannerkorpi K. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *J Rehabil Med*. 2016 Apr 28;48(5):469–76.
  238. Repping-Wuts H, Fransen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs*. 2007 Nov;16(11c):377–83.
  239. Ines M, Aicha BT, Leila R, Ali M, Thouraya G, Rawdha T, et al. Is improvement of fatigue in rheumatoid arthritis a proper effect of biologics? *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne*. 2021 Mar 1;59(1):58–65.
  240. Luurssen-Masurel N, Weel AEAM, Hazes JMW, de Jong PHP, tREACH group investigators. The impact of different (rheumatoid) arthritis phenotypes on patients’ lives. *Rheumatol Oxf Engl*. 2021 Aug 2;60(8):3716–26.
  241. Lee HJ, Pok LSL, Ng CM, Yahya F, Sockalingam S, Tee YC, et al. Fatigue and associated factors in a multi-ethnic cohort of rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2020 Aug;23(8):1088–93.
  242. Silva CFR, Duarte C, Ferreira RJO, Santos E. Depression, disability and sleep disturbance are the main explanatory factors of fatigue in rheumatoid arthritis: a path analysis model. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;8.
  243. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12):2230–7.
  244. Demmelmaier I, Pettersson S, Nordgren B, Dufour AB, Opava CH. Associations between fatigue and physical capacity in people moderately affected by rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2018 Nov;38(11):2147–55.
  245. van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010 Jul 1;49(7):1294–302.
  246. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology*. 2006 Jul 1;45(7):885–9.

247. Egsmose EL, Madsen OR. Interplay between patient global assessment, pain, and fatigue and influence of other clinical disease activity measures in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1187–94.
248. Stebbings S, Herbison P, Doyle TCH, Treharne GJ, Highton J. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology*. 2010 Feb 1;49(2):361–7.
249. Bianchi WA, Elias FR, Pinheiro G da RC, Gayer CRM, Carneiro C, Grynzpan R, et al. Analysis of the association of fatigue with clinical and psychological variables in a series of 371 Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Jun;54(3):200–7.
250. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Examining Changes in Central and Peripheral Pain as Mediators of Fatigue Improvement: Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis: Fatigue Reduction and Central Pain Mechanisms in RA. *Arthritis Care Res*. 2016 Jul;68(7):922–6.
251. Ferreira RJO, Duarte C, Ndosi M, de Wit M, Gossec L, da Silva JAP. Suppressing Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Does Patient Global Assessment Blur the Target? A Practice-Based Call for a Paradigm Change. *Arthritis Care Res*. 2018 Mar;70(3):369–78.
252. Rat AC, Pouchot J, Fautrel B, Boumier Patrick, Goupille P, Guillemin F. Factors associated with fatigue in early arthritis: Results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;n/a-n/a.
253. Corominas H, Alegre C, Narváez J, Fernández-Cid CM, Torrente-Segarra V, Gómez MR, et al. Correlation of fatigue with other disease related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: ACT-AXIS study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(26):e15947.
254. Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS study. :7.
255. van Steenbergen HW, Tsonaka R, Huizinga TWJ, Boonen A, van der Helm-van Mil AHM. Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. *RMD Open*. 2015 Mar 4;1(1):e000041–e000041.
256. Hammer HB, Michelsen B, Sexton J, Uhlig T, Provan SA. Fatigue is cross-sectionally not associated with objective assessments of inflammation, but changes in fatigue are associated with changes of disease activity assessments during biologic treatment of patients with established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 May;40(5):1739–49.
257. Hammam N, Gamal RM, Rashed AM, Elfetoh NA, Mosad E, Khedr EM. Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients: Association With Sleep Quality, Mood Status, and Disease Activity. *Reumatol Clínica*. 2020 Sep;16(5):339–44.
258. Campbell RCJ, Batley M, Hammond A, Ibrahim F, Kingsley G, Scott DL. The impact of disease activity, pain, disability and treatments on fatigue in established rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):717–22.
259. Bergman MJ, Shahouri SS, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, et al. Is Fatigue an Inflammatory Variable in Rheumatoid Arthritis (RA)? Analyses of Fatigue in RA, Osteoarthritis, and Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36(12):2788–94.
260. Grøn KL, Ørnbjerg LM, Hetland ML, Aslam F, Khan NA, Jacobs JWG, et al. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA programme. :9.
261. Minnock P, Veale DJ, Bresnihan B, FitzGerald O, McKee G. Factors that influence fatigue status in patients with severe rheumatoid arthritis (RA) and good disease outcome following 6 months of TNF inhibitor therapy: a comparative analysis. *Clin Rheumatol*. 2015 Nov;34(11):1857–65.



262. Holdren M, Schieir O, Bartlett SJ, Bessette L, Boire G, Hazlewood G, et al. Improvements in Fatigue Lag Behind Disease Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results From the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jan;73(1):53–60.
263. Genty M, Combe B, Kostine M, Ardouin E, Morel J, Lukas C. Improvement of fatigue in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: relationship with sleep disorders, depression and clinical efficacy. A prospective, multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Feb;35(1):85–92.
264. Thyberg I, Dahlström O, Thyberg M. Factors related to fatigue in women and men with early rheumatoid arthritis: The Swedish TIRA study. *J Rehabil Med.* 2009;41(11):904–12.
265. Jelsness-Jørgensen LP, Grøvle L, Julsrud Haugen A. Association between vitamin D and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020 Feb;10(2):e034935.
266. Singh H, Arya S, Talapatra P, Lather K, Mathur R, Singhanian A, et al. Assessment of Fatigue in Rheumatoid Arthritis (by Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue Score) and Its Relation to Disease Activity and Anemia: *JCR J Clin Rheumatol.* 2014 Mar;20(2):87–90.
267. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Fatigue and severity of rheumatoid arthritis in Moroccan patients. *Rheumatol Int.* 2012 Jul;32(7):1901–7.
268. Garip Y, Eser F, Aktekin LA, Bodur H. Fatigue in rheumatoid arthritis: association with severity of pain, disease activity and functional status. *Acta Reumatol Port.* 2011 Dec;36(4):364–9.
269. Colak S, Sandikci SC, Gokmen D, Omma A. The relationship between bristol rheumatoid arthritis fatigue scales and disease activity of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2018 Nov;37(11):2927–32.
270. Katz P, Margaretten M, Trupin L, Schmajuk G, Yazdany J, Yelin E. Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis: Factors That Cause Fatigue in RA. *Arthritis Care Res.* 2016 Jan;68(1):81–90.
271. Tournadre A, Pereira B, Gossec L, Soubrier M, Dougados M. Impact of comorbidities on fatigue in rheumatoid arthritis patients: Results from a nurse-led program for comorbidities management (COMEDRA). *Joint Bone Spine.* 2019 Jan;86(1):55–60.
272. Nicassio PM, Ormseth SR, Custodio MK, Irwin MR, Olmstead R, Weisman MH. A Multidimensional Model of Fatigue in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2012 Sep;39(9):1807–13.
273. Matcham F, Ali S, Irving K, Hotopf M, Chalder T. Are depression and anxiety associated with disease activity in rheumatoid arthritis? A prospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Dec;17(1):155.
274. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1906–10.
275. Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. Temporal Effect of Depressive Symptoms on the Longitudinal Evolution of Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Effect of Depressive Symptoms on RA Disease Activity. *Arthritis Care Res.* 2015 May;67(6):765–75.
276. Norton S, Sacker A, Young A, Done J. Distinct psychological distress trajectories in rheumatoid arthritis: Findings from an inception cohort. *J Psychosom Res.* 2011 Nov;71(5):290–5.
277. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Taillefer S, Steele R, Berkson L, et al. Symptoms of Depression Predict the Trajectory of Pain Among Patients with Early Inflammatory Arthritis: A Path Analysis Approach to Assessing Change. *J Rheumatol.* 2009 Feb;36(2):231–9.
278. Melikoglu MA, Melikoglu M. The relationship between disease activity and depression in patients with Behcet disease and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010 May;30(7):941–6.

279. Englbrecht M, Alten R, Aringer M, Baerwald CG, Burkhardt H, Eby N, et al. New insights into the prevalence of depressive symptoms and depression in rheumatoid arthritis – Implications from the prospective multicenter VADERA II study. ten Klooster PM, editor. *PLOS ONE*. 2019 May 28;14(5):e0217412.
280. Zhang L, Xia Y, Zhang Q, Fu T, Yin R, Guo G, et al. The correlations of socioeconomic status, disease activity, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Psychol Health Med*. 2017 Jan 2;22(1):28–36.
281. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P, Srisomnuek A. Prevalence of and factors associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter prospective cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2020 Mar;23(3):302–8.
282. DiRenzo DD, Craig ET, Bingham CO, Bartlett SJ. Anxiety impacts rheumatoid arthritis symptoms and health-related quality of life even at low levels. 2021;13.
283. Sato E, Nishimura K, Nakajima A, Okamoto H, Shinozaki M, Inoue E, et al. Major depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 Mar;23(2):237–44.
284. Ng KJ, Huang KY, Tung CH, Hsu BB, Wu CH, Lu MC, et al. Risk factors, including different biologics, associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional observational study. *Clin Rheumatol*. 2020 Mar;39(3):737–46.
285. Jamshidi AR, Banihashemi AT, Paragomi P, Hasanzadeh M, Barghamdi M, Ghoroghi S. Anxiety and depression in rheumatoid arthritis: an epidemiologic survey and investigation of clinical correlates in Iranian population. *Rheumatol Int*. 2016 Aug;36(8):1119–25.
286. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res*. 2009 Nov;67(5):425–31.
287. Low CA, Cunningham AL, Kao AH, Krishnaswami S, Kuller LH, Wasko MCM. Association between C-reactive protein and depressive symptoms in women with rheumatoid arthritis. *Biol Psychol*. 2009 May;81(2):131–4.
288. Cordingley L, Prajapati R, Plant D, Maskell D, Morgan C, Ali FR, et al. Impact of Psychological Factors on Subjective Disease Activity Assessments in Patients With Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014 Jun;66(6):861–8.
289. Margaretten M, Yelin E, Imboden J, Graf J, Barton J, Katz P, et al. Predictors of depression in a multiethnic cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1586–91.
290. Hattori Y, Katayama M, Kida D, Kaneko A. Hospital Anxiety and Depression Scale Score Is an Independent Factor Associated With the EuroQoL 5-Dimensional Descriptive System in Patients With Rheumatoid Arthritis: JCR J Clin Rheumatol. 2018 Sep;24(6):308–12.
291. Beşirli A, Alptekin JÖ, Kaymak D, Özer ÖA. The Relationship Between Anxiety, Depression, Suicidal Ideation and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Psychiatr Q*. 2020 Mar;91(1):53–64.
292. Rodríguez MA, Rivero-Carrera NN, Rey-Puente JC, Serra-Bonett N, Al Snih S. Role of depressive symptoms in the health-related quality of life of Venezuelan patients with rheumatoid arthritis. Results from a tertiary care center. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2020 Aug;29(8):2129–36.
293. Overman CL, Bossema ER, van Middendorp H, Wijngaards-de Meij L, Verstappen SM, Bulder M, et al. The prospective association between psychological distress and disease activity in rheumatoid arthritis: a multilevel regression analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):192–7.
294. Heimans L, Wevers-de Boer KVC, Visser K, Ronday HK, Steup-Beekman GM, van Oosterhout M, et al. The relationship between disease activity and depressive symptoms severity and optimism—results from the IMPROVED study. *Clin Rheumatol*. 2013 Dec;32(12):1751–7.

295. Matcham F, Davies R, Hotopf M, Hyrich KL, Norton S, Steer S, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2018 May 1;57(5):835–43.
296. Odegard S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar 15;66(9):1195–201.
297. Hassan AA, Nasr MH, Mohamed AL, Kamal AM, Elmoghazy AD. Psychological affection in rheumatoid arthritis patients in relation to disease activity. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(19):e15373.
298. Cheon YH, Lee SG, Kim M, Kim HO, Sun Suh Y, Park KS, et al. The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis. *Brain Behav Immun*. 2018 Oct;73:274–81.
299. Li YC, Chou YC, Chen HC, Lu CC, Chang DM. Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jun;22(6):980–5.
300. Morf H, da Rocha Castelar-Pinheiro G, Vargas-Santos AB, Baerwald C, Seifert O. Impact of clinical and psychological factors associated with depression in patients with rheumatoid arthritis: comparative study between Germany and Brazil. *Clin Rheumatol*. 2021 May;40(5):1779–87.
301. Tiosano S, Yavne Y, Watad A, Langevitz P, Lidar M, Feld J, et al. The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest [Internet]*. 2020 Sep [cited 2022 Apr 11];50(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13268>
302. Euesden J, Matcham F, Hotopf M, Steer S, Cope AP, Lewis CM, et al. The Relationship Between Mental Health, Disease Severity, and Genetic Risk for Depression in Early Rheumatoid Arthritis. *Psychosom Med*. 2017 Jul;79(6):638–45.
303. Kekow J, Moots R, Khandker R, Melin J, Freundlich B, Singh A. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011 Feb 1;50(2):401–9.
304. Sautner J, Puchner R, Alkin A, Pieringer H. Depression: a common comorbidity in women with rheumatoid arthritis—results from an Austrian cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020 Jan;10(1):e033958.
305. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, et al. Influence of Biological Therapeutics, Cytokines, and Disease Activity on Depression in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2018 Jul 17;2018:1–9.
306. Evers AWM, Kraaijaak FW, van Riel PLCM, Bijlsma JJJ. Cognitive, behavioral and physiological reactivity to pain as a predictor of long-term pain in rheumatoid arthritis patients. *Pain*. 2001 Aug;93(2):139–46.
307. Dobkin PL, Liu A, Abrahamowicz M, Carrier N, de Brum-Fernandes AJ, Cossette P, et al. Predictors of Pain for Patients With Early Inflammatory Polyarthritis: Predicting Pain. *Arthritis Care Res*. 2013 Jun;65(6):992–9.
308. Lee YC, Cui J, Lu B, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R83.
309. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan;39(1):269–74.
310. Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology*. 2010 May 1;49(5):924–8.

311. Nakagami Y, Sugihara G, Takei N, Fujii T, Hashimoto M, Murakami K, et al. Effect of Physical State on Pain Mediated Through Emotional Health in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2019 Sep;71(9):1216–23.
312. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos GAM. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol.* 2006 Jan;35(3):175–81.
313. Zou Y, Cheung PP, Teoh LK, Chen C, Lahiri M. Sociodemographic factors as determinants of disease, disability and quality of life trajectories in early rheumatoid arthritis: A multi-ethnic inception cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2020 Jan;23(1):55–64.
314. Mok C, Lok E, Cheung E. Concurrent psychiatric disorders are associated with significantly poorer quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2012 Aug;41(4):253–9.
315. On behalf of the Tan Tock Seng Rheumatoid Arthritis Study Group, Kwan YH, Koh ET, Leong KP, Wee HL. Association between helplessness, disability, and disease activity with health-related quality of life among rheumatoid arthritis patients in a multiethnic Asian population. *Rheumatol Int.* 2014 Aug;34(8):1085–93.
316. Haroon N, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life. *Mod Rheumatol.* 2007 Aug;17(4):290–5.
317. Nicassio PM, Kay MA, Custodio MK, Irwin MR, Olmstead R, Weisman MH. An evaluation of a biopsychosocial framework for health-related quality of life and disability in rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res.* 2011 Aug;71(2):79–85.
318. Jurgens MS, Welsing PMJ, Geenen R, Bakker MF, Schenk Y, de Man YA, et al. The separate impact of tight control schemes and disease activity on quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: results from the CAMERA trials. :8.
319. West E, Wällberg-Jonsson S. Health-related quality of life in Swedish men and women with early rheumatoid arthritis. *Gend Med.* 2009 Dec;6(4):544–54.
320. Heimans L, Boer KV, Koudijs K, Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, Harbers JB, et al. Health-related quality of life and functional ability in patients with early arthritis during remission steered treatment: results of the IMPROVED study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R173.
321. Puyraimond-Zemmour D, Granger B, Molto A, Gaujoux-Viala C, Guillemin F, Ruysse-Witrand A, et al. Similar alteration for mental and physical aspects in health-related quality of life over 5 to 8 years in 1347 patients with early arthritis and early inflammatory back pain. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec;21(1):63.
322. Barnabe C, Sun Y, Boire G, Hitchon CA, Haraoui B, Thorne JC, et al. Heterogeneous Disease Trajectories Explain Variable Radiographic, Function and Quality of Life Outcomes in the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). Kuwana M, editor. *PLOS ONE.* 2015 Aug 24;10(8):e0135327.
323. Pitsilka DA, Kafetsios K, Niakas D. Social support and quality of life in patients with rheumatoid arthritis in Greece. :7.
324. Cho SK, Kim D, Jun JB, Bae SC, Sung YK. Factors influencing quality of life (QOL) for Korean patients with rheumatoid arthritis (RA). *Rheumatol Int.* 2013 Jan;33(1):93–102.
325. Benitha R, Tikly M. Functional disability and health-related quality of life in South Africans with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007 Jan;26(1):24–9.
326. Alishiri GH, Bayat N, Fathi Ashtiani A, Tavallaii SA, Assari S, Moharamzad Y. Logistic regression models for predicting physical and mental health-related quality of life in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2008;18(6):601–8.

327. Xavier RM, Zerbini CAF, Pollak DF, Morales-Torres JLA, Chalem P, Restrepo JFM, et al. Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life. *Adv Rheumatol*. 2019 Dec;59(1):47.
328. Uutela T, Hannonen P, Kautiainen H, Hakala M, Häkkinen A. Sustained improvement of health-related quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: A ten-year follow-up study. :7.
329. Buitinga L, Braakman-Jansen LMA, Taal E, Kievit W, Visser H, van Riel PLCM, et al. Comparative responsiveness of the EuroQol-5D and Short Form 6D to improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor blockers: Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Arthritis Care Res*. 2012 Jun;64(6):826–32.
330. Brinkmann GH, Norvang V, Norli ES, Grøvle L, Haugen AJ, Lexberg ÅS, et al. Treat to target strategy in early rheumatoid arthritis versus routine care – A comparative clinical practice study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr;48(5):808–14.
331. Nikiphorou E, Norton SJ, Carpenter L, Walsh DA, Creamer P, Dixey J, et al. Remission vs low disease activity: function, quality of life and structural outcomes in the Early Rheumatoid Arthritis Study and Network. *Rheumatology*. 2020 Jun 1;59(6):1272–80.
332. Scott IC, Ibrahim F, Panayi G, Cope AP, Garrood T, Vincent A, et al. The frequency of remission and low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, and their ability to identify people with low disability and normal quality of life. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):20–6.
333. Alemao E, Joo S, Kawabata H, Al MJ, Allison PD, Rutten-van Mölken MPMH, et al. Effects of Achieving Target Measures in Rheumatoid Arthritis on Functional Status, Quality of Life, and Resource Utilization: Analysis of Clinical Practice Data. *Arthritis Care Res*. 2016 Mar;68(3):308–17.
334. Qorolli M, Rexhepi B, Rexhepi S, Mustapić M, Doko I, Grazio S. Association between disease activity measured by RAPID3 and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2019 May;39(5):827–34.
335. Liu L, Xu X, Xu N, Wang L. Disease activity, resilience and health-related quality of life in Chinese patients with rheumatoid arthritis: a multi-center, cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Dec;15(1):149.
336. Santos EJP, Duarte C, Ferreira RJO, Pinto AM, Geenen R, da Silva JAP. Determinants of happiness and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a structural equation modelling approach. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr 6;annrheumdis-2017-212934.
337. Chiu YM, Lai MS, Lin HY, Lang HC, Lee LJH, Wang JD. Disease activity affects all domains of quality of life in patients with rheumatoid arthritis and is modified by disease duration. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Dec;32(6):898–903.
338. Bae SC, Cho SK, Won S, Lee HS, Lee SH, Kang YM, et al. Factors associated with quality of life and functional disability among rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs for at least 6 months. *Int J Rheum Dis*. 2018 May;21(5):1001–9.
339. Rosa-Gonçalves D, Bernardes M, Costa L. Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis – Cross-sectional study. *Reumatol Clínica*. 2018 Nov;14(6):360–6.
340. González-Gamboa LM, Barocio-Ramírez AK, Rocha-Muñoz AD, de Santos-Ávila F, Meda-Lara RM, González-López L, et al. Disease Activity Score on 28 Joints and Polypharmacy Are Independent Predictors for Health-Related Quality of Life Evaluated by INCAVISA in Patients With Rheumatoid Arthritis: JCR J Clin Rheumatol. 2016 Dec;22(8):399–404.
341. Garip Y, Eser F, Bodur H. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity of pain, and functional status. *Rheumatol Int*. 2011 Jun;31(6):769–72.

342. da Rocha Castelar Pinheiro G, Khandker RK, Sato R, Rose A, Piercy J. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life, work productivity and resource utilisation: an observational, cross-sectional study in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jun;31(3):334–40.
343. Bedi GS, Gupta N, Handa R, Pal H, Pandey RM. Quality of Life in Indian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Qual Life Res*. 2005 Oct;14(8):1953–8.
344. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Rheumatoid factor and antibodies against citrullinated peptides in Moroccan patients with rheumatoid arthritis: association with disease parameters and quality of life. *Clin Rheumatol*. 2012 Feb;31(2):329–34.
345. Priori R, Iannuccelli C, Alessandri C, Modesti M, Antonazzo B, Lollo ACD, et al. Fatigue in Sjögren's syndrome: relationship with fibromyalgia, clinical and biological features. :5.
346. Bax HI, Vriesendorp TM, Kallenberg CGM, Kalk WWI. Fatigue and immune activity in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):284.
347. Hartkamp A. Serum cytokine levels related to multiple dimensions of fatigue in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct 1;63(10):1335–7.
348. Karageorgas T, Fragioudaki S, Nezos A, Karaiskos D, Moutsopoulos HM, Mavragani CP. Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome: Clinical, Laboratory, Psychometric, and Biologic Associations: Fatigue in Primary SS. *Arthritis Care Res*. 2016 Jan;68(1):123–31.
349. Koh J, Kwok S, Lee J, Son C, Kim JM, Kim H, et al. Pain, xerostomia, and younger age are major determinants of fatigue in Korean patients with primary Sjögren's syndrome: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017 Jan 2;46(1):49–55.
350. Ibn Yacoub Y, Rostom S, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life. *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2637–43.
351. Jaskólska M, Chylińska M, Masiak A, Nowicka-Sauer K, Siemiński M, Ziętkiewicz M, et al. Peripheral neuropathy and health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome: a preliminary report. *Rheumatol Int*. 2020 Aug;40(8):1267–74.
352. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233–42.
353. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov 1;67(11):1541–4.
354. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SMM, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan 12;66(8):1026–32.
355. Miyamoto ST, Valim V, Carletti L, Ng WF, Perez AJ, Lendrem DW, et al. Supervised walking improves cardiorespiratory fitness, exercise tolerance, and fatigue in women with primary Sjögren's syndrome: a randomized-controlled trial. *Rheumatol Int*. 2019 Feb;39(2):227–38.
356. Machado AC, dos Santos LC, Fidelix T, Lekwitch I, Soares SB, Gasparini AF, et al. Effectiveness and safety of abatacept for the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan;39(1):243–8.
357. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 Inhibition and Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome – A Double Blind, Randomised Clinical Trial. Schillaci G, editor. *PLoS ONE*. 2012 Jan 10;7(1):e30123.

358. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan 13;62(4):960–8.
359. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GLR, Bootsma H, Kruize AA, Bijlsma JWJ, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren syndrome: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan 1;67(1):91–7.
360. Dörner T, Posch MG, Li Y, Petricoul O, Cabanski M, Milojevic JM, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ivalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann Rheum Dis*. 2019 May;78(5):641–7.
361. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome: RITUXIMAB FOR SYMPTOMATIC FATIGUE AND ORAL DRYNESS IN PRIMARY SS. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jul;69(7):1440–50.
362. Assassi S, Leyva AL, Mayes MD, Sharif R, Nair DK, Fischbach M, et al. Predictors of Fatigue Severity in Early Systemic Sclerosis: A Prospective Longitudinal Study of the GENISOS Cohort. Feghali-Bostwick C, editor. *PLoS ONE*. 2011 Oct 14;6(10):e26061.
363. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology*. 2008 Nov 2;48(2):165–9.
364. Thombs BD, Hudson M, Bassel M, Taillefer SS, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group. Sociodemographic, disease, and symptom correlates of fatigue in systemic sclerosis: Evidence from a sample of 659 Canadian Scleroderma Research Group Registry patients. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul 15;61(7):966–73.
365. Strickland G, Pauling J, Cavill C, McHugh N. Predictors of health-related quality of life and fatigue in systemic sclerosis: evaluation of the EuroQol-5D and FACIT-F assessment tools. *Clin Rheumatol*. 2012 Aug;31(8):1215–22.
366. Ibn Yacoub Y, Amine B, Bensabbah R, Hajjaj-Hassouni N. Assessment of fatigue and its relationships with disease-related parameters in patients with Systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):655–60.
367. Canadian Scleroderma Research Group, Levis B, Kwakkenbos L, Hudson M, Baron M, Thombs BD. The association of sociodemographic and objectively-assessed disease variables with fatigue in systemic sclerosis: an analysis of 785 Canadian Scleroderma Research Group Registry patients. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):373–9.
368. Yakut H, Özalevli S, BiRliK AM. Fatigue and its relationship with disease-related factors in patients with systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Turk J Med Sci*. :10.
369. Jewett LR, Rzykoff I, Hudson M, Baron M, Thombs BD, on behalf of the Canadian Scleroderma Research Group. Prevalence of current, 12-month and lifetime major depressive disorder among patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2013 Apr 1;52(4):669–75.
370. Faezi ST, Paragomi P, Shahali A, Akhlaghkhah M, Akbarian M, Akhlaghi M, et al. Prevalence and Severity of Depression and Anxiety in Patients With Systemic Sclerosis: An Epidemiologic Survey and Investigation of Clinical Correlates. *JCR J Clin Rheumatol*. 2017 Mar;23(2):80–6.
371. Legendre C, Allanore Y, Ferrand I, Kahan A. Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2005 Oct;72(5):408–11.
372. Müller H, Rehberger P, Günther C, Schmitt J. Determinants of disability, quality of life and depression in dermatological patients with systemic scleroderma: Disability, quality of life and depression in SSc. *Br J Dermatol*. 2012 Feb;166(2):343–53.

373. Ostojic P, Zivojinovic S, Reza T, Damjanov N. Symptoms of depression and anxiety in Serbian patients with systemic sclerosis: impact of disease severity and socioeconomic factors. *Mod Rheumatol*. 2010 Aug;20(4):353–7.
374. Nguyen C, Ranque B, Baubet T, Bérezné A, Mestre-Stanislas C, Rannou F, et al. Clinical, Functional and Health-Related Quality of Life Correlates of Clinically Significant Symptoms of Anxiety and Depression in Patients with Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Survey. Kuwana M, editor. *PLoS ONE*. 2014 Feb 28;9(2):e90484.
375. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of Depression, Including Overall and Gastrointestinal Functional Status, Among Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. :7.
376. Baubet T, Ranque B, Taïeb O, Bérezné A, Bricou O, Mehallel S, et al. Mood and anxiety disorders in systemic sclerosis patients. *Presse Médicale*. 2011 Feb;40(2):e111–9.
377. Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S, et al. Frequency and Analysis of Factors Closely Associated with the Development of Depressive Symptoms in Patients with Scleroderma. *J Rheumatol*. :6.
378. Kwakkenbos L, van Lankveld WGJM, Vonk MC, Becker ES, van den Hoogen FHJ, van den Ende CHM. Disease-related and psychosocial factors associated with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis, including fear of progression and appearance self-esteem. *J Psychosom Res*. 2012 Mar;72(3):199–204.
379. Wafki F, Amine B, Ibn Yacoub Y, Laatiriss A, Znat F, Abouqal R, et al. Depression among the Moroccan systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):73–7.
380. Milette K, Hudson M, Baron M, Thombs BD, Canadian Scleroderma Research Group. Comparison of the PHQ-9 and CES-D depression scales in systemic sclerosis: internal consistency reliability, convergent validity and clinical correlates. *Rheumatology*. 2010 Apr 1;49(4):789–96.
381. Tedeschini E, Pingani L, Simoni E, Ferrari D, Giubbarelli C, Giuggioli D, et al. Correlation of articular involvement, skin disfigurement and unemployment with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis: a hospital sample. *Int J Rheum Dis*. 2014 Feb;17(2):186–94.
382. Thombs BD, Hudson M, Taillefer SS, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group. Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr 15;59(4):504–9.
383. Richards H, Herrick A, Griffin K, Gwilliam P, Fortune D. Psychological adjustment to systemic sclerosis—exploring the association of disease factors, functional ability, body related attitudes and fear of negative evaluation. *Psychol Health Med*. 2004 Feb;9(1):29–39.
384. Golemati CV, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Psychological characteristics of systemic sclerosis patients and their correlation with major organ involvement and disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Apr;31(2 Suppl 76):37–45.
385. Perrot S, Dieudé P, Pérocheau D, Allanore Y. Comparison of Pain, Pain Burden, Coping Strategies, and Attitudes Between Patients with Systemic Sclerosis and Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Med*. 2013 Nov;14(11):1776–85.
386. Ostojic P, Jankovic K, Djurovic N, Stojic B, Knezevic-Apostolski S, Bartolovic D. Common Causes of Pain in Systemic Sclerosis: Frequency, Severity, and Relationship to Disease Status, Depression, and Quality of Life. *Pain Manag Nurs*. 2019 Aug;20(4):331–6.
387. Danieli E, Airò P, Bettoni L, Cinquini M, Antonioli CM, Cavazzana I, et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clin Rheumatol*. 2005 Feb;24(1):48–54.



388. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Chon Y, Elashoff R, Roth MD, et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):592–600.
389. Sierakowska M, Doroszkiewicz H, Sierakowska J, Olesińska M, Grabowska-Jodkowska A, Brzosko M, et al. Factors associated with quality of life in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Qual Life Res.* 2019 Dec;28(12):3347–54.
390. Hudson M, Thombs BD, Steele R, Watterson R, Taillefer S, Baron M, et al. Clinical correlates of quality of life in systemic sclerosis measured with the World Health Organization Disability Assessment Schedule II. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb 15;59(2):279–84.
391. Gordon JK, Martyanov V, Franks JM, Bernstein EJ, Szymonifka J, Magro C, et al. Belimumab for the Treatment of Early Diffuse Systemic Sclerosis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2018 Feb;70(2):308–16.

## VIII. Abréviations

Ac : anticorps

CTC : corticoïde

CEVIPOF : centre d'étude de la vie politique française

DLCO : diffusion du monoxyde de carbone

CVF : capacité vitale forcée

FM : fibromyalgie

IFN : interferon

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

PR : polyarthrite rhumatoïde

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

LS : lupus systémique

MAI : maladie auto-immune

NK : natural killer

PNN : polynucléaire neutrophile

SNA : système nerveux autonome

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

SSc : sclérodémie systémique

SSp : syndrome de Sjogren primaire

TGF : transforming growth factor

TNF : tumor necrosis factor

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



## Résumé

La pratique clinique a montré qu'à côté des atteintes inflammatoires/immunologiques, les patients suivis pour des maladies auto-immunes systémiques (lupus systémique, syndrome de Sjögren, sclérodémie systémique, polyarthrite rhumatoïde notamment) présentaient également de nombreux symptômes de nature plus fonctionnelle, a priori non immunologique telle que la fatigue, les troubles de l'humeur (anxiété, dépression), des douleurs chroniques diffuses et plus généralement une altération de la qualité de vie. Dans le lupus systémique, ces symptômes ont récemment été regroupés, par une équipe de l'université de Duke, sous le terme de symptôme type 2 par différenciation des symptômes type 1 inflammatoires (arthrite, atteinte cutanée, néphrite, sérite...). Il s'avère que dans de nombreuses maladies auto-immunes systémiques, ces symptômes type 2 sont les plus fréquents, les plus invalidants pour les patients et les moins bien évalués et pris en charge par leur praticien ce qui est source d'une grande discordance. Leurs mécanismes physiopathologiques restent encore à préciser mais des liens avec le système immunitaire et la réaction inflammatoire (cytokinique, cellulaire) semblent toutefois exister de même qu'avec des processus moins bien identifiés comme le stress oxydatif, le rôle du système nerveux (central, périphérique autonome) et du système endocrinien. De plus, ces symptômes type 2 sont influencés par des facteurs psycho-sociaux très divers (éducation, niveau socio-économique, support social et psychologique). La relation entre l'activité inflammatoire de la maladie auto-immune et l'intensité des symptômes type 2 reste sujette à controverse. Les études réalisées jusqu'alors se restreignant à une seule pathologie et souvent un seul symptôme type 2.

Pour étudier si l'intensité et l'évolution des symptômes type 2 sont corrélées à l'activité inflammatoire de la maladie, nous avons conduit une revue de la littérature en prenant en considération tous les symptômes type 2 et plusieurs maladies auto-immunes différentes. Le lupus systémique a été pris en maladie de référence car il s'agit d'un prototype de maladie auto-immune systémique et car les symptômes type 2 ont d'abord été établis dans ce cadre ; les autres maladies auto-immunes systémiques considérées à savoir le syndrome de Sjögren, la sclérodémie systémique et la polyarthrite rhumatoïde ont permis de vérifier si les résultats étaient valides.

303 études étaient incluses (n=115 pour LS ; n=123 pour PR ; n=30 pour SSp ; n=35 pour SSc) ce qui a permis de regrouper les résultats de 159 243 patients (n=36 831 pour le LS, n=112653 pour la PR, n=2357 pour le SSp, n=7402 pour la SSc). Dans les 4 maladies auto-immunes étudiées, les données de la littérature montrent clairement que l'activité inflammatoire de la maladie et les symptômes de type 2 (fatigue, dépression/anxiété, douleur, qualité de vie) semblent largement décorrélées, plusieurs études montrant même une relation inverse entre l'activité inflammatoire et ces symptômes type 2. En effet, 78% des études ne trouvaient pas (56%) ou peu (22%) de corrélation entre les symptômes type 2 et l'activité de la maladie. Une corrélation présente seulement dans 22% des études. Pour 85% des patients atteints de maladie auto-immune, l'intensité et l'évolution des symptômes de type 2 ne sera pas (49%) ou peu (36%) corrélée à l'activité de la maladie. Cette corrélation ne se retrouverait de façon claire que dans 15% des cas.

Ces résultats nous font émettre plusieurs hypothèses explicatives de cette décorrélation (hypothèses d'hétérogénéité, iatrogénique, biopsychosociale, psycho-neuro-immunologique et d'interdépendance) et réinterrogent donc les mécanismes à l'origine des symptômes type 2 mais aussi type 1. Cela ouvre aussi plusieurs pistes de réflexion qui s'inscrivent dans la démarche actuelle de prise en charge globale du patient dans toutes ses dimensions biopsychosociales en tentant de dépasser un certain réductionnisme moléculaire et en intégrant ses données cliniques de la façon la plus exhaustive et la moins biaisée possible. Tout cela ayant un impact sur l'évaluation clinique du patient, son suivi, sa prise en charge thérapeutique et impactant tant la recherche clinique et les essais thérapeutiques que la recherche fondamentale notamment dans le champ de la psycho-neuro-immunologie.

**Mots-clés :** lupus systémique, maladies auto-immunes, fatigue, dépression, anxiété, qualité de vie, modèle biopsychosocial.