

Table des Matières

Introduction.....	4
I- Le Syndrome de Sjögren primitif.....	4
a. Epidémiologie.....	4
b. Symptomatologie clinique.....	4
i. Le syndrome sec.....	5
ii. Manifestations musculo-squelettiques.....	5
iii. La fatigue.....	6
iv. Atteintes cutanées.....	6
v. Manifestations neurologiques.....	6
vi. Manifestations pulmonaires.....	6
vii. Manifestations rénales.....	6
c. Anomalies biologiques.....	7
d. La biopsie de glandes salivaires accessoires.....	7
e. Diagnostic.....	8
f. Physiopathologie.....	8
i. Facteurs génétiques.....	8
ii. Facteurs cellulaires.....	9
iii. Facteurs humoraux.....	9
iv. Le rôle des virus.....	10
g. Prise en charge.....	10
II- Le Lupus Erythémateux Systémique.....	11
a. Epidémiologie.....	11
b. Symptomatologie clinique.....	11
i. Manifestations dermatologiques.....	12
1. Lésions cutanées spécifiques du lupus.....	12
2. Lésions cutanées aspécifiques.....	13
ii. Manifestations rhumatologiques.....	13
iii. Manifestations rénales.....	14
iv. Manifestations neurologiques.....	15
v. Manifestations cardiaques.....	16
vi. Manifestations vasculaires.....	16
vii. Manifestations pulmonaires.....	16
c. Anomalies biologiques.....	16
i. Anomalies aspécifiques.....	17
ii. Anomalies immunologiques spécifiques.....	17
d. Diagnostic.....	18
e. Evolution et pronostic.....	19
f. Physiopathologie.....	19
i. Prédispositions génétiques.....	19
ii. Facteurs environnementaux.....	20
iii. Mécanismes physiopathologiques.....	20

	g. Prise en charge.....	21
III-	L'appareil nucléaire mitotique.....	22
IV-	Les anticorps anti-NuMA.....	23
	a. Identification.....	23
	b. Ac anti-NuMA et associations cliniques.....	24
V-	Objectifs de l'étude.....	24

Associations cliniques aux anticorps anti-NuMA.....26

I-	Matériel et Méthodes.....	26
	a. Patients.....	26
	b. Tests immunologiques.....	26
	c. Revue de la littérature.....	27
	d. Considérations éthiques.....	27
	e. Analyses statistiques.....	27
II-	Résultats.....	27
	a. Description de la population.....	27
	b. Caractéristiques des patients selon le type d'Ac anti-NuMA.....	30
	c. Maladies auto-immunes associées aux Ac anti-NuMA.....	30
	d. Revue de la littérature.....	31
	i. Comparaison de notre cohorte et des patients décrits dans la littérature.....	32
	ii. Caractéristiques de l'ensemble des patients présentant des Ac anti-NuMA et comparaison des caractéristiques selon le type d'Ac anti-NuMA 1 ou 2....	32
	iii. Comparaison des patients avec ou sans maladies auto-immunes.....	34

Impact de la présence d'Ac anti-NuMA sur le phénotype des patients atteints de SSp et de LES.....36

I-	Matériel et Méthodes.....	36
	a. Sélection des patients.....	36
	b. Recueil des données.....	36
	c. Considérations éthiques.....	37
	d. Analyses statistiques.....	38
II-	Résultats chez les patients atteints de SSp.....	38
	a. Caractérisation de la cohorte des patients atteints de SSp.....	38
	b. Patients atteints de SSp et présentant un Ac anti-NuMA.....	42
	c. Comparaison des patients SSp avec et sans Ac anti-NuMA.....	45
III-	Résultats chez les patients atteints de LES.....	47
	a. Caractéristiques de la cohorte des patients atteints de LES.....	47
	b. Patients atteints de LES et présentant un Ac anti-NuMA.....	52
	c. Comparaison des patients LES avec et sans Ac anti-NuMA.....	56

Discussion.....	59
I- Rappel des principaux résultats.....	59
II- Discussion des principaux résultats.....	60
a. Ac anti-NuMA et associations cliniques.....	60
b. Ac anti-NuMA et SSp.....	63
c. Ac anti-NuMA et LES.....	64
III- Biais et limites de l'étude.....	66
 Conclusion.....	 69
 Bibliographie.....	 71
 Abréviations.....	 86
 Résumé.....	 88

Introduction

Le syndrome de Sjögren (SS) et le lupus érythémateux systémique (LES) sont les deux plus fréquentes pathologies auto-immunes rencontrées en Médecine Interne.

Cette introduction sera composée de quatre sous-parties : les deux premières rappelleront les principales caractéristiques cliniques, biologiques, et thérapeutiques du SS et du LES ; les deux dernières aborderont la description de l'appareil nucléaire mitotique (NuMA) et des anticorps anti-NuMA.

I- Le Syndrome de Sjögren primitif

Le SS est caractérisé par un infiltrat lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, et par la production de différents auto-anticorps (1). Le spectre du SS s'étend d'un désordre auto-immun organo-spécifique à un processus systémique, où l'infiltration lymphoïde peut intéresser d'autres organes (2). Le SS peut être primitif (SSp) ou associé à une autre maladie systémique (polyarthrite rhumatoïde, LES, myopathies inflammatoires, ...), il est alors qualifié de secondaire.

a) Epidémiologie

Il s'agit de la deuxième plus fréquente maladie auto-immune (MAI) systémique après la polyarthrite rhumatoïde (PR), avec une prévalence autour de 6/10 000 habitants en Europe (3).

Le sex-ratio est en faveur des femmes (9/1) (4).

Il peut survenir à tout âge, mais son pic d'incidence se situe surtout entre 40 et 60 ans (4).

b) Symptomatologie clinique (5)

La maladie est très polymorphe. Les principales circonstances de découverte sont le syndrome sec buccal et/ou oculaire, l'augmentation du volume des glandes salivaires et des polyarthralgies non destructrices.

i) Le syndrome sec

C'est une manifestation quasi-constante dans le SSp.

Il est principalement oculaire (xérophtalmie) et peut alors se compliquer d'une kérato-conjonctivite. Il est à l'origine d'un handicap fonctionnel important, occasionnant une sensation de corps étranger dans l'œil. Il est objectivé à l'examen ophtalmologique, soit par le test de Schirmer qui consiste à insérer un papier buvard dans le cul-de-sac conjonctival inférieur pour mesurer la sécrétion de larmes qui vont migrer par capillarité (normale > 5 mm en 5 minutes) (6), soit par la mesure du temps de rupture du film lacrymal (break-up time ou BUT) qui apprécie la stabilité du film lacrymal par instillation d'une goutte de fluorescéine et mesure du délai d'apparition de la première rupture du film lacrymal (normale > 10 secondes) (7).

La sécheresse buccale (xérostomie) est aussi très présente chez ces patients. Elle témoigne de l'hyposialie, conséquence de l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires. Elle est à l'origine d'une grande gêne fonctionnelle chez les patients. Elle peut en plus se compliquer de caries, mycoses, périodontopathies, déchaussements dentaires. La mesure objective de la xérostomie se fait par la mesure du flux salivaire qui consiste à recueillir la salive produite sur une durée de 15 minutes sans stimulation (normale > 1,5 mL en 15 minutes).

La sécheresse peut aussi être vaginale, cutanée, nasale ou bronchique (occasionnant alors une toux sèche).

ii) Manifestations musculo-squelettiques (8)

Les arthromyalgies sont un signe fréquent de la maladie (50 à 60%), principalement représentées par un tableau de polyarthralgie inflammatoire. Plus rarement, il peut se manifester par une polyarthrite inflammatoire non destructrice.

iii) La fatigue

La fatigue est fréquemment retrouvée, sans perte de poids ni anorexie.

iv) Atteintes cutanées

Plus rares, ces atteintes sont représentées par le phénomène de Raynaud (18% des patients) et le purpura (16%) qui est fortement associé à une hypergammaglobulinémie (9,10).

v) Manifestations neurologiques

Elles sont observées dans environ 20% des cas. Elles consistent en :

- Une atteinte du système nerveux périphérique à type de polyneuropathies sensitivomotrices longueur-dépendantes, de mononeuropathies multiples ou de neuronopathies sensitives.
- Une atteinte du système nerveux central, bien plus rare, réalisant des tableaux encéphalitiques et/ou myélitiques polymorphes. Les troubles cognitifs sont fréquents mais il n'est toujours pas clairement établi s'ils sont liés à une atteinte encéphalique diffuse ou si c'est une conséquence psychologique de la maladie chronique.

vi) Manifestations pulmonaires

Il s'agit de pneumopathies interstitielles lymphoïdes liées à une infiltration lymphocytaire pulmonaire pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire.

vii) Manifestations rénales

Elle est rare et correspond surtout à une néphrite interstitielle secondaire à une infiltration lymphoïde interstitielle.

Plus rarement, il peut s'agir d'une glomérulonéphrite, qui est alors secondaire à la cryoglobulinémie associée au SSp.

c) Anomalies biologiques (5)

On retrouve des anomalies de l'hémogramme non spécifiques (20-30%) avec :

- Une lymphopénie
- Une thrombopénie (périphérique)
- Rarement une neutropénie

Un syndrome inflammatoire biologique est rarement présent. La vitesse de sédimentation est souvent accélérée, reflet de l'hypergammaglobulinémie polyclonale. La détection d'une immunoglobuline monoclonale (retrouvée dans 10 à 15% des cas) est souvent associée à la mise en évidence d'une cryoglobulinémie de type 2 (présente chez 5 à 15% des patients).

Les examens immunologiques mettent en évidence :

- La présence d'anticorps antinucléaires (AAN) > 1/80 dans 50 à 80% des cas, avec l'identification d'anticorps (Ac) anti-SSa et parfois d'anti-SSb
- Un facteur rhumatoïde (FR) détecté dans 50 à 80% des cas.

d) La biopsie de glandes salivaires accessoires

La biopsie de glandes salivaires accessoires (BGSA) est un geste simple et peu invasif, qui consiste à prélever 2 à 3 petites glandes salivaires accessoires après éversion de la lèvre inférieure. L'étude histologique de ce prélèvement sert à révéler une infiltration lymphocytaire focale et à classer la sialadénite lymphocytaire focale en quatre grades selon la classification de Chisholm et Masson (11).

e) Diagnostic

Les critères de classification ont été mis à jour par le collège américain de rhumatologie et la ligue européenne contre le rhumatisme (ACR/EULAR) en 2016. Ils sont présentés dans le Tableau 5 (12). Pour poser le diagnostic, il faut que le patient atteigne un score ≥ 4 et qu'il n'ait pas un diagnostic différentiel qui exclut le patient. Avec ce calcul, le score permet d'obtenir une sensibilité de 96% et une spécificité de 95% pour le diagnostic de SSp.

Item	Score
BGSA avec sialadénite lymphocytaire et focus score ≥ 1	3
Anti-SSA (Ro) +	3
Ocular staining score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) pour au moins un œil	1
Schirmer ≤ 5 mm/5min pour au moins un œil	1
Flux salivaire non stimulé ≤ 0.1 ml/min ⁵	1
Critères d'exclusion (au moins un) :	
- Antécédent d'irradiation cervicale	
- Infection par le VHC	
- Infection par le VIH	
- Sarcoïdose	
- Amylose	
- Réaction du greffon contre l'hôte	
- Maladie associée aux IgG	

Tableau 5 : critères ACR/EULAR 2016 de classification diagnostique du SSp

f) Physiopathologie

i) Facteurs génétiques

Les cas familiaux de SSp sont rares, mais le SSp survient souvent dans un contexte familial de MAI.

Des polymorphismes de gènes impliqués dans la régulation du système immunitaire ont été retrouvés chez les patients porteurs de SSp, qui portent sur les gènes du système HLA (avec l'haplotype A1 B8 DR3 DQ2), de l'IRF5 impliqué dans la sécrétion d'interféron (IFN) α , de STAT4 et d'IL-12 impliqués dans la sécrétion d'IFN- γ , de Btk et de CXCR5 impliqués dans

l'activation des lymphocytes B et de TNIP1 impliqué dans le contrôle de l'activation de la voie NF- κ B (13).

ii) Facteurs cellulaires

Les cellules épithéliales des canaux des glandes exocrines expriment de grandes quantités de HLA-DR (contrairement aux cellules normales) (14). De plus, dans ces cellules, il y aurait une délocalisation des protéines SSa et SSb du noyau vers la membrane plasmique, favorisant le développement de leur caractère antigénique (15).

En outre, une augmentation de l'apoptose par la voie Fas-Fas ligand a été récemment observée dans les cellules épithéliales salivaires et pourrait être responsable de la destruction de ces cellules (16).

De plus, une population lymphocytaire (T CD4 et B) infiltre les glandes (14). On retrouve ainsi des lymphocytes B sécrétant des Ac anti-SSa, anti-SSb et du FR. Par ailleurs, l'infiltration salivaire des lymphocytes B peut se faire sur un mode oligoclonal (17).

iii) Facteurs humoraux

L'activation des lymphocytes B auto-réactifs pourrait être liée à la présence de la cytokine BLyS (ou BAFF). En effet, il a été retrouvé dans plusieurs travaux une augmentation du taux sanguin de BLyS dans le sérum des patients, ainsi qu'une corrélation entre le taux de BLyS et la présence d'Ac anti-SSa ou de FR (18). Par ailleurs, cette cytokine a été trouvée en excès dans les glandes salivaires des patients atteints de SSP ainsi que dans leur salive, avec une corrélation entre le taux salivaire et les lésions de périodontites (19).

D'autre part, les nucléoprotéines SSa et SSb deviennent immunogènes sans doute grâce à une expression anormale dans le cytoplasme ou en raison de leur présence à l'intérieur des vésicules d'apoptose présentes en nombre augmenté dans les cellules épithéliales (20).

Enfin, une signature IFN a été retrouvée dans les glandes salivaires et le sang des patients atteints de SSp, similaire à celle retrouvée chez les patients lupiques (21,22).

iv) Le rôle des virus

Plusieurs groupes ont rapporté que le génome et les protéines de l'Epstein-Barr virus (EBV) étaient plus fréquemment retrouvés dans les glandes salivaires des patients souffrant d'un SSp que dans celles des témoins (jusqu'à 50% chez des patients malades contre 8% chez des sujets sains). L'EBV pourrait avoir un rôle dans la prolifération lymphoïde salivaire (23,24).

Des lésions similaires à celles retrouvées chez des patients atteints d'un SSp, à type d'infiltrat lymphoïde des glandes salivaires, ont été retrouvées dans des groupes de patients infectés par l'HTLV-1 (25) ou par le virus de l'hépatite C (26), sans qu'il n'ait été montré de lien entre ces virus et le SSp.

g) Prise en charge

Malheureusement, aujourd'hui, l'attitude la plus efficace dans la prise en charge de ce syndrome repose sur un traitement symptomatique pour la plupart des symptômes liés au SSp.

En effet, il n'y a pas de traitement curateur de la sécheresse ou de la fatigue.

Les manifestations douloureuses sont peu sensibles à une corticothérapie à faible dose, sans pouvoir épargner l'utilisation d'antalgiques conventionnels. L'hydroxychloroquine (HCQ) n'a fait la preuve que d'une efficacité très modérée dans la prise en charge des symptômes liés au SSp, elle a en revanche fait diminuer l'hypergammaglobulinémie polyclonale et garde une indication dans les manifestations articulaires (27,28).

Le Rituximab a une indication dans la vascularite cryoglobulinémique secondaire au SSp.

II – Le Lupus Erythémateux Systémique

Le LES est une maladie systémique non spécifique d'organe, fréquente, protéiforme, qui peut être grave. Elle est caractérisée par la production d'AAN dirigés en particulier contre l'ADN natif. Il peut s'associer parfois au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL), syndrome qui se caractérise par des thromboses à répétition et la présence d'Ac anti-phospholipides (aPL).

a) Epidémiologie

Le LES est une maladie rare car, en France, en 2010, sa prévalence était de 41/100 000 habitants avec une incidence autour de 3-4 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants (29). Chez l'adulte, le LES survient dans 90 cas sur 100 chez la femme, généralement en période d'activité ovarienne. La maladie est plus fréquente et plus grave chez les Antillaises (29).

b) Symptomatologie clinique

Devant le polymorphisme phénotypique du LES, il n'est pas possible d'établir un tableau typique de la maladie.

Les principales manifestations de la maladie ainsi que leur prévalence sont regroupées dans le Tableau 1 (établi par Cervera et al en 1993 sur une cohorte de 1000 patients (30)).

Chaque manifestation peut révéler la maladie. N'importe quel organe peut être atteint lors de la première poussée de la maladie.

Une rechute peut concerner n'importe quel organe (même s'il n'a jamais été touché jusque-là).

Manifestations cliniques	Initialement (%)	Pendant le suivi (%)
Éruption malarale	40,1	57,9
Lupus discoïde	6,3	10,4
Lupus subaigu	2,7	5,6
Photosensibilité	29,4	45,3
Ulcération buccales	10,8	23,8

Polyarthrite	68,9	84,3
Sérite	17,2	36,4
Atteinte rénale	15	39,5
Atteinte neurologique	11,7	26,8
Thrombopénie	9,4	22
Anémie hémolytique	3,8	8,2
Atteinte pulmonaire	2,9	7,3

Tableau 1 : Fréquence relative des manifestations cliniques du LES au stade initial et au cours du suivi sur 1000 patients

i) Manifestations dermatologiques

Elles sont présentes dans 80% des cas, parfois très spécifiques, mais souvent variées (31). Elles peuvent précéder les manifestations systémiques de plusieurs années.

1) Lésions cutanées spécifiques du lupus

Elles prédominent sur les zones photoexposées. Elles sont classées en lésions aiguës, subaiguës ou chroniques selon leur mode évolutif. L'histologie est hétérogène, incluant des lésions de l'interface épiderme/derme (atrophie du corps muqueux, lésions des kératinocytes basaux et infiltrat lymphocytaire périvasculaire et/ou périannexiel, avec dépôts d'Ig et/ou de complément à la jonction dermo-épidermique).

Les lésions de lupus aigu (présentes chez 20 à 60% des patients) consistent en une éruption :

- Sur le visage en vespertilio (symétrique sur le nez et les pommettes)
- Sur le décolleté, les doigts, voire les muqueuses (où elle prend un aspect érosif)
- Erythémateuse, maculeuse voire maculo-papuleuse, finement squameuse
- Parfois œdémateuse (qui peut entraîner une gêne fonctionnelle)
- A bordure émiettée
- Non prurigineuse
- Non séquellaire.

Les lésions de lupus subaigu (présentes chez 10 à 20% des patients) sont des lésions :

- Qui prédominent à la moitié supérieure du corps (mais respectant habituellement le visage)
- Annulaires ou psoriasiformes
- Souvent associés à la présence d'Ac anti-SSa
- Disparaissant le plus souvent sans cicatrice avec parfois une hypochromie séquellaire.

Les lésions de lupus chronique sont le plus souvent dues au lupus discoïde (10 à 20% des patients) :

- Plaques bien limitées associant érythème télangiectasique, squames épaisses et atrophie cicatricielle
- Localisées sur le visage en vespertilio, les oreilles, le cuir chevelu avec alopecie cicatricielle définitive
- Les autres types de lupus chronique sont plus rares (lupus tumidus, lupus engelure, panniculite lupique).

2) Lésions cutanées aspécifiques

Elles regroupent :

- Des lésions vasculaires secondaires à une atteinte vasculaire inflammatoire (lésions urticariennes, purpura) ou thrombotique (livedo, nécrose cutanée).
- Des lésions non vasculaires représentées essentiellement par l'alopecie diffuse non cicatricielle.

ii) Manifestations rhumatologiques

Elles sont fréquentes (plus de 80% des cas) et souvent inaugurales (32).

Typiquement, il s'agit d'une polyarthrite bilatérale et symétrique touchant les petites articulations (métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales, carpes principalement, mais aussi genoux et chevilles).

Ce sont des atteintes non déformantes (à l'exception des subluxations réductibles liées à une atteinte tendineuse rencontrées dans le rhumatisme de Jaccoud) et non destructrices.

Ces atteintes peuvent parfois consister en des arthromyalgies, ou plus rarement en des ténosynovites, des ostéonécroses aseptiques ou des myosites.

iii) Manifestations rénales

Elles concernent environ 40% des patients atteints de LES et sont classiquement présentes dans les premières années (33).

Elles constituent un des principaux facteurs pronostiques.

La classification des atteintes rénales, de laquelle découle la prise en charge, se fonde sur l'analyse histologique de la ponction-biopsie rénale. La classification de *l'International Society of Nephrology* reconnaît 6 classes (Tableau 2, Figure 1) (34).

Classe	Nom	Description
I	Glomérulonéphrite mésangiale minime	Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en immunofluorescence
II	Glomérulonéphrite mésangioproliférative	Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en immunofluorescence
III	Glomérulonéphrite focale	Glomérulonéphrite avec prolifération endo- ou extra-capillaire intéressant <50 % des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux
IV	Glomérulonéphrite diffuse	Glomérulonéphrite avec prolifération endo- ou extra-capillaire intéressant ≥50 % des glomérules, avec dépôts immuns
V	Glomérulonéphrite extramembraneuse	Dépôts immuns de localisation extramembraneuse.
VI	Glomérulonéphrite scléreuse	Plus de 90 % de glomérules sont détruits, complètement scléreux

Tableau 2 : Classification des néphropathies lupiques de 2004 (34)

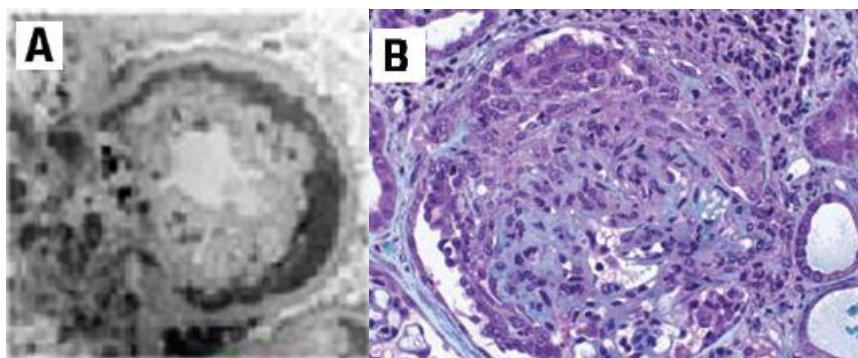


Figure 1 : Glomérulonéphrite lupique de classe IV : association de dépôts endomembraneux (wire loops), de lésions de prolifération endocapillaire et de prolifération extracapillaire (A : en microscopie électronique, B : en microscopie optique)

iv) Manifestations neurologiques

Elles surviennent chez 30 à 60% des patients. Elles peuvent toucher le système nerveux central ou périphérique, avec des tableaux très hétérogènes. Dix-neuf syndromes ont été définis par le collège américain de rhumatologie dont 12 syndromes neurologiques centraux et 7 syndromes neurologiques périphériques (Tableau 3) (35).

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
Méningite aseptique	Syndrome de Guillain-Barré
Atteinte cérébrovasculaire	Syndrome dysautonomique
Syndrome démyélinisant	Mononeuropathie
Céphalées	Myasthénie
Convulsions	Atteinte des nerfs crâniens
État confusionnel aigu	Plexopathie
Myélite transverse	Polyneuropathie
Mouvements anormaux	
Dysfonctions cognitives	
Troubles de l'humeur	
Troubles anxieux	
Psychose	

Tableau 3 : Classification des syndromes neuro-psychiatriques au cours du LES selon le collège américain de rhumatologie (35).

v) Manifestations cardiaques

Le LES peut atteindre les 3 tuniques (36) :

- Péricardite (30% des patients)
- Myocardite (rare)
- Valvulopathie aortique ou mitrale à type d'épaississement local ou diffus (endocardite de Libman-Sacks) fortement associée à la présence d'aPL.

vi) Manifestations vasculaires

Elles comprennent (36):

- Le phénomène de Raynaud (35%)
- L'hypertension artérielle
- Les thromboses (veineuses, artérielles ou microcirculatoires) fortement associées aux aPL.

vii) Manifestations pulmonaires

Les manifestations respiratoires peuvent toucher tous les compartiments du système respiratoire (plèvre, parenchyme pulmonaire, voies aériennes, circulation pulmonaire et muscles respiratoires). Elles sont fréquentes et parfois inaugurales de la maladie (20 à 90% selon les séries) (37).

Les pleurésies prédominent (25%), elles sont uni ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires.

Les autres atteintes comprennent des pneumopathies interstitielles diffuses, des hémorragies intra-alvéolaires, le syndrome des poumons rétractés (ou « shrinking lung syndrome ») et une hypertension artérielle pulmonaire.

c) Anomalies biologiques

i) Anomalies aspécifiques

Les examens biologiques peuvent retrouver des stigmates d'inflammation (élévation du fibrinogène et de la vitesse de sédimentation), avec toutefois une CRP qui reste peu élevée, en dehors de sérite ou d'infection concomitante.

Des anomalies hématologiques peuvent toucher les 3 lignées, être isolées ou s'associer :

- Anémie : inflammatoire ou hémolytique auto-immune
- Thrombopénie : périphérique liée à la présence d'Ac anti-plaquettes
- Leucopénie : modérée et fréquente, résultant principalement d'une lymphopénie T, parfois d'une neutropénie.

ii) Anomalies immunologiques spécifiques

La recherche d'AAN est un excellent test de dépistage car leur présence à un titre $\geq 1/160$ est constante au cours du LES (sensibilité autour de 96%), bien que peu spécifique (spécificité autour de 86%) (38).

Divers aspects de fluorescence sont alors possibles :

- Homogène : le plus fréquent
- Périphérique : rare, mais plus spécifique
- Mouchetée : liée à la présence d'Ac anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA).

La recherche de spécificité de ces AAN va permettre de mettre en évidence :

- Des Ac anti-ADN natifs, par test ELISA. Leur recherche est positive dans 60% des LES, notamment en phase de poussées de la maladie. C'est un test qui dispose d'une grande spécificité (97%) (39).
- Des Ac anti-ENA. Les plus souvent associés au LES sont les Ac anti-Sm (présents dans seulement 20% des LES mais hautement spécifiques), les Ac anti-SSa et anti-SSb, plus

rare, rencontrées notamment au cours de SS secondaire, du lupus cutané subaigu et du lupus néonatal.

D'autres auto-Ac sont aussi rencontrés au cours du LES : le FR, Ac anti-globules rouges, Ac anti-plaquettes, Ac anti-polynucléaires, aPL.

L'hypocomplémentémie constitue l'autre élément biologique clé du diagnostic du LES à côté des auto-Ac. Elle est fréquente et peut relever soit d'une consommation par la voie classique du complément par les complexes immuns, soit d'un déficit constitutionnel de l'un des facteurs de la voie classique.

d) Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. L'ACR/EULAR ont mis à jour leurs critères de classification en 2018 (Tableau 4) (40). Pour poser le diagnostic de LES, les patients doivent obligatoirement avoir des AAN positifs à un titre $\geq 1/80$ et recueillir 10 points sur des critères cliniques et/ou biologiques. Ces critères permettent de poser le diagnostic de LES avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 96,4%.

Critères cliniques		Critères biologiques	
Fièvre	2	Leucopénie	3
Alopécie non cicatricielle	2	Thrombopénie	4
Ulcères buccaux	2	Anémie hémolytique	4
Lupus subaigu ou discoïde	4	IgG anticardiolipines > 40 U/IgG anti b2GP1 > 40 U/anticoagulant circulant lupique	2
Lupus cutané aigu	6	Baisse du C3 ou C4	3
Synovites ≥ 2 articulations ou douleur ≥ 2 articulations + dérouillage matinal ≥ 30 mn	6	Baisse du C3 et C4	4
Délire	2	Anti-ADN	6
Psychose	3	Anti-Sm	6
Epilepsie	5		
Epanchement pleural	5	Obligatoire : AAN $\geq 1/80$	
Péricardite aiguë	6	Seuil ≥ 10	
Protéinurie > 0,5 g/24 h	4		
Néphrite lupique classe II ou V	8		
Néphrite lupique classe III ou IV	10		

Tableau 4 : critères ACR/EULAR 2018 de classification diagnostique du LES (40)

e) Evolution et Pronostic

L'évolution de la maladie se fait par poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'activité de la maladie a tendance à naturellement s'atténuer après la ménopause.

Le pronostic des patients lupiques s'est nettement amélioré ces dernières décennies, le taux de survie à 10 ans étant proche de celui de la population générale.

La maladie est plus sévère en cas de début pédiatrique, chez les sujets à peau noire et chez les sujets de sexe masculin.

Les principales causes de décès des patients lupiques sont par ordre décroissant de fréquence : les maladies cardiovasculaires, les maladies infectieuses, l'insuffisance rénale et les pathologies cancéreuses (41).

f) Physiopathologie

Le LES, comme de nombreuses autres pathologies auto-immunes, relève d'une physiopathologie complexe, qui est la conjonction d'un terrain génétique favorisant et d'un contexte environnemental particulier.

i) Prédispositions génétiques

L'importance du terrain génétique est soulignée par l'étude des jumeaux qui retrouve une présence concomitante de la maladie chez 5% des jumeaux dizygotes, proportion qui augmente jusqu'à 25 à 50% des jumeaux monozygotes (42).

Par ailleurs, il faut noter que 10% des patients atteints de LES ont au moins un autre membre de leur famille atteint de lupus (42).

Chez l'Homme, quelques mutations monogéniques prédisposent au développement du LES, comme le déficit dans l'un des composants de la voie classique du complément (C1q, C2, C4)

qui sont impliqués dans la clairance des corps apoptotiques ou la déplétion en lymphocytes B auto-réactifs (43). Quelques formes héréditaires de LES à début pédiatrique ont été mises en lien avec une surexpression d'IFN α (syndrome d'Aicardi-Goutières, spondylenchondrodysplasie) (44,45).

Les principales anomalies génétiques identifiées sont plutôt d'ordre polygénique. Les études pan-génomiques ont mis en évidence des anomalies sur les gènes codant pour le système des interférons, les fonctions lymphocytaires B et T et la transduction du signal, la transformation des complexes immuns, l'apoptose et la régulation de la transcription (46).

ii) Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs ont été retrouvés comme pouvant favoriser le développement du LES (47) :

- Les rayons ultraviolets en entraînant l'apoptose des kératinocytes
- Certains virus comme l'EBV qui possèdent des homologies de séquences avec des protéines du soi
- Des médicaments (IFN, bêtabloquants, anti-TNF- α ...)
- Les œstrogènes

iii) Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes cellulaires supposés dans la compréhension de la physiopathologie du LES peuvent être résumés par les étapes suivantes (48) :

- Défaut de clairance de cellules en apoptose avec accumulation d'antigènes majeurs dans le LES (ADN double-brin, histone, nucléosome, ribonucléoprotéines...)
- Ces antigènes sont phagocytés par les cellules dendritiques qui les présentent à des lymphocytes T auto-réactifs, qui stimulent à leur tour des lymphocytes B auto-réactifs, ce qui conduit à la synthèse d'auto-Ac.

- Ces Ac se déposent dans les tissus, directement ou après la formation de complexes immuns (complexes antigènes-Ac).
- Ces dépôts intra-tissulaires induisent une inflammation locale et des lésions tissulaires qui entretiennent le relargage de débris nucléaires.
- Tout cela étant favorisé par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IFN- α , IFN- γ , BLyS...).

g) Prise en charge (49)

Le LES étant une maladie chronique incurable, elle relève d'une prise en charge multidisciplinaire au long cours impliquant une prise en charge non pharmacologique (reposant sur les soins de support, l'arrêt du tabac, la photoprotection, le dépistage, ... que nous n'allons pas développer ici) et un volet médicamenteux.

Tout d'abord, un traitement de fond est indispensable. Il comprendra un antipaludéen de synthèse (en général de l'HCQ) pour tous les patients en l'absence de contre-indication, et sous réserve d'un suivi ophtalmologique rigoureux (à l'initiation, puis il sera répété 5 ans plus tard puis annuellement par la suite).

Le premier traitement de la poussée lupique repose sur la corticothérapie, par voie orale ou intraveineuse, à des posologies variables, selon la sévérité de la maladie.

L'emploi des traitements immunosuppresseurs est limité aux formes corticodépendantes (du fait de la toxicité des corticoïdes au long cours) ou viscérales graves (atteintes rénales de classe 3 ou 4, formes neurologiques sévères...). Plusieurs molécules sont alors disponibles : méthotrexate (MTX), belimumab, azathioprine (AZA), mycophénolate mofétil (MMF), cyclophosphamide (CYC).

Dans certains cas, on pourra proposer l'utilisation d'un Ac monoclonal anti-CD20 (Rituximab), notamment dans la prise en charge des cytopénies auto-immunes.

III – L'appareil nucléaire mitotique

Afin de confirmer un diagnostic de MAI telle que le SSp ou le LES, le test le plus souvent utilisé et le plus sensible est le dépistage des AAN. La technique repose sur l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des cellules Hep-2 (cellules de carcinome laryngé). Les cellules sont fixées sur une lame et perméabilisées pour laisser pénétrer les Ac contenus dans le sérum. Après incubation avec le sérum puis lavage, la présence d'AAN est révélée par l'ajout d'Ac anti-Immunoglobulines (Ig) G humaines couplés à un fluorochrome. La lecture de la lame se fait dans une chambre noire avec un microscope à fluorescence. Par ailleurs, il arrive que la recherche d'AAN permette également la détection d'auto-Ac dirigés contre des antigènes cytoplasmiques (ribosome, mitochondries...). Les AAN ainsi détectés sont alors définis par leur titre et l'aspect de leur fluorescence, laquelle fluorescence est la plus souvent associée à un type d'Ac ou à un autre (50). Durant la réalisation de ce test, un schéma de fluorescence inhabituelle localisée au NuMA a été rapporté pour la première fois en 1981 et a ainsi abouti à la caractérisation d'Ac anti-NuMA (51).

Le NuMA est un complexe protéique de haut poids moléculaire (238 kDa). Il a été décrit pour la première fois en 1980 comme un constituant fondamental des matrices nucléaires concentré aux régions polaires de l'appareil mitotique (MSA), mais aussi présent dans le noyau en interphase (52). Il joue un rôle essentiel dans l'assemblage et le maintien de l'axe mitotique (53). En effet, la microscopie immunoélectronique a localisé le NuMA près de la région centrosomale, région qui constitue l'axe pour la réalisation de la mitose (54–56). Au niveau fonctionnel, il est montré que la région C-terminale du NuMA contient un signal de localisation nucléaire ainsi qu'un tronçon de 100 acides aminés qui se lie directement aux microtubules et les regroupe (57–59). Tout cela a permis de mettre en évidence le rôle central du NuMA dans

l'assemblage et le maintien de l'axe mitotique en permettant l'attache des microtubules au centrosome et en regroupant les fuseaux de microtubules aux pôles mitotiques. De plus, certains domaines contiennent plusieurs motifs S/TPXX qui sont retrouvés dans les protéines régulatrices de gènes et dans les protéines capables de se lier à l'ADN (60). L'inactivation du NuMA par l'utilisation d'ARN interférent (siRNA) (61), ou sa déplétion par l'utilisation de souris knockout pour le gène du NuMA (62), ont montré l'importance du NuMA dans la reproduction cellulaire chez le mammifère avec la mise en évidence d'une perte de la fonction mitotique en cas de déficit en NuMA. Par ailleurs, l'inactivation du NuMA par des Ac inhibiteurs du NuMA chez des amphibiens (*Xenopus*) a abouti à une fragmentation du pôle et une dissociation du centrosome (même si celui-ci était au préalable assemblé en fuseau avant déplétion en NuMA) (63,64). Ce dysfonctionnement a été en partie résolu par l'ajout de NuMA purifié, indiquant son rôle direct dans la formation des fuseaux polaires et suggérant qu'un certain type de microtubules nécessite du NuMA du fait de son affinité pour les pôles mitotiques (63). Toutes ces caractéristiques font du NuMA un composant structural important à la fois dans le noyau et dans le pôle mitotique (53).

IV- Les anticorps anti-NuMA

a) Identification

Après leur première description par l'équipe de McCarty en 1981, deux différents schémas de fluorescence mitotique localisée au MSA ont été individualisés en IFI (65) : une fluorescence péri-centrosomale avec une fluorescence nettement délimitée aux pôles des fuseaux, aussi retrouvée sur les cellules en interphase, évocatrice d'Ac anti-NuMA1 dirigés contre le NuMA1, une protéine de la matrice nucléaire de 236 kDa, répartie dans les régions péri-centrosomales en mitose et qui est nécessaire pour la phase terminale de séparation des chromosomes ainsi

que pour l'assemblage du noyau (66–68) ; et une fluorescence, plus diffuse, uniquement mise en évidence sur les cellules en mitose, évocatrice d'Ac anti-NuMA2 (ou anti-HsEg5) dirigés contre le NuMA2, une protéine de 115 kDa, membre de la famille des protéines kinésine-like, BimC, distribuée tout au long du fuseau mitotique durant la mitose et impliquée dans la formation du réseau de microtubules (69,70).

b) Ac anti-NuMA et associations cliniques

Les Ac anti-NuMA ont été détectés dans 0,2% des sérums issus de donneuses de sang saines (71) et dans moins de 1% des sérums de patients dépistés à la recherche d'AAN dans des contextes pathologiques variés (suspicion de pathologies auto-immunes, inflammatoires, présence de manifestations paranéoplasiques, doute diagnostique entre une pathologie cancéreuse/infectieuse et une pathologie auto-immune...) (72–75).

Depuis l'identification de ces Ac, de rares études ont montré une association entre leur présence et certaines pathologies auto-immunes (75–77), infectieuses (78) et des cancers (79). Les principales affections auto-immunes rapportées sont le LES, associé aux Ac anti-NuMA dans 5 à 75% des cas (75,80) et le SSp dans 7,5% à 53% des cas selon les séries (65,75). Pour autant, le lien entre les Ac anti-NuMA et certaines pathologies auto-immunes n'est pas formellement identifié, car ces études sont pour la plupart des séries de cas, réalisées à partir d'un faible nombre de patients. De plus, aucune étude n'a tenté d'établir le profil clinique et évolutif des patients présentant ces Ac par rapport aux patients souffrant des mêmes maladies, mais avec d'autres auto-Ac, ou d'établir un lien physiopathologique entre ces Ac et les maladies identifiées.

V- Objectifs de l'étude

Ainsi, l'objectif de ce travail est de caractériser les patients identifiés avec des Ac anti-NuMA positifs. Pour cela nous allons :

- 1) Déterminer la prévalence et les associations cliniques de ces Ac anti-NuMA à partir d'une base de données immunologiques, puis réaliser une revue exhaustive de la littérature, identifiant les patients porteurs d'Ac anti-NuMA, pour en établir un profil clinique et biologique,
- 2) Comparer le profil clinique et biologique des patients SSp ou LES porteurs d'Ac anti-NuMA, par rapport à une cohorte de patients atteints de ces maladies mais ne présentant pas ces Ac, afin d'étudier leur impact sur le phénotype de la pathologie auto-immune.

Associations cliniques aux anticorps anti-NuMA

I- Matériel et Méthodes

a) Patients

Nous avons conduit une étude rétrospective à partir de la base de données du Service d'Immunologie Biologique du CHU de la Conception à Marseille, qui réalise tous les tests immunologiques pour les quatre CHU marseillais.

Nous avons recueilli tous les résultats de demandes de dépistage d'AAN prescrites de janvier 2013 à juillet 2018.

Nous avons sélectionné les dossiers présentant une fluorescence anti-mitotique.

Nous avons par la suite consulté les dossiers médicaux des patients correspondants afin de notifier la pathologie sous-jacente qui avait amené à réaliser une recherche d'AAN.

b) Tests immunologiques

Les AAN étaient détectés en réalisant une IFI sur des cellules Hep-2 (Immuno Concepts, Sacramento, USA) avec un seuil de positivité défini supérieur ou égal à 1/160. Les Ac anti-NuMA1 étaient définis sur un schéma de fluorescence péri-centrosomale avec une fluorescence nettement délimitée aux pôles des fuseaux en mitose, fluorescence qui devait aussi être présente sur les cellules en interphase. Les Ac anti-NuMA2 étaient définis sur une fluorescence diffuse uniquement mise en évidence sur les cellules en mitose.

Les Ac anti-ENA, qui comprenaient les Ac anti-SSa, anti-SSb, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl70 et anti-JO1 étaient détectés en utilisant un dosage immunoenzymatique.

Les Ac anti-ADN natifs étaient détectés et quantifiés par test ELISA et leur titre était considéré comme positif s'il était supérieur à 15 UI/mL.

c) Revue de la littérature

Nous avons consulté la base de données MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD) sur la période allant de 1950 à 2019, en combinant les mots-clés suivants : “mitotic-spindle apparatus”, “NuMA”, “Nuclear Matrix-Associated Proteins”, “HsEg5”, “antinuclear antibody”, “autoantibody”, “autoimmune disease”, “Systemic Lupus Erythematosus” and “primary Sjögren’s syndrome”.

Dans un second temps, nous avons sélectionné les études pertinentes qui se concentraient sur la prévalence et la signification clinique des Ac anti-NuMA1 et anti-NuMA2.

d) Considérations éthiques

L’étude a été menée selon les règles institutionnelles en vigueur à l’Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille et en accord avec les déclarations d’Helsinki.

Elle a reçu l’approbation du Comité Informatique et Liberté de l’Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

e) Analyses statistiques

Nous avons utilisé les médianes et intervalles ou écart-type pour décrire les variables quantitatives, et les nombres et pourcentages pour décrire les variables catégorielles.

Les comparaisons ont été faites grâce au test du Chi-2 ou du test de Student selon les variables analysées. Les tests étaient bilatéraux. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l’aide du logiciel R.

II- Résultats

a) Description de la population (Tableau 6)

Parmi les 73 079 sérums analysés de janvier 2013 à juillet 2018, on retrouvait 31 284 sérums positifs pour le dépistage des AAN.

Parmi ces sérums testés, 114 patients ont été positifs pour une fluorescence anti-mitotique, soit 0,16 % des sérums analysés et 0,36% des sérums positifs pour une recherche d'AAN.

Nous n'avions pas de données sur le type de fluorescence (anti-NuMA1 ou 2) pour 10 patients et nous n'avions pas accès à suffisamment de données cliniques pour 14 patients.

Nous avons ainsi inclus 90 patients dans l'analyse, dont les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 6.

Sur les 90 patients analysés, 66 (73,3%) avaient une fluorescence d'Ac anti-NuMA1 et 24 (26,7%) avaient une fluorescence de type anti-NuMA2.

Patients	Tous les patients (n = 90)	Anti-NuMA1 (n = 66)	Anti-NuMA2 (n = 24)	p ^c
Age (années) ^a	51 [1-95]	51 [1-95]	52,5 [22-76]	0,93
Sexe féminin ^b	64 (71,1)	43 (65,2)	21 (87,5)	0,064
Titre d'AAN ^a	800 [100-1280]	800 [100-1280]	640 [100-1280]	0,17
Autre auto-Ac associé ^b	21 (23,3)	17 (25,8)	4 (16,7)	0,42
Anti-SSa	12 (13,3)	9 (13,6)	3 (12,5)	1
Anti-ADN natifs	5 (5,6)	4 (6,1)	1 (4,2)	1
Maladie auto-immune associée ^b	61 (67,8)	44 (66,7)	17 (70,8)	0,80
SSp	26 (28,9)	17 (25,8)	9 (37,5)	0,58
LES	19 (21,1)	14 (21,2)	5 (20,8)	1
CI	7 (7,8)	7 (10,6)	0 (0)	0,18
PR	5 (5,6)	4 (6,1)	1 (4,2)	1
Rhumatisme inflammatoire ^b	3 (3,3)	2 (3,0)	1 (4,2)	1
RPso	1 (1,1)	0 (0)	1 (4,2)	0,27
SpA	2 (2,2)	2 (3)	0 (0)	1
Cancer ^b	4 (4,4)	4 (6,1)	0 (0)	0,57
Maladie infectieuse ^b	4 (4,4)	3 (4,5)	1 (4,2)	1
Maladies diverses ^b	12 (13,3)	8 (12,1)	4 (16,7)	0,73

AAN : anticorps anti-nucléaires ; SSp : syndrome de sjögren primitif ; LES : lupus érythémateux systémique ; CI : connectivite indifférenciée ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RPso : rhumatisme psoriasique ; SpA : spondylarthrite ankylosante

^a médiane [valeurs extrêmes]

^bn (%)

^cComparaison entre les patients avec anti-NuMA1 et anti-NuMA2.

Tableau 6 : Caractéristiques principales de la population et comparaison des patients selon la présence d'Ac anti-NuMA 1 ou anti-NuMA 2

Soixante-quatre patientes (71,1%) étaient de sexe féminin. L'âge médian des patients au premier dosage des Ac anti-NuMA était de 51 ans (extrêmes : 1 – 95 ans).

Le titre médian des AAN au premier dosage était de 1/800 +/- 1/448,4. Il y avait un autre auto-Ac associé aux anti-NuMA chez 21 patients : il y avait seulement un auto-Ac dans 16 cas (anti-SSa : 8, anti-ADN natifs : 4, anti-centromères : 1, anti-nucléosome : 1, anti-actine : 1, anti-mitochondrie 2 : 1) et 2 auto-Ac associés dans 5 cas (anti-SSa + anti-SSb : 3, anti-ADN natifs + anti-centromère : 1, anti-SSa + anti-RNA polymérase 3 : 1).

Soixante-dix patients (77,7%) souffraient d'une maladie systémique. Il y avait 61 patients (67,8%) qui étaient atteints d'une MAI : 26 (28,9%) avaient un SSp, 19 (21,1%) avaient un LES, 7 (7,8%) souffraient d'une connectivite indifférenciée (CI), 5 (5,6%) souffraient d'une PR, 1 patient (1,1%) présentait un syndrome de Devic, 1 patient (1,1%) avait un SAPL primitif, 1 patient (1,1%) souffrait de purpura thrombopénique immunologique (PTI) et 1 patient (1,1%) était atteint de la maladie de Biermer. Trois patients (3,3%) souffraient d'un rhumatisme inflammatoire : 2 patients (2,2%) étaient atteints d'une spondylarthrite ankylosante, tandis que 1 patient (1,1%) était atteint de rhumatisme psoriasique. Quatre patients (4,4%) étaient porteurs d'une maladie inflammatoire : 2 patients (2,2%) avaient un psoriasis, 1 patient (1,1%) avait une maladie de Crohn et 1 patient avait un syndrome de Löfgren. Deux patients (2,2%) souffraient d'une vascularite (Artérite à Cellules Géantes (n = 1) et maladie de Kawasaki (n = 1)).

Quatre patients (4,4%) présentaient pour seule pathologie un cancer : adénocarcinome de l'endomètre métastatique (n = 1), adénocarcinome pulmonaire métastatique sous Nivolumab (n = 1), carcinome mammaire métastatique avec syndrome d'activation macrophagique (n = 1), mélanome (n = 1).

Quatre patients (4,4%) présentaient au moment du dosage une pathologie infectieuse : une toxoplasmose secondaire au VIH (n = 1), une hépatite B active (n = 1), un SIDA (n = 1) et une co-infection VIH-hépatite C active (n = 1).

Douze patients (13,3%) présentaient des maladies diverses au moment du dosage : polycythemia vera (n = 2), retard de croissance intra-utérin (n = 2), syndrome des orteils bleus (n = 1), sclérose latérale amyotrophique (n = 1), phénomène de Raynaud (n = 1), méningite lymphocytaire idiopathique (n = 1), maladie infiltrative diffuse associée à une hypertension artérielle pulmonaire (n = 1), lichen scléro-atrophique (n = 1), hémochromatose allo-immune (n = 1) et une cirrhose alcoolique (n = 1).

b) Caractéristiques des patients selon le type d'Ac anti-NuMA (Tableau 6)

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients porteurs d'un Ac anti-NuMA1 par rapport à ceux porteurs d'un Ac anti-NuMA2 vis-à-vis de l'âge médian des patients au moment du dosage (51 ans *versus* 52,5 ans, $p = 0,93$), du titre médian des AAN (1/800 *versus* 1/640, $p = 0,17$), de la présence d'un autre auto-Ac associé (25,8% *versus* 16,7% $p = 0,42$) ou de la présence d'une MAI (66,7% *versus* 70,8%, $p = 0,80$).

Il y avait une tendance, non significative, à ce que les patients porteurs d'un Ac anti-NuMA2 soient plus de sexe féminin (87,5% *versus* 65,2%, $p = 0,064$).

c) Maladies auto-immunes associées aux Ac anti-NuMA (Tableau 7)

Dans notre série, il y avait 61 patients avec anticorps anti-NuMA qui présentaient une MAI. Ces patients étaient, de façon statistiquement significative, plus souvent des femmes, et avaient un titre d'AAN plus élevé, par rapport aux patients qui n'avaient pas une MAI.

Il y avait une tendance, non significative, à ce que les patients avec une MAI aient plus fréquemment un autre auto-Ac associé aux Ac anti-NuMA (27,9% *versus* 13,8%, $p = 0,18$) par rapport aux patients sans MAI.

L'âge des patients et le type d'Ac anti-NuMA ne semblaient pas associés avec le fait d'avoir une MAI (Tableau 7).

Patients	Maladies auto-immunes (n = 61)	Absence de maladie auto-immune (n = 29)	p ^c
Age (années) ^a	50 +/- 15,8	53 +/- 21,3	0,47
Sexe féminin ^b	48 (78,7)*	16 (55,2)*	0,027
Titre des AAN ^a	800 +/- 541,4*	400 +/- 443,3*	0,022
Autre auto-Ac associé ^b	17 (27,9)	4 (13,8)	0,19
Anti-NuMA fluorescence			
Anti-NuMA1	44 (72,1)	22 (75,9)	0,80
Anti-NuMA2	17 (27,9)	7 (24,1)	0,80

AAN : anticorps anti-nucléaires ; Ac : anticorps

^a médiane +/- écart-type

^bn (%)

^cComparaison entre les patients avec une maladie auto-immune et sans maladie auto-immune.

Tableau 7 : Comparaison entre les patients avec une maladie auto-immune et sans maladie auto-immune

d) Revue de la littérature

Les Ac anti-NuMA ont été décrits pour la première fois en 1981 (51). Depuis leur description, peu de travaux ont étudié l'association entre les Ac anti-NuMA, leur schéma de fluorescence et les pathologies sous-jacentes.

A notre connaissance, après analyse de la bibliographie, 208 études sont identifiées dont 12 sont exploitables. Elles incluent 386 patients, 224 patients porteurs d'Ac anti-NuMA1 et 74 patients avec des Ac anti-NuMA2 (il n'y a pas d'information concernant le schéma de fluorescence des 88 patients restants). La prévalence des Ac anti-NuMA parmi les patients avec des AAN positifs dans ces études se situe entre 0,018 et 0,9% (74,75,81–84).

i) Comparaison de notre cohorte et des patients décrits dans la littérature

(Tableau 8)

Nous avons comparé les caractéristiques de nos 90 patients porteurs d'un Ac anti-NuMA par rapport aux 386 patients rapportés dans la littérature.

Nous constatons que notre cohorte présente un âge au moment du dosage, une présence d'autres auto-Ac associés aux anti-NuMA et une proportion d'association des anti-NuMA aux MAI, cancer et infections similaires à ce qui est décrit dans la littérature.

Néanmoins, notre population semble moins féminine (71,1% dans notre population *versus* 85,9%) et avoir un titre d'AAN supérieur (1/770 dans notre population *versus* 1/646) à la population retrouvée dans la bibliographie.

Patients	Patients présents (n = 90)	Patients décrits dans la littérature (n = 386)
Age (années) ^a	51,7	52,2
Sexe féminin ^b	64 (71,1)	324/377 (85,9)
Titre des AAN ^a	770,4	645,9
Autres auto-Ac associés ^b	21 (23,3)	68/306 (22,2)
Anti-SSa	12 (13,3)	40/306 (13,1)
Anti-ADN natifs	5 (5,6)	3/306 (1)
Maladies auto-immunes ^b	61 (67,8)	252 (65,3)
SSp	26 (28,9)	56 (14,5)
LES	19 (21,1)	45 (11,7)
CI	7 (7,8)	17 (4,4)
PR	5 (5,6)	37 (9,6)
Cancer ^b	4 (4,4)	20/369 (5,4)
Maladie infectieuse ^b	4 (4,4)	4/369 (1,1)

AAN : anticorps anti-nucléaires ; Ac : anticorps ; SSp : syndrome de Sjögren primitif ; LES : lupus érythémateux systémique ; CI : connectivite indifférenciée ; PR : polyarthrite rhumatoïde

^a moyenne

^bn (%)

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients présentant des Ac anti-NuMA (patients présents et issus de la revue de la littérature) (65,72–75,80–86)

ii) Caractéristiques de l'ensemble des patients présentant des Ac anti-NuMA et

comparaison des caractéristiques selon le type d'Ac anti-NuMA 1 ou 2 (Tableau 9)

Après mise en commun des résultats de toutes ces études et de la nôtre, on constate que les patients porteurs d'Ac anti-NuMA étaient en majorité des femmes (83,1%). L'âge moyen au dosage des Ac était de 52,1 ans. Par ailleurs, on remarque qu'il y avait une forte association entre la présence d'Ac anti-NuMA et la présence de MAI car une MAI au moins était retrouvée chez 65,6% des patients porteurs d'un Ac anti-NuMA. La MAI la plus retrouvée chez les patients avec Ac anti-NuMA était le SSp chez 82 patients (17,2%), suivi du LES chez 64 patients (13,4%).

Les Ac anti-NuMA étaient associés à d'autres auto-Ac dans 22,5% des cas, dont les plus représentés étaient les Ac anti-SSa (13,1%), les Ac anti-ADN natifs étant plus rares (2%).

Les cancers et maladies infectieuses étaient décrits dans des cas isolés ne représentant respectivement que 5,2% et 1,7% des patients porteurs d'Ac anti-NuMA.

Sur les 476 patients colligés porteurs d'Ac anti-NuMA, il n'y avait pas d'information sur la fluorescence des Ac anti-NuMA chez 88 d'entre eux. Lorsque l'on comparait les caractéristiques entre les patients porteurs d'Ac anti-NuMA1 par rapport à ceux porteurs d'Ac anti-NuMA2, on notait un titre d'AAN plus élevé (1/789,7 *versus* 1/457,5), une association plus fréquente à d'autres auto-Ac (26,2% *versus* 15,9%) et une association plus fréquente aux MAI (72,4%, *versus* 60,2%) chez les patients avec Ac anti-NuMA1.

Chez les patients avec des Ac anti-NuMA1, les principales MAI retrouvées étaient le SSp (19,3%), le LES (14,5%), la PR (9%) et la CI (7,6%) (73–75,80,82).

Chez les patients avec des Ac anti-NuMA2, les principales affections auto-immunes retrouvées étaient le SSp (15,3%), le LES (15,3%), la PR (5,1%) et la CI (2,2%) (65,80,82,85).

D'autres MAI ont été retrouvées associées aux Ac anti-NuMA dans ces études, comme la thyroïdite d'Hashimoto, les hépatites auto-immunes, la cirrhose biliaire primitive, les myosites,

le PTI, mais aussi des maladies inflammatoires comme la maladie de Still ou bien des vascularites systémiques (65,74,75,81,82).

Des maladies infectieuses étaient présentes chez 8,7% des patients avec Ac anti-NuMA1 et 6,3% des patients avec des Ac anti-NuMA2.

Des cas de cancers étaient retrouvés dans 6,7 et 4,9% des cas respectivement chez des patients avec des Ac anti-NuMA1 et des Ac anti-NuMA2.

Patients	Tous les patients (n = 476)	Anti-NuMA1 (n = 290)	Anti-NuMA2 (n = 98)
Age (années) ^a	52,1	52,4	53,1
Sexe féminin ^b	388/467 (83,1)	233/282 (82,6)	82 (83,7)
Titre des AAN ^a	677,3	789,7	457,5
Autres auto-Ac associés ^b	89/396 (22,5)	58/221 (26,2)	14/88 (15,9)
Anti-SSa	52/396 (13,1)	33/221 (14,9)	9/88 (10,2)
Anti-ADN natifs	8/396 (2,0)	7/221 (3,2)	1/88 (1,1)
Maladies auto-immunes ^b	313 (65,6)	210 (72,4)	59 (60,2)
SSp	82 (17,2)	56 (19,3)	15 (15,3)
LES	64 (13,4)	42 (14,5)	15 (15,3)
CI	24 (5,0)	22 (7,6)	2 (2,2)
PR	42 (8,8)	26 (9,0)	5 (5,1)
Cancer ^b	24/459 (5,2)	17/255 (6,7)	4/81 (4,9)
Maladie infectieuse ^b	8/459 (1,7)	18/207 (8,7)	5/81 (6,3)

AAN : anticorps anti-nucléaires ; Ac : anticorps ; SSp : syndrome de Sjögren primitif ; LES : lupus érythémateux systémique ; CI : connectivite indifférenciée ; PR : polyarthrite rhumatoïde

^a moyenne

^bn (%)

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients avec Ac anti-NuMA (patients présents et issus de la revue de la littérature) et caractéristiques selon le type d'Ac anti-NuMA 1 ou 2 (65,72–75,80–86)

iii) Comparaison des patients avec ou sans MAI (Tableau 10)

Après avoir poolé les patients de notre cohorte avec les cas issus de la littérature, nous disposons de données précises individuelles à propos de 247 patients, notamment concernant la présence ou non d'une MAI. Nous constatons que les patients porteurs d'Ac anti-NuMA et qui étaient atteints de MAI étaient en moyenne plus jeunes (52,1 ans *versus* 54,7 ans) et davantage de sexe féminin (85,3% *versus* 66,3%). De plus, ces patients atteints de MAI avaient un titre d'AAN

moyen plus élevé (1/1192,3 *versus* 1/595,5), présentaient d'autres auto-Ac plus fréquemment (en moyenne : 29,4% *versus* 8,9%) et présentaient davantage une fluorescence de type anti-NuMA1 (81,5% *versus* 66,7%) que les patients qui ne souffraient pas de MAI.

Patients	Maladies auto-immunes (n = 152)	Absence de maladie auto-immune (n = 95)
Age (année) ^a (/199)	52,1	54,7
Sexe féminin ^b (/199)	99/116 (85,3)	55/83 (66,3)
Titre des AAN ^a (/200)	1192,3	595,5
Autres auto-Ac associés ^b (/158)	30/102 (29,4)	5/56 (8,9)
Fluorescence Anti-NuMA (/225)		
Anti-NuMA1 ^b	110/135 (81,5)	60/90 (66,7)
Anti-NuMA2 ^b	25/135 (18,5)	30/90 (33,3)

AAN : anticorps anti-nucléaires ; Ac : anticorps

^a moyenne

^bn (%)

Tableau 10 : Comparaison des patients avec ou sans maladie auto-immune associée aux Ac anti-NuMA (patients présents et issus de la revue de la littérature) (65,72–75,80–86)

Impact de la présence d'Ac anti-NuMA sur le phénotype des patients atteints de SSp et de LES

I- Matériel et Méthodes

a) Sélection des patients

Le SSp et le LES étant respectivement les deux pathologies auto-immunes les plus fréquentes chez les patients porteurs d'Ac anti-NuMA (73), nous avons décidé d'étudier l'impact de la présence d'Ac anti-NuMA sur le phénotype de ces patients par rapport à ceux qui ne possèdent pas de tels Ac.

Pour ce faire, nous avons recueilli les données cliniques, biologiques et d'évolution de patients atteints de ces maladies, puis comparé les caractéristiques des 26 patients SSp et des 19 patients LES porteurs d'Ac anti-NuMA sélectionnés dans la précédente partie à tous les patients suivis pour un SSp ou un LES dans le service du Pr Kaplanski de janvier 2013 à juillet 2018. Pour sélectionner ces patients, nous avons obtenu leur identité à partir du système de codage informatique du service (PMSI).

b) Recueil de données

Les données cliniques, biologiques et radiographiques relatives à chaque patient ont été recueillies à partir du Dossier Patient Informatisé ou des dossiers sous format papier en cas d'informations manquantes dans le dossier informatisé car antérieures à sa mise en place.

L'objectivation du syndrome sec et l'ensemble des examens immunologiques étaient réalisés par des méthodes identiques à celles utilisées dans la première partie.

Les Ac (IgG et IgM) anti-bêta2GP1 et anti-cardiolipines (aCL) étaient dosés par méthode ELISA.

La recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (LA) était réalisée par la mesure du temps de venin de vipère Russell dilué couplée à une mesure du temps de céphaline avec activateur en utilisant un réactif sensible au LA.

Les fractions du complément et le FR étaient déterminés respectivement par immunoturbidimétrie et test d'agglutination au latex. La présence de cryoglobuline était déterminée par détermination du cryocrite puis caractérisation par Immunoblot.

La biopsie de glande salivaire était en faveur d'un SSp si la sialadénite lymphocytaire focale était de grade ≥ 3 selon la classification de Chisholm et Masson (11).

Les atteintes néphrologiques histopathologiques du LES étaient classées selon les six classes de la classification de *l'International Society of Nephrology* de 2004 (34).

Le diagnostic de SSp était retenu en cas de score ≥ 4 selon les critères de classification diagnostique de l'ACR/EULAR 2016 (12).

Le diagnostic de LES était retenu si les patients avaient des AAN positifs à un titre supérieur ou égal à 1/80 et s'ils obtenaient un score supérieur ou égal à 10 selon les critères de classification diagnostique ACR/EULAR 2018 du LES (40).

c) Considérations éthiques

Les données recueillies ont été immédiatement anonymisées dès la sélection des patients à partir du PMSI.

L'étude a été menée selon les règles institutionnelles en vigueur à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille et en accord avec les déclarations d'Helsinki.

Elle a reçu l'approbation du Comité Informatique et Liberté de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

d) Analyses statistiques

Nous avons utilisé les médianes et intervalles pour décrire les variables quantitatives, et les nombres et pourcentages pour décrire les variables catégorielles.

Les comparaisons ont été faites grâce au test du Chi-2 ou du test de Student selon les variables analysées. Les tests étaient bilatéraux. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R.

II- Résultats chez les patients atteints de SSp

a) Caractérisation de la cohorte des patients atteints de SSp (Tableau 11)

Sur les 26 patients avec un SSp porteurs d'Ac anti-NuMA sélectionnés dans la première partie, 3 patients ne répondaient pas aux critères ACR/EULAR 2016 du SSp. De plus, nous manquions de données cliniques exploitables concernant 3 autres patients. Ainsi, 20 patients avec un SSp et des Ac anti-NuMA ont été inclus dans l'analyse.

A partir de la base de données du codage médical informatique, nous avons pu inclure 172 patients avec un SSp et sans Ac anti-NuMA. Sur ces 172 patients, 14 ne remplissaient pas les critères ACR/EULAR 2016 du SSp et nous ne disposions pas d'information clinique et biologique suffisante concernant 21 autres patients. Aussi, nous avons finalement inclus 137 patients avec SSp et sans Ac anti-NuMA.

Au total, notre cohorte analysable se composait de 157 patients atteints de SSp, dont les principales caractéristiques sont exposées dans le tableau 11.

L'âge médian des patients atteints de SSp était de 52 ans (valeurs extrêmes : 15 - 88 ans). Le suivi médian était de 44 mois (valeurs extrêmes : 1 – 349 mois). La cohorte se composait de 143 femmes (91,1%). Leur titre médian d'AAN était de 1/640 (valeurs extrêmes : 0 – 1/1280).

Cent cinquante-sept patients (100%) présentaient un syndrome sec subjectif buccal (85,4%) et/ou ophtalmique (86,7%). Vingt-six patients (16,6%) présentaient une complication du syndrome sec buccal (aphtes (n = 11), candidose buccale (n = 2), sténoses canalaire avec sialadénites (n = 14)) et 38 patients (24,2%) présentaient une complication du syndrome sec ophtalmique (kératite (n = 28), conjonctivite (n = 5), blépharite (n = 4), abcès cornéen (n = 1)).

La principale manifestation extra-glandulaire des patients était rhumatologique pour 93 (59,2%) d'entre eux : arthralgies (n = 72), arthrites (n = 13), rachialgies (n = 29) et myalgies (n = 16).

Les patients présentaient aussi des atteintes cutanées dans 63 cas (40,1%) : acrosyndrome (n = 51), photosensibilité (n = 10) et/ou purpura (n = 9).

Les patients présentaient par ailleurs des manifestations hématologiques dans 44 cas (28%) dont 39 cas (24,8%) liés au SSp : lymphopénie (n = 28), neutropénie (n = 9), anémie (n = 8), thrombopénie (n = 6), adénopathies (n = 8). Dans 5 cas, on retrouvait un purpura thrombotique thrombocytopénique (n = 1) ou une transformation en lymphome (du MALT (n = 2), de bas grade (n = 1) ou non hodgkinien (n = 1)).

Les patients avaient des atteintes neurologiques dans 11 cas (7%) : neuropathies sensitives longueur-dépendantes (n = 5), neuropathies des petites fibres (n = 2), mononeuropathie multiple (n = 1), méningo-radiculite (n = 1), méningo-encéphalite (n = 1) et panhypopituitarisme (n = 1).

Les patients présentaient des tableaux pneumologiques dans 11 cas (7%) : toux sèche (n = 5), pneumopathie interstitielle (n = 4) et fibrose pulmonaire (n = 2).

Enfin, on constatait des atteintes néphrologiques chez 4 patients (2,5%) : néphropathie interstitielle chronique (n = 2), glomérulonéphrite membranoproliférative (n = 1) et insuffisance rénale chronique (n = 1).

Cent trente-six patients (86,6%) ont reçu au moins un traitement pour le SSp durant la période de suivi. Quarante-huit patients (30,6%) n'ont reçu qu'une molécule pour le traitement de leur SSp pendant le suivi, 41 patients (26,1%) ont été traités par deux molécules (conjointement ou successivement) et 47 patients (29,9%) ont reçu trois traitements ou plus pour le traitement du SSp.

Vingt-sept patients (17,2%) ont été traités pour la sècheresse oculaire par de la ciclosporine topique ou la pose de bouchons méatiques.

Cent six patients (67,5%) ont été traités par un antipaludéen de synthèse.

Vingt-neuf patients (18,5%) ont reçu au moins un traitement immunosuppresseur durant le suivi (par MTX, AZA, MMF et/ou CYC).

Au moins une biothérapie (Rituximab (n = 13), Etanercept (n = 7), Adalimumab (n = 5), Certolizumab (n = 2)) a été utilisée chez vingt-deux patients (14,0%). L'utilisation d'un anti-TNF n'a pas été compliquée d'une exacerbation du SSp.

Deux patients dont le SSp s'est compliqué d'un lymphome ont été traités par une chimiothérapie (50%) : la chimiothérapie consistait en une association de Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone (R-CHOP) (6 cycles) pour le traitement du lymphome non hodgkinien ou une association de Rituximab-Bendamustine (6 cycles) pour le traitement du lymphome du MALT parotidien.

Caractéristiques	Patients (n = 157)
Age au diagnostic (années) ^a	52 [15-88]
Sexe Féminin ^b	143 (91,1)
Présence d'Ac anti-NuMA ^b	20 (12,7)
Titre d'AAN ^a	640 [0-1280]
Présence d'Ac anti-ENA ^b	102 (65,0)
Anti-SSa	53 (33,8)
Anti-SSb	1 (0,6)
Anti-SSa+anti-SSb	45 (28,7)
Autres	3 (1,9)

Présence d'aPL ^b	11/85 (12,9)
LA	5/85 (5,9)
Ac anti-B2GP1	3/85 (3,6)
aCL	3/85 (3,6)
Présence de FR ^b	61/132 (46,2)
Cryoglobulinémie ^b	47/119 (39,5)
Consommation du complément ^b	21/144 (14,6)
Anomalie à l'EPS ^b	85/147 (57,8)
Hypergammaglobulinémie polyclonale	71/147 (48,3)
Pic monoclonal	6/147 (4,1)
Hypogammaglobulinémie	8/147 (5,4)
Cytopénie ^b	42 (26,8)
Lymphopénie	28 (17,8)
Anémie	8 (5,1)
Thrombopénie	6 (3,8)
Neutropénie	9 (5,7)
Bicytopénie	7 (4,5)
Tricytopénie	1 (0,6)
Sialadénite lymphocytaire focale à la BGSA ^b	123/133 (92,5)
Grade 3 ou 4	112/133 (84,2)
Grade 1 ou 2	11/133 (8,3)
Absence	10/133 (7,5)
Atcd personnels d'autre maladie systémique ^b	34 (21,7)
Maladie de Basedow	3 (1,9)
Thyroïdite de Hashimoto	9 (5,7)
Maladie de Biermer	5 (3,2)
Spondyloarthrite	23 (14,6)
Atcd familial de MAI ^b	26 (16,6)
Syndrome sec ^b	157 (100)
Buccal	134 (85,4)
Ophtalmique	136 (86,7)
Complication du syndrome sec ^b	57 (36,3)
Buccal	27 (17,2)
Ophtalmique	38 (24,2)
Manifestations rhumatologiques ^b	93 (59,2)
Manifestations pulmonaires ^b	11 (7,0)
Manifestations neurologiques ^b	11 (7,0)
Manifestions cutanées ^b	63 (40,1)
Manifestations néphrologiques ^b	4 (2,5)
Manifestations hématologiques ^b	39 (24,8)
Lignes thérapeutiques ^b	
HCQ	106 (67,5)
CTC	63 (40,1)
Collyres ciclosporine	17 (10,8)
Bouchons méatiques	10 (6,4)
IgIV	4 (2,5)
MTX	17 (10,8)
AZA	4 (2,5)
MMF	6 (3,8)
RTX	13 (8,3)
CYC	2 (1,3)
Anti-TNF	9 (5,7)

Ac : anticorps ; AAN : anticorps anti-nucléaires ; anti-ENA : anti-antigènes nucléaires solubles ; aPL : anti-phospholipides ; LA : anticoagulant circulant de type lupique ; aCL : anti-cardiolipines ; FR : facteur rhumatoïde ; EPS : électrophorèse des protéines sériques ; BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires ; Atcd : antécédent ; MAI : maladie auto-immune ; HCQ : hydroxychloroquine ; CTC : corticoïdes ; IgIV : Immunoglobulines intraveineuses ; MTX : Méthotrexate ; AZA : azathioprine ; MMF : mycophénolate mofetil ; RTX : rituximab ; CYC : cyclophosphamide

^aMédiane [valeurs extrêmes]

^bn (%)

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients suivis pour un SSp

b) Patients atteints de SSp et présentant un Ac anti-NuMA (Tableau 12)

Les 20 patients pris en charge pour un SSp avec Ac anti-NuMA positifs avaient un âge médian au diagnostic de 53 ans (valeurs extrêmes : 25 – 79 ans), c'étaient des femmes dans 18 cas sur 20 (90%). Ils avaient un suivi médian de 19,5 mois (valeurs extrêmes : 1 – 102 mois).

Le titre médian d'AAN était de 1/1040 (valeurs extrêmes : 1/160 – 1/1280) avec une fluorescence anti-NuMA1 dans 14 cas (70%). Des Ac anti-ENA étaient associés dans 8 cas (40%) : il s'agissait d'Ac anti-SSa isolés dans 5 cas et d'une association d'Ac anti-SSa et anti-SSb dans 3 cas. On notait la présence de FR dans 6 cas chez les 13 patients qui avaient subi cette recherche (46,2%), une cryoglobulinémie dans 6 cas sur 14 (42,9%) et une consommation du complément dans 3 cas sur 15 (20%).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques mettait en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 9 cas sur 17 (52,9%), une hypogammaglobulinémie dans 2 cas sur 17 (11,8%) et un pic d'allure monoclonale dans 1 cas sur 17 (5,9%).

Une BGSA a été réalisée chez 17 patients, elle montrait une sialadénite lymphocytaire de grade 3 ou 4 chez 15 patients (88,2%), de grade 2 chez un patient (5,9%) et elle était normale chez un patient (5,9%).

Les manifestations glandulaires comprenaient un syndrome sec chez tous les patients : il était exclusivement ophtalmique chez 4 patients (20%), ou buccal chez 6 patients (30%) et ophtalmo-buccal dans 10 cas (50%). Il s'est compliqué chez 3 patients (15%) : 2 kératites (10%) et une aphtose (5%).

La manifestation extra-glandulaire la plus fréquente était rhumatologique chez 10 patients (50%) : arthralgies (n = 5), arthrites (n = 4) et myalgies (n = 2).

Sept patients (35%) ont présenté des manifestations cutanées : acrosyndrome (n = 6), livedo (n = 1) et purpura (n = 1).

Six patients (30%) ont eu une atteinte hématologique, à savoir une lymphopénie (n = 4), une anémie (n = 2) et une thrombopénie (n = 1).

Trois patients (15%) ont présenté une atteinte neurologique : chez 2 patients elle était centrale (panhypopituitarisme et méningo-encéphalite), chez un patient il s'agissait d'une atteinte périphérique (neuropathie sensitive).

Deux patients (10%) présentaient une atteinte pulmonaire, à savoir une toux sèche et une pneumopathie interstitielle.

Aucun patient n'a présenté d'atteinte néphrologique durant le suivi.

Quatorze patients (70%) ont reçu au moins un traitement pour la prise en charge de leur SSp. Il s'agissait d'HCQ pour 9 d'entre eux (45%), de corticoïdes à une posologie supérieure à 5 mg/j d'équivalent prednisone dans 8 cas (40%), de MTX pour 4 patients (20%), de biothérapie dans 3 cas (15%) à savoir l'étanercept (n = 2) ou l'adalimumab (n = 1).

Aucun des patients n'a présenté un lymphome durant le suivi.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15	Patient 16	Patient 17	Patient 18	Patient 19	Patient 20
Sexe	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F	F	F	F	F	F	M	F	F
Age au diagnostic (années)	25	40	72	59	74	73	53	44	49	52	79	53	36	50	53	73	33	73	34	50
Suivi (mois)	5	2	23	12	2	45	28	4	16	48	28	29	62	2	2	5	52	102	1	28
Titre d'AAN (type anti-NuMA)	1/400 (1)	1/320 (2)	1/320 (2)	1/1280 (1)	1/1280 (1)	1/640 (2)	1/800 (2)	1/1280 (1)	1/160 (1)	1/800 (1)	1/1280 (1)	1/1280 (1)	1/1280 (1)	1/1280 (2)	1/1280 (1)	1/320 (1)	1/800 (2)	1/200 (1)	1/1280 (1)	1/1280 (1)
Présence d'anti-ENA	-	-	-	-	SSa	-	SSa	SSa/SSb	-	SSa/SSb	-	SSa	-	-	-	-	SSa	-	SSa/SSb	SSa
FR	-	-	NR	+	+	NR	+	NR	-	+	-	+	NR	-	NR	NR	-	NR	+	-
Cryoglobuline	+	NR	NR	-	-	NR	+	NR	NR	+	-	+	-	-	NR	+	-	+	-	-
Consommation du complément	-	NR	NR	-	-	+	-	NR	NR	+	-	-	-	-	NR	-	+	-	-	-
Anomalie à l'EPS	HP	-	NR	HP	HP	NR	NR	HP	-	HO	HP	HP	-	HP	-	HO	HP	P	HP	-
Grade sialadénite à la BGSA	3	4	3	4	NR	3	NR	NR	3	3	3	3	3	3	3	3	N	3	2	4
Syndrome sec	O	O,B	O	B	O	O,B	O,B	B	B	O,B	B	O	O,B	O,B	O,B	O,B	B	O,B	B	O,B
Complications syndrome sec	aphte	-	-	-	-	kératite	-	-	-	-	-	Kératite	-	-	-	-	-	-	-	-
Manifestations rhumatologiques	a	a,R	-	-	-	-	a	-	a,R	-	A	A, M	A,R	A	-	-	M	-	-	a
Manifestation pulmonaire	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Toux	-	PI	-	-	-
Manifestation neurologique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	panhypopituitarisme	-	-	Neuropathie sensitive	-	-	-	-	-	Méningo-encéphalite
Manifestation cutanée	acrosyndrome	-	-	-	-	-	-	purpura	-	-	-	Acrosyndrome	Acrosyndrome	Acrosyndrome	-	-	Acrosyndrome, livedo	-	Acrosyndrome	-
Manifestation néphrologique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Manifestation hématologique	-	-	An,L	-	L	-	-	T	-	L	An	-	-	L	-	-	-	-	-	-
Lignes thérapeutiques	HCQ/CTC	ETN/MTX	CTC	HCQ	-	-	HCQ/CTC	HCQ/CTC	MTX ADA	-	CTC	HCQ	HCQ	-	-	-	HCQ/CTC MTX IgIV ETN	CTC Collyre ciclosporine	HCQ	HCQ/CTC

F : féminin ; M : masculin ; AAN : anticorps anti-nucléaires ; anti-ENA : anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ; FR : facteur rhumatoïde ; NR : non réalisée ; EPS : électrophorèse des protéines sériques ; HP : hypergammaglobulinémie polyclonale ; HO : hypogammaglobulinémie ; P : pic d'allure monoclonale ; BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires ; N : normale ; O : oculaire ; B : buccal ; a : arthralgies ; R : rachialgies ; A : arthrite ; M : myalgies ; PI : pneumopathie interstitielle ; An : anémie ; L : lymphopénie ; T : thrombopénie ; HCQ : hydroxychloroquine ; CTC : corticoïdes ; ETN : etanercept ; MTX : méthotrexate ; ADA : adalimumab.

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques, biologiques et prise en charge des patients atteints d'un SSp et porteurs d'un Ac anti-NuMA

c) Comparaison des patients SSp avec et sans Ac anti-NuMA (Tableau 13)

Au total, nous avons pu comparer 137 patients souffrant d'un SSp sans Ac anti-NuMA à 20 patients souffrant d'un SSp et porteurs d'un Ac anti-NuMA.

Les patients étaient comparables du point de vue de leur âge, du ratio femme/homme ainsi que du point de vue de nombreux paramètres biologiques (titre d'AAN, présence d'aPL, de FR, d'une cryoglobulinémie, d'anomalies à l'électrophorèse des protéines sériques, d'anomalies à la numération sanguine) et histologiques (taux et grade de sialadénite lymphocytaire à la BGSA).

En revanche, on pouvait noter plusieurs différences entre les 2 groupes. Les patients avec des Ac anti-NuMA avaient une tendance à présenter significativement moins d'Ac anti-ENA que les patients sans Ac anti-NuMA (40% *versus* 68,6%, $p = 0,022$). En particulier, on retrouvait plus fréquemment un Ac anti-SSa et/ou anti-SSb chez les patients sans anti-NuMA que chez les patients possédant un Ac anti-NuMA (66,4% *versus* 40%, $p = 0,027$).

Au niveau clinique, nous avons remarqué que les patients sans Ac anti-NuMA présentaient plus fréquemment un syndrome sec ophtalmique que les patients avec anti-NuMA (89,1% *versus* 70%, $p = 0,031$). De plus, les patients sans Ac anti-NuMA étaient plus sujets à des complications du syndrome sec (ophtalmique et/ou buccal) que les patients avec des Ac anti-NuMA (39,4% *versus* 15%, $p = 0,045$).

Par ailleurs, en termes de prise en charge, on a constaté des différences sur les thérapeutiques administrées aux patients selon la présence ou l'absence de détection des Ac anti-NuMA : les patients sans anti-NuMA recevaient plus fréquemment un traitement comprenant de l'HCQ (70,8% *versus* 45%, $p = 0,038$) et un nombre de lignes thérapeutiques plus important que les autres (nombre médian de lignes de traitement : 2 *versus* 1, $p = 0,0071$).

Caractéristiques	Patients SSp sans anti-NuMA (n = 137)	Patients SSp avec anti-NuMA (n = 20)	p ^c
Age au diagnostic (années) ^a	52 [15-88]	53 [25-79]	0,41
Sexe Féminin ^b	125 (91,2)	18 (90)	0,69
Titre d'AAN ^a	640 [0-1280]	1040 [160-1280]	0,19
Présence d'Ac anti-ENA ^b	94 (68,6)*	8 (40)*	0,022
Anti-SSa	48 (35,0)	5 (25)	0,45
Anti-SSb	1 (0,6)	0 (0)	1
Anti-SSa+anti-SSb	42 (30,7)	3 (15)	0,19
Anti-SSa et/ou anti-SSb	91 (66,4)*	8 (40)*	0,027
Présence d'aPL ^b	9/71 (12,7)	2/14 (14,3)	1
Présence de FR ^b	55/119 (46,2)	6/13 (46,2)	1
Cryoglobulinémie ^b	41/105 (39,0)	6/14 (42,9)	0,78
Consommation du complément ^b	18/129 (14,0)	3/15 (20)	0,46
Anomalie à l'EPS ^b	73/130 (56,2)	12/17 (70,6)	0,31
Hypergammaglobulinémie polyclonale	62/130 (47,7)	9/17 (52,9)	0,80
Pic monoclonal	5/130 (3,8)	1/17 (5,9)	0,53
Hypogammaglobulinémie	6/130 (4,6)	2/17 (11,8)	0,23
Cytopénie ^b	36 (26,3)	6 (30)	0,79
Lymphopénie	24 (17,5)	4 (20)	0,76
Anémie	6 (4,4)	2 (10)	0,27
Thrombopénie	5 (3,6)	1 (5)	0,56
Neutropénie	9 (6,6)	0 (0)	0,60
Sialadénite lymphocytaire focale à la BGSA ^b	107/116 (92,2)	16/17 (94,1)	1
Grade 3 ou 4	97/116 (83,6)	15/17 (88,2)	1
Grade 1 ou 2	10/116 (8,6)	1/17 (5,9)	1
Absence	9/116 (7,8)	1/17 (5,9)	1
Atcd familial de MAI ^b	23 (16,8)	3 (15)	1
Syndrome sec ^b	137 (100)	20 (100)	1
Buccal	118 (86,1)	16 (80)	0,50
Ophtalmique	122 (89,1)*	14 (70)*	0,031
Complication du syndrome sec ^b	54 (39,4)*	3 (15)*	0,045
Buccal	26 (19,0)	1 (5)	0,20
Ophtalmique	36 (26,3)	2 (10)	0,16
Manifestations rhumatologiques ^b	83 (60,6)	10 (50)	0,47
Manifestations pulmonaires ^b	9 (6,6)	2 (10)	0,63
Manifestations neurologiques ^b	8 (5,8)	3 (15)	0,15
Manifestations cutanées ^b	56 (40,9)	7 (35)	0,81
Manifestations néphrologiques ^b	4 (2,9)	0 (0)	1
Manifestations hématologiques ^b	34 (24,8)	6 (30)	0,59
Lignes thérapeutiques ^b			
HCQ	97 (70,8)*	9 (45)*	0,038
CTC	55 (40,1)	8 (40)	1
Collyres ciclosporine	16 (11,7)	1 (5)	0,70
Bouchons méatiques	10 (6,4)	0 (0)	0,36
IgIV	3 (2,2)	1 (5)	0,42
MTX	13 (9,5)	4 (20)	0,24
AZA	4 (2,5)	0 (0)	1
MMF	6 (3,8)	0 (0)	1
RTX	13 (8,3)	0 (0)	0,38
CYC	2 (1,3)	0 (0)	1
Anti-TNF	6 (4,4)	3 (15)	0,09

Nombre de lignes thérapeutiques			
0	15 (10,3)*	6 (30)*	0,031
1	42 (30,7)	6 (30)	1
2	35 (25,5)	6 (30)	0,79
≥ 3	45 (32,8)*	2 (10)*	0,039
Nombre de lignes thérapeutiques ^a	2 [1-3]*	1 [0-2]*	< 0,01

AAN : anticorps anti-nucléaires ; Ac : anticorps ; anti-ENA : anti-antigènes nucléaires solubles ; aPL : anti-phospholipides ; FR : facteur rhumatoïde ; EPS : électrophorèse des protéines sériques ; BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires ; Atcd : antécédent ; MAI : maladie auto-immune ; HCQ : hydroxychloroquine ; CTC : corticoïdes ; IgIV : Immunoglobulines intraveineuses ; MTX : Méthotrexate ; AZA : azathioprine ; MMF : mycophénolate mofetil ; RTX : rituximab ; CYC : cyclophosphamide

^aMédiane [valeurs extrêmes]

^bn (%)

^cComparaison entre les patients SSp avec et sans Ac anti-NuMA

* p < 0,05

Tableau 13 : Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et des traitements des patients atteints de SSp avec ou sans Ac anti-NuMA

III- Résultats chez les patients atteints de LES

a) Caractéristiques de la cohorte des patients atteints de LES (Tableau 14)

Sur les 19 patients avec un LES porteurs d'Ac anti-NuMA sélectionnés dans la première partie, 3 patients ne répondaient pas aux critères ACR/EULAR 2018 du LES. De plus, nous manquions de données cliniques exploitables concernant 2 autres patients. Ainsi, 14 patients avec un LES et des Ac anti-NuMA ont été inclus dans l'analyse.

A partir de la base de données du codage médical informatique, nous avons pu inclure 100 patients avec un LES et sans Ac anti-NuMA. Sur ces 100 patients, 20 ne remplissaient pas les critères ACR/EULAR 2018 du LES. Aussi, nous avons finalement inclus 80 patients atteints de LES et sans Ac anti-NuMA.

Au total, notre cohorte analysable se composait de 94 patients atteints de LES dont les principales caractéristiques sont exprimées dans le tableau 14.

Les patients avaient un âge médian de 30 ans (valeurs extrêmes : 8 – 68 ans). Il y avait 87 femmes (92,6%). Leur suivi médian était de 100,5 mois (valeurs extrêmes : 1 – 504 mois).

Les patients présentaient un titre d'AAN médian de 1/1280 (valeurs extrêmes : 1/160 – 1/1280). On retrouvait d'autres auto-Ac chez 75 patients (79,8%) : il s'agissait d'Ac anti-ADN natif pour 66 patients (70,2%), des Ac anti-SSa et/ou SSb pour 37 patients (39,4%), des Ac anti-Sm pour 12 patients (12,8%), des Ac anti-nucléosome dans 4 cas (4,3%) et un patient présentait des Ac anti-fibrillarine (1,1%).

Au moins un aPL était présent chez 35 patients sur 91 patients testés (38,5%) : 20 patients avaient un LA (22,0%), 15 patients avaient un Ac anti-bêta2GP1 (16,5%) et 23 avaient un aCL (25,3%).

Quarante-six patients (48,9%) présentaient une consommation du complément (C3 et/ou C4). Cinquante et un patients (sur les 87 testés) (58,6%) avaient une anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques dont 49 (56,3%) avaient une hypergammaglobulinémie polyclonale.

La principale manifestation clinique du LES était rhumatologique, chez 82 patients (87,2%) : il s'agissait d'arthralgies, concernant au moins 2 articulations, de rythme inflammatoire (dérouillage matinal \geq 30 minutes) pour 67 d'entre eux (71,3%), d'arthrites (synovite impliquant au moins 2 articulations avec douleurs de rythme inflammatoire) dans 15 cas (16,0%) et de myalgies dans 5 cas (5,3%).

La principale manifestation extra-rhumatologique était cutanéomuqueuse et concernait 71 patients (75,5%). On retrouvait des lésions de lupus cutané aigu chez 43 patients (45,7%), de lupus cutané subaigu chez 6 patients (6,4%) et de lupus cutané chronique chez 10 patients (10,6%). On retrouvait aussi des lésions aspécifiques comme des acrosyndromes dans 29 cas (30,9%), une alopecie dans 9 cas (9,6%), une aphtose chez 7 patients (7,4%) et du purpura chez 5 patients (5,3%).

On rencontrait des manifestations néphrologiques du LES chez 23 patients (24,5%) : il s'agissait de glomérulonéphrite lupique de classe 4 chez 16 patients (17,0%) ou de classe 3 chez 8 patients (8,5%). Six patients (6,4%) ont présenté une glomérulonéphrite lupique de classe 5 et deux patients (2,1%) en ont présenté une de classe 2. Aucun de ces patients n'est arrivé au stade d'insuffisance rénale chronique terminale dialysée pendant le suivi.

Soixante-trois patients avaient une manifestation hématologique du LES, à savoir des cytopénies dans 57 cas (60,6%) représentées par une lymphopénie (n = 44), une anémie (n = 15), une thrombopénie (n = 15) et une neutropénie (n = 6). Quinze patients (16%) ont présenté une bicytopénie et 3 patients (3,2%) avaient une tricytopénie. Neuf patients (9,6%) présentaient des adénopathies, 2 patients (2,1%) ont eu une hépato- et/ou spléno-mégalie et 1 patient (1,1%) a souffert d'un syndrome d'activation macrophagique.

Vingt patients (21,3%) ont présenté au moins un épisode de sérite (pleurésie et/ou péricardite et/ou ascite).

Six patients (6,4%) ont eu une manifestation neurologique du LES : 4 patients ont développé une atteinte du système nerveux central à savoir une épilepsie (n = 2), une encéphalite (n = 1) et une myélite (n = 1) ; 2 patients ont présenté une atteinte du système nerveux périphérique à savoir des polyneuropathies axonales.

Dix-huit patients (21,3%) ont eu une atteinte vasculaire liée au SAPL secondaire : 15 atteintes macrovasculaires (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire dans 11 cas, une thrombophlébite cérébrale, une thrombose des veines spléniques et mésentériques, 2 thromboses artérielles) et 3 atteintes microvasculaires (un syndrome catastrophique des aPL (CAPS) avec ischémie rénale bilatérale, des ulcères digitaux sur un syndrome de Raynaud et des microthrombi cérébraux).

On a retrouvé des manifestations gynéco-obstétricales du LES chez 10 patientes (10,6%) : une fausse-couche spontanée/mort fœtale *in utero* dans 6 cas, une éclampsie/pré-éclampsie dans 2 cas, un retard de croissance intra-utérin dans un cas et un lupus néonatal dans un cas.

Sept patients (7,4%) présentaient une atteinte pulmonaire du LES : 4 patients ont développé un syndrome interstitiel (complicé chez un patient d'une hémorragie intra-alvéolaire) et 3 patients ont présenté un shrinking lung syndrome.

Cinq patients (5,3%) ont souffert d'une atteinte cardiologique du LES : il s'agissait d'une myopéricardite dans 3 cas et d'une myocardite sans atteinte péricardique dans 2 cas.

Trois patients (3,2%) ont eu une localisation ophtalmologique du LES à savoir 2 épisclérites et une sclérite.

Deux patients (2,1%) ont présenté des manifestations vasculaires de la maladie (thrombose veineuse profonde (n = 1) et superficielle (n = 1) du membre inférieur) en l'absence d'aPL.

Du point de vue thérapeutique, 2 patients (2,1%) n'ont pas reçu de traitement pour leur LES pendant le suivi du fait de manifestations mineures et du refus des patients.

Quatre-vingt-cinq patients (90,4%) ont reçu au moins un antipaludéen de synthèse durant le suivi : les 85 patients ont pris de l'HCQ, 2 d'entre eux ont changé pour de la chloroquine devant une intolérance.

Une corticothérapie (à une posologie > 5 mg/j d'équivalent prednisone) a été donnée à 83 patients (88,3%).

Un autre immunosuppresseur y était associé chez 57 patients (60,6%). Il s'agissait de MTX (n = 28), MMF (n = 23), AZA (n = 15), CYC (n = 14), rituximab (n = 10), belimumab (n = 5). Par ailleurs, 4 patients ont reçu des Ig intraveineuses. Dix patients traités pour une glomérulonéphrite lupique de classe 3 ou 4 ont été traités selon le protocole EUROLUPUS (87).

Caractéristiques	Patients (n = 94)
Age au diagnostic (années) ^a	30 [8-68]
Sexe Féminin ^b	87 (92,6)
Présence d'Ac anti-NuMA ^b	14 (14,9)
Titre d'AAN ^a	1280 [160-1280]
Présence d'autres auto-Ac ^b	75 (79,8)
Anti-ADN natif	66 (70,2)
Anti-Sm	12 (12,8)
Anti-SSa et/ou SSb	37 (39,4)
Anti-nucléosome	4 (4,3)
Présence d'aPL ^b	35/91 (38,5)
LA	20/91 (22,0)
Ac anti-B2GP1	15/91 (16,5)
aCL	23/91 (25,3)
Simple positivité	21/91 (23,1)
Double positivité	5/91 (5,5)
Triple positivité	9/91 (9,9)
Cryoglobulinémie ^b	34/72 (47,2)
Consommation du complément ^b	46 (48,9)
Anomalie à l'EPS ^b	51/87 (58,6)
Hypergammaglobulinémie polyclonale	49/87 (56,3)
Pic monoclonal	1/87 (1,1)
Hypogammaglobulinémie	1/87 (1,1)
Cytopénie ^b	57 (60,6)
Lymphopénie	44 (46,8)
Anémie	15 (16,0)
Thrombopénie	15 (16,0)
Neutropénie	6 (6,4)
Atcd personnels d'autre MAI ^b	30 (31,9)
SAPL	17 (18,1)
SS	10 (10,6)
Thyroïdite de Hashimoto	4 (4,3)
Autres	6 (6,4)
Atcd familial de MAI ^b	12 (12,8)
Manifestations cutanéomuqueuses ^b	71 (75,5)
Manifestations rhumatologiques ^b	82 (87,2)
Manifestations néphrologiques ^b	23 (24,5)
Sérites ^b	20 (21,3)
Manifestations neurologiques ^b	6 (6,4)
Manifestations hématologiques ^b	63 (67,0)
Manifestations pulmonaires ^b	7 (7,4)
Manifestations cardiologiques ^b	5 (5,3)
Manifestations liées au SAPL ^b	18 (19,1)
Manifestations gynéco-obstétricales ^b	10 (10,6)
Manifestations ophtalmologiques ^b	3 (3,2)
Manifestations vasculaires ^b	2 (2,1)
Lignes thérapeutiques ^b	
APS	85 (90,4)
CTC	83 (88,3)
MTX	28 (29,8)
MMF	23 (24,5)
AZA	15 (16,0)
CYC	14 (14,9)
RTX	10 (10,6)
BEL	5 (5,3)

IgIV	4 (4,3)
Ac : anticorps ; AAN : anticorps anti-nucléaires ; aPL : anti-phospholipides ; LA : anticoagulant circulant de type lupique ; aCL : anti-cardiolipines ; FR : facteur rhumatoïde ; EPS : électrophorèse des protéines sériques ; Atcd : antécédent ; MAI : maladie auto-immune ; SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides ; SS : syndrome de Sjögren ; APS : antipaludéen de synthèse ; CTC : corticoïdes ; MTX : Méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofetil ; AZA : azathioprine ; CYC : cyclophosphamide ; RTX : rituximab ; BEL : belimumab ; IgIV : Immunoglobulines intraveineuses	

^aMédiane [valeurs extrêmes]

^bn (%)

Tableau 14 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients suivis pour un LES

b) Patients atteints de LES et présentant un Ac anti-NuMA (Tableau 15)

Les 14 patients pris en charge pour un LES dans un contexte d'Ac anti-NuMA avaient un âge médian au diagnostic de 37,5 ans (valeurs extrêmes : 18 – 66 ans), c'étaient des femmes dans 13 cas sur 14 (92,9%). Ils avaient un suivi médian de 28 mois (valeurs extrêmes : 1 – 66 mois).

Le titre médian d'AAN était de 1/800 (valeurs extrêmes : 1/320 – 1/1280) avec une fluorescence anti-NuMA1 dans 11 cas (78,6%). Des Ac anti-ADN natifs étaient associés dans 6 cas (42,9%) et des anti-ENA l'étaient dans un cas (7,1%) : il s'agissait d'un Ac anti-SSa isolé. Cinq patients sur 13 (38,5%) étaient porteurs d'aPL : un patient avait une simple positivité à un LA, deux patients avaient une double positivité (aCL + anti-bêta2GP1 et LA + anti-bêta2GP1) et deux patients avaient une triple positivité. On notait la présence d'une cryoglobulinémie dans 3 cas sur 8 testés (37,5%) et une consommation du complément chez 3 patients (21,4%).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques mettait en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 2 cas sur 10 (20%) et un pic d'allure monoclonale dans 1 cas sur 10 (10%).

En moyenne, les patients avaient 2,6 organes touchés (valeurs extrêmes : 1 – 5) par une manifestation du LES.

La principale manifestation clinique était rhumatologique, chez 11 patients (78,6%) : des arthralgies, concernant au moins 2 articulations, de rythme inflammatoire (dérouillage matinal \geq 30 minutes) chez les 11 patients, et des myalgies chez un patient (7,1%).

Par ailleurs, 10 patients (71,4%) présentaient une manifestation hématologique du LES, à savoir une lymphopénie (n = 5), une thrombopénie (n = 5), une anémie (n = 3), des adénopathies diffuses (n = 1).

Huit patients (57,1%) avaient une atteinte cutanée du LES qui consistait en des lésions de lupus cutané aigu (n = 4), un acrosyndrome (n = 3), des lésions de lupus cutané chronique (n = 2, dont un lupus engelure), des lésions de lupus cutané subaigu (n = 1), du purpura (n = 1) et une aphthose (n = 1).

Deux patients (14,3%) avaient une atteinte pulmonaire du LES (pneumopathie interstitielle diffuse).

Deux patients (14,3%) avaient une atteinte neurologique du LES : une polyneuropathie axonale longueur-dépendante dans un cas et une myélite dans l'autre.

Une patiente (7,1%) a eu une manifestation du SAPL secondaire au LES : un CAPS qui s'est manifesté par une ischémie rénale bilatérale qui a évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale dialysée et par une myocardite.

Une patiente (7,1%) présentait une sérite (péricardite).

Un patient (7,1%) a eu une atteinte ophtalmologique du LES (épisclérite).

Il n'y a eu aucune glomérulonéphrite lupique chez les patients atteints d'Ac anti-NuMA.

Douze patients (85,7%) ont reçu au moins un traitement pour la prise en charge de leur LES.

Huit patients (57,1%) ont reçu un antipaludéen de synthèse et neuf patients (64,3%) ont été traités par une corticothérapie durant le suivi.

Deux patients (14,3%) ont reçu du MTX pour la prise en charge des manifestations douloureuses.

Une patiente (7,1%) a reçu un traitement par Rituximab pour la prise en charge des manifestations pulmonaires et neurologiques du LES.

Une patiente (7,1%) a reçu de l'AZA en complément du traitement par corticoïdes et antipaludéen de synthèse pour la prise en charge de l'atteinte neurologique. Le traitement a été relayé par du MMF devant une intolérance digestive à l'AZA.

Une patiente (7,1%) a reçu une association d'échanges plasmatiques, de CYC et d'Eculizumab en association avec des anti-agrégants plaquettaires et une héparinothérapie curative pour la prise en charge d'un CAPS.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14
Sexe	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F	F	F	F	F
Age au diagnostic (années)	40	59	26	18	42	29	44	28	46	31	66	35	20	50
Suivi (mois)	1	47	30	59	39	51	4	21	39	66	18	21	26	5
Titre d'AAN (type anti-NuMA)	1/320 (2)	1/800 (2)	1/800 (1)	1/800 (1)	1/1280 (1)	1/1280 (2)	1/640 (1)	1/640 (1)	1/320 (1)	1/800 (1)	1/1280 (1)	1/800 (1)	1/1280 (1)	1/1280 (1)
Présence d'anti-ENA/anti-ADN natifs	-	ADNn	-	ADNn	ADNn	-	SSa	ADNn	-	-	ADNn	ADNn	-	-
aPL	-	aCL, B2GP1, LA	-	LA, B2GP1	-	-	-	-	LA	LA, aCL, B2GP1	NR	-	-	aCL, B2GP1
Cryoglobuline	-	NR	-	+	NR	-	NR	-	+	NR	NR	-	+	NR
Consommation du complément	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Anomalie à l'EPS	-	NR	-	-	NR	-	NR	-	-	-	P	HP	HP	NR
Manifestations rhumatologiques	a, M	-	a	a	a	a	a	-	a	a	a	a	a	-
Manifestations cutanéomuqueuses	Aiguës, acrosyndrome	-	Acrosyndrome	Purpura, lupus engelure	-	Aphtes, acrosyndrome	Subaiguës, chroniques	Aiguës	-	-	-	-	Aiguës	Aiguës
Manifestations hématologiques	-	An, T	T, L	L	T	T	L	An, T	ADP	An, T	-	-	T, L	L
Sérite	-	-	Pé	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Manifestations neurologiques	-	-	-	polyNP	-	-	-	-	-	-	-	-	Myélite	-
Manifestations pulmonaires	-	-	-	PID	-	-	-	-	PID	-	-	-	-	-
Manifestations néphrologiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Manifestations cardiologiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Manifestations ophtalmologiques	-	-	-	-	-	-	-	-	épisclérite	-	-	-	-	-
SAPL secondaire	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CAPS	-	-	-	-
Lignes thérapeutiques	HCQ	CTC	HCQ/CTC	CTC/RTX	CTC/HCQ	-	HCQ/CTC	CTC	CTC	HCQ/CTC/MTX HCQ/CTC/EP/CYC/Eculi/AAP/HNF (pour le CAPS)	-	HCQ/MTX	HCQ/CTC/AZA/MMF	HCQ

AAN : anticorps anti-nucléaires ; anti-ENA : anticorps anti-antigènes nucléaires solubles ; ADNn : Anticorps anti-ADN natifs ; aPL : anticorps anti-phospholipides ; aCL : anticorps anticardiolipines ; B2GP1 : anticorps anti-bêta2GP1 ; LA : lupus anticoagulant ; NR : non réalisée ; EPS : électrophorèse des protéines sériques ; P : pic d'allure monoclonale ; HP : hypergammaglobulinémie polyclonale ; a : arthralgies ; M : myalgies ; An : anémie ; T : thrombopénie ; L : lymphopénie ; ADP : adénopathies ; Pé : péricardite ; PolyNP : polyneuropathie ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides ; CAPS : syndrome catastrophique des Anticorps anti-phospholipides ; HCQ : hydroxychloroquine ; CTC : corticoïdes ; RTX : rituximab ; MTX : méthotrexate ; EP : échanges plasmatiques ; CYC : cyclophosphamide ; Eculi : éculizumab ; AAP : anti-agrégant plaquettaire ; HNF : héparine non fractionnée ; AZA : azathioprine ; MMF : mycophénolate mofétil.

Tableau 15 : Caractéristiques cliniques, biologiques et prise en charge des patients atteints d'un LES et porteurs d'un Ac anti-NuMA

c) Comparaison des patients LES avec et sans Ac anti-NuMA (Tableau 16)

Ainsi, nous avons comparé 80 patients souffrant d'un LES sans Ac anti-NuMA à 14 patients souffrant d'un LES et porteurs d'un Ac anti-NuMA.

Nous avons constaté que les groupes étaient comparables entre eux du point de vue de l'âge des patients, de leur sexe, de nombreux paramètres cliniques (tels que le nombre de MAI associées, les proportions de manifestations rhumatologiques, pulmonaires, cardiologiques, gynéco-obstétricales...) et biologiques (titre d'AAN, présence d'aPL, de cryoglobuline).

Cela dit, on a relevé quelques différences chez les patients qui ont des Ac anti-NuMA par rapport au patient avec un LES sans Ac anti-NuMA.

Cliniquement, on notait une absence de glomérulonéphrite lupique chez les patients avec Ac anti-NuMA, ce qui est significativement différent par rapport aux patients sans Ac anti-NuMA (0% *versus* 28,8%, $p = 0,019$). De plus, même si la différence n'atteignait pas la significativité, on constatait une proportion moins importante de manifestations dermatologiques (57,1% *versus* 78,8%, $p = 0,099$), de sérite (7,1% *versus* 23,8%, $p = 0,29$) et de SAPL secondaire (7,1% *versus* 21,3%, $p = 0,29$) et plus importante de manifestations hématologiques (78,6% *versus* 54%, $p = 0,37$) chez les patients avec des Ac anti-NuMA.

Au niveau biologique, les patients avec des Ac anti-NuMA avaient, de façon significative, moins d'auto-Ac (50,0% *versus* 85,0%, $p < 0,01$) en particulier moins d'Ac anti-ADN natifs (42,9% *versus* 75,0%, $p = 0,025$) et d'anti-SSa/SSb (7,1% *versus* 45,0%, $p < 0,01$), moins de consommation du complément (21,4% *versus* 53,8%, $p = 0,040$), moins d'hypergammaglobulinémie polyclonale (20,0% *versus* 61,0%, $p = 0,019$) et plus de thrombopénie (35,7% *versus* 12,5%, $p = 0,044$) que les patients sans Ac anti-NuMA.

Du point de vue thérapeutique, on a remarqué que les patients présentant des Ac anti-NuMA avaient, de façon significative, reçu moins de traitement par antipaludéen de synthèse (57,1%

versus 96,3%, $p < 0,001$), par corticoïdes (64,3% versus 92,5%, $p < 0,01$) et globalement moins de traitements en tout sur le suivi (nombre médian : 1,5 versus 3, $p < 0,01$) que les patients non porteurs d'Ac anti-NuMA.

Caractéristiques	Patients LES sans anti-NuMA (n = 80)	Patients LES avec anti-NuMA (n = 14)	p ^c
Age au diagnostic (années) ^a	28 [8-68]	37,5 [18-66]	0,088
Sexe Féminin ^b	74 (92,5)	13 (92,9)	1
Titre d'AAN ^a	1280 [160-1280]	800 [320-1280]	0,56
Présence d'autres auto-Ac ^b	68 (85,0)*	7 (50,0)*	< 0,01
Anti-ADN natif	60 (75,0)*	6 (42,9)*	0,025
Anti-Sm	12 (15,0)	0 (0)	0,20
Anti-SSa et/ou SSb	36 (45,0)*	1 (7,1)*	< 0,01
Présence d'aPL ^b	30/78 (38,5)	5/13 (38,5)	1
LA	16/78 (20,5)	4/13 (30,8)	0,47
Ac anti-B2GP1	11/78 (14,1)	4/13 (30,8)	0,22
aCL	20/78 (25,6)	3/13 (23,1)	1
Simple positivité	20/78 (25,6)	1/13 (7,7)	0,28
Double positivité	3/78 (3,8)	2/13 (15,4)	0,15
Triple positivité	7/78 (9,0)	2/13 (15,4)	0,61
Cryoglobulinémie ^b	31/64 (48,4)	3/8 (37,5)	0,71
Consommation du complément ^b	43 (53,8)*	3 (21,4)*	0,040
Anomalie à l'EPS ^b	48/77 (62,3)	3/10 (30,0)	0,085
Hypergammaglobulinémie polyclonale	47/77 (61,0)*	2/10 (20,0)*	0,019
Hypogammaglobulinémie	1/77 (1,3)	0 (0)	1
Pic monoclonal	0 (0)	1/10 (10,0)	0,11
Cytopénie ^b	47 (58,8)	10 (71,4)	0,55
Lymphopénie	39 (48,8)	5 (35,7)	0,40
Anémie	12 (15,0)	3 (21,4)	0,69
Thrombopénie	10 (12,5)*	5 (35,7)*	0,044
Neutropénie	6 (7,5)	0 (0)	0,59
Atcd personnels d'autre MAI ^b	28 (35)	2 (14,3)	0,21
SAPL	15 (18,8)	2 (14,3)	1
Thyroïdite de Hashimoto	4 (5)	0 (0)	1
SS	10 (12,5)	0 (0)	0,35
Autres	6 (7,5)	0 (0)	0,59
Atcd familial de MAI ^b	12 (15)	0 (0)	0,20
Manifestations cutanéomuqueuses ^b	63 (78,8)	8 (57,1)	0,099
Manifestations rhumatologiques ^b	71 (88,8)	11 (78,6)	0,38
Manifestations néphrologiques ^b	23 (28,8)*	0 (0)*	0,019
Sérites ^b	19 (23,8)	1 (7,1)	0,29
Manifestations neurologiques ^b	4 (5,0)	2 (14,3)	0,22
Manifestations hématologiques ^b	52 (65,0)	11 (78,6)	0,37
Manifestations liées au SAPL ^b	17 (21,3)	1 (7,1)	0,29
Manifestations pulmonaires ^b	5 (6,3)	2 (14,3)	0,28
Manifestations cardiologiques ^b	5 (6,3)	0 (0)	1
Manifestations gynéco-obstétricales ^b	9 (11,3)	1 (7,1)	1
Manifestations ophtalmologiques ^b	2 (2,5)	1 (7,1)	0,39
Manifestations vasculaires ^b	2 (2,5)	0 (0)	1
Lignes thérapeutiques ^b			
APS	77 (96,3)*	8 (57,1)*	< 0,001
CTC	74 (92,5)*	9 (64,3)*	< 0,01
MTX	26 (32,5)	2 (14,3)	0,22

MMF	22 (27,5)	1 (7,1)	0,18
AZA	14 (17,5)	1 (7,1)	0,46
CYC	13 (16,3)	1 (7,1)	0,69
RTX	9 (11,3)	1 (7,1)	1
BEL	5 (6,3)	0 (0)	1
IgIV	4 (5,0)	0 (0)	1
Nombre de lignes thérapeutiques ^a	3 [2-4]*	1,5 [1-2]*	< 0,01

AAN : anticorps anti-nucléaires ; Ac : anticorps ; aPL : anti-phospholipides ; LA : anticoagulant circulant de type lupique ; aCL : anti-cardiolipines ; FR : facteur rhumatoïde ; EPS : électrophorèse des protéines sériques ; Atcd : antécédent ; MAI : maladie auto-immune ; SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides ; SS : syndrome de Sjögren ; APS : antipaludéen de synthèse ; CTC : corticoïdes ; MTX : Méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofetil ; AZA : azathioprine ; CYC : cyclophosphamide ; RTX : rituximab ; BEL : belimumab ; IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

^aMédiane [valeurs extrêmes]

^bn (%)

^cComparaison entre les patients LES avec et sans Ac anti-NuMA

* p < 0,05

Tableau 16 : Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et des traitements des patients atteints de LES avec ou sans Ac anti-NuMA

Discussion

I- Rappel des principaux résultats

A notre connaissance, nous rapportons ici une des plus grandes cohortes de patients présentant des Ac anti-NuMA ainsi que la première description des implications phénotypiques et évolutives de la présence d'Ac anti-NuMA dans une cohorte de patients avec un SSp et un LES.

Tout d'abord, nous avons confirmé la faible prévalence de ces Ac parmi les patients avec des AAN positifs (0,36%). Sur les 90 patients porteurs d'Ac anti-NuMA analysés, 76,7% souffraient d'une maladie systémique et 67,8% étaient atteints d'une MAI, à savoir principalement un SSp (28,9%), un LES (21,1%), une CI (7,8%) et une PR (5,6%). En dehors de cela, 4,4% des patients présentaient un cancer et 4,4% avaient une infection.

La comparaison des caractéristiques des patients selon le type de fluorescence anti-NuMA1 ou 2 n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

Lorsque l'on a comparé les patients porteurs d'Ac anti-NuMA et atteints de MAI à ceux qui n'avaient pas de telles maladies, on a pu mettre en évidence que les patients étaient plus souvent des femmes et avaient un titre d'AAN plus élevé.

En réalisant une revue exhaustive des cas de patients avec Ac anti-NuMA rapportés dans la littérature, nous avons pu mettre en évidence que notre cohorte de patients avait des caractéristiques proches des cas de patients retrouvés dans la littérature, du point de vue de l'âge, du sexe, du taux d'associations avec des MAI, des cancers ou des infections, du titre d'AAN présenté par les patients et des associations avec d'autres auto-Ac. Cependant, nous avons relevé, chez nos patients, une prévalence supérieure de SSp et de LES (respectivement 28,9% *versus* 14,5% et 21,1% *versus* 11,7%).

Nos données, associées avec celles identifiées dans la littérature (n = 476), ont permis de montrer que les Ac anti-NuMA étaient associés à une MAI dans 65,6% des cas, principalement représentées par le SSp (17,2%), le LES (13,4%), la PR (8,8%) et la CI (5,0%) et que respectivement, 5,2% et 1,7% des patients présentaient un cancer ou une maladie infectieuse.

La comparaison des caractéristiques entre les patients présentant une fluorescence anti-NuMA1 par rapport à une fluorescence anti-NuMA2 nous a permis d'identifier une tendance à avoir un titre d'AAN plus élevé, une association plus fréquente à d'autres auto-Ac et aux maladies auto-immunes chez les patients avec Ac anti-NuMA1. Par ailleurs, il semble que les Ac anti-NuMA soient d'autant plus associés à la présence d'une maladie auto-immune chez les patientes jeunes avec un titre d'AAN élevé et une fluorescence anti-NuMA1.

Sur notre cohorte de patients atteints de SSp, 12,7% d'entre eux étaient porteurs d'Ac anti-NuMA. L'analyse de cette cohorte a révélé, de façon significative, que les patients avec Ac anti-NuMA étaient moins sujets au syndrome sec ophtalmique ou à des complications du syndrome sec, moins porteurs d'Ac anti-ENA, notamment d'Ac anti-SSa et/ou SSb, et avaient reçu moins de traitements, et notamment d'HCQ.

Dans notre cohorte de patients avec un LES, 14,9% d'entre eux étaient porteurs d'un Ac anti-NuMA. L'analyse de cette cohorte a révélé, de façon significative, que les patients avec Ac anti-NuMA présentaient moins souvent une glomérulonéphrite lupique, une thrombopénie, une hypergammaglobulinémie polyclonale, une consommation du complément, d'autres auto-Ac (en particulier d'anti-ADN natifs et d'anti-SSa et/ou SSb). De plus, ils avaient reçu moins de traitement et notamment d'HCQ et/ou de corticoïdes.

II- Discussion des principaux résultats

a) Ac anti-NuMA et associations cliniques

Sur les 66 mois de recueil, nous avons retrouvé une faible prévalence des Ac anti-NuMA sur les sérums testés pour un dépistage d'AAN (0,16%) ainsi que sur les sérums positifs pour la présence d'AAN (0,36%), qui est similaire aux données déjà rapportées auparavant (75,81–83).

La comparaison des patients selon la fluorescence de leur Ac anti-NuMA n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes, mais il semble exister, de façon non significative, une prédominance de femmes chez les patients porteurs d'Ac anti-NuMA2 comparés aux patients avec des Ac anti-NuMA1 (87,5% *versus* 65,2%, $p = 0,064$). L'analyse de l'ensemble des patients avec Ac anti-NuMA (présents et retrouvés dans la littérature) semble identifier une association entre les anti-NuMA1 et une MAI, un titre d'AAN plus élevé et une association à d'autres auto-Ac, suggérant un profil particulier de patients pour ce schéma de fluorescence. Contrairement à notre cohorte, nous n'avons pas retrouvé de différence concernant le sex-ratio dans l'analyse poolée. Cette différence peut être expliquée par le fait que si les Ac anti-NuMA2 sont davantage retrouvés chez des patients porteurs d'AAN sans MAI, ces patients seront plus souvent des femmes car, dans la population générale, il existe une plus grande prévalence des AAN sans MAI chez les femmes par rapport aux hommes (88).

En outre, nous avons noté que les Ac anti-NuMA représentaient les seuls marqueurs anti-nucléaires positifs chez 60% (12/20) des patients avec un SSp et chez 50% (7/14) des patients avec un LES. Ces éléments suggèrent que les Ac anti-NuMA pourraient être un marqueur sérologique intéressant dans les MAI et, en particulier, dans le SSp et le LES, notamment lorsque la détection des Ac classiques est négative.

Ces observations soulèvent la question du rôle pathogène des Ac anti-NuMA dans la physiopathologie de ces MAI. Pour mémoire, le NuMA tient un rôle essentiel dans l'assemblage et le maintien de l'axe mitotique (53,89). Or, il est démontré, dans de nombreux modèles *in vivo*, que l'injection d'Ac inhibiteur du NuMA, dans des cultures de cellules de

mammifères en mitose, conduit à la création de fuseaux aberrants, ou à leur désorganisation s'ils étaient déjà formés, et ainsi, au ralentissement voire à l'arrêt de la mitose par reformation d'un noyau puis à l'apoptose des cellules (64,67,90–95). Donc, la présence d'Ac anti-NuMA dans le sérum des patients pourrait avoir une implication pathogène directe dans le cycle cellulaire et causerait un phénotype pro-apoptotique chez eux. Par ailleurs, il faut rappeler que l'excès d'apoptose est une source antigénique importante qui, en contribuant à la surexpression des antigènes nucléolaires, à l'activation des Toll-like Receptors et à l'accumulation de corps apoptotiques qui contiennent des grandes quantités d'IL-1 α , favorise la production des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les cellules dendritiques et ainsi l'apparition de MAI (96).

De plus, le NuMA agirait aussi dans les divisions asymétriques des cellules, par une orientation asymétrique du fuseau mitotique, sous la dépendance de la phosphorylation de certaines parties du complexe protéique. Ce processus est fondamental dans la différenciation des cellules souches, car, à l'issue de cette division asymétrique, la cellule souche-mère donne une cellule souche-fille et une cellule différenciée. Le NuMA assure cette fonction dans de nombreuses espèces, ce qui permet de suspecter un rôle sélectionné du NuMA à travers l'évolution naturelle (97–99). D'ailleurs, ce rôle du NuMA dans la différenciation des cellules souches est soutenu par l'absence de NuMA dans des cellules bien différenciées ou non proliférantes telles que les cellules musculaires lisses ou striées ou les polynucléaires neutrophiles et par sa présence dans des tissus cellulaires fortement proliférants (cellules épithéliales digestives, tissu hématopoïétique,...) (89,100–102). Ainsi, la dysfonction du NuMA pourrait, théoriquement, empêcher la division asymétrique des cellules souches, ce qui compromettrait l'intégrité de certains tissus dont le système nerveux (103–106) et le tissu hématopoïétique (107–109), dont la fonction est fortement dépendante de cette division asymétrique (110). De plus, il a été démontré par l'équipe de Ferhat que le NuMA pouvait être une molécule non-motrice ayant un

rôle-clé dans le fonctionnement des microtubules somato-dendritiques des neurones (111). Ainsi, l'émergence d'Ac anti-NuMA pourrait altérer le fonctionnement de tissus dépendants de la division asymétrique des cellules souches, comme le tissu nerveux ou hématopoïétique, en favorisant un excès d'apoptose de ces cellules. Certains résultats de notre étude clinique pourraient aller dans le sens de cette hypothèse. En effet, même si la différence n'est pas significative, il semble que les patients atteints de SSp et porteurs d'Ac anti-NuMA avaient plus de manifestations neurologiques (15% *versus* 5,8%, $p = 0,15$) et hématologiques (30% *versus* 24,8%, $p = 0,59$) que les patients sans anti-NuMA. De même, les patients avec un LES et des Ac anti-NuMA avaient cette même tendance à présenter plus de manifestations neurologiques (14,3% *versus* 5,0%, $p = 0,22$) et hématologiques (78,6% *versus* 65%, $p = 0,37$) de leur maladie. A l'inverse, des tissus bien différenciés, qui ne sont pas le siège de divisions cellulaires nombreuses ou de divisions asymétriques, semblent moins affectés par la présence d'Ac anti-NuMA, comme pourrait en attester, dans le LES, la différence significative de prévalence de glomérulonéphrite lupique (0% *versus* 28,8%, $p = 0,019$) et la tendance à une moindre atteinte des séreuses chez les patients sans anti-NuMA (7,1% *versus* 23,8%, $p = 0,29$). En outre, les patients atteints de SSp avec des Ac anti-NuMA avaient une tendance à développer moins d'atteintes rhumatologiques que les patients sans anti-NuMA (50% *versus* 60,6%, $p = 0,47$).

b) Ac anti-NuMA et SSp

Les caractéristiques de notre cohorte de patients atteints d'un SSp qui ne présentent pas d'Ac anti-NuMA sont similaires à celles des cohortes de patients rapportées dans la littérature jusqu'à présent notamment en termes de sexe et d'âge des patients (4), mais aussi en considérant la présentation clinique et biologique de la maladie (112,113) ou l'évolution de celle-ci vers un lymphome (114). Du fait de cette comparabilité, on peut déduire que notre cohorte de patients SSp « contrôle » était un groupe représentatif de l'ensemble des patients atteints d'un SSp.

La comparaison des patients atteints de SSp a montré que les patients avec des Ac anti-NuMA présentaient, de façon significative, moins d'Ac anti-ENA, et en particulier moins d'anti-SSa et/ou anti-SSb, de syndrome sec oculaire et de complication du syndrome sec, et qu'ils avaient reçu moins de lignes de traitement pour leur SSp, et notamment moins d'HCQ, que les patients sans Ac anti-NuMA suggérant un profil phénotypique particulier de ces patients. En effet, les patients avec Ac anti-NuMA ont une maladie moins sévère, moins invalidante.

Cependant, on note également une tendance, non significative, à ce que les patients porteurs d'Ac anti-NuMA aient plus de manifestations hématologiques (30% *versus* 24,8%), neurologiques du SSp (15% *versus* 5,8%), et moins de syndrome sec buccal (80% *versus* 86,1%), de manifestations rhumatologiques (50% *versus* 60,6%) que les patients sans Ac anti-NuMA. Cela dit, devant le nombre moyen de traitements moins important chez les patients avec anti-NuMA, on est amené à se demander si la présence de ces manifestations a un réel impact sur la qualité de vie et le pronostic fonctionnel et vital des patients. Par ailleurs, le manque de puissance pour montrer ces différences peut être en lien avec le faible effectif des patients avec Ac anti-NuMA qui a empêché de montrer un lien statistiquement significatif entre les Ac et ces phénomènes cliniques et biologiques.

c) Ac anti-NuMA et LES

Notre cohorte de patients atteints d'un LES sans Ac anti-NuMA présentait le même phénotype que les patients atteints d'un LES décrits dans la littérature jusqu'à présent, en particulier au niveau de leur sexe et âge, ainsi que de leurs présentations cliniques et biologiques (30,115,116). Il existait cependant une différence notable : le taux de glomérulonéphrite lupique était de 28,8% dans notre cohorte alors qu'il est plutôt de l'ordre de 34 à 50% selon les séries précédentes (30,115,116). Ce chiffre inférieur d'atteinte néphrologique, bien que proche de ceux précédemment rapportés, peut être dû à un effet-centre : en effet, les patients présents dans

la cohorte ont été recrutés au sein d'un service de Médecine Interne, or, bien qu'il existe un suivi commun pour la plupart des patients, les patients atteints d'un LES avec atteinte glomérulaire sont plus volontiers suivis dans un service de Néphrologie. Cela dit, les patients de notre cohorte restaient globalement comparables aux patients lupiques tout venant décrits par le passé, nous permettant d'avoir un groupe de patients LES « contrôle » représentatif des patients atteints de LES.

Quand on analyse les patients lupiques avec des Ac anti-NuMA, on remarque qu'ils ont une présentation différente de leur maladie avec, significativement, plus de thrombopénie périphérique, et moins d'auto-Ac, et notamment moins d'Ac anti-ADN natifs et d'anti-SSa/SSb, de consommation du complément, d'hypergammaglobulinémie polyclonale, de glomérulonéphrite lupique et moins de recours aux thérapeutiques (notamment par antipaludéen de synthèse et corticoïdes) que les patients sans Ac anti-NuMA. Cette moindre pression thérapeutique peut, là encore, être le témoin d'une maladie moins active, qui a incité les médecins à traiter les patients avec des anti-NuMA de façon moins lourde. Ici, l'absence de glomérulonéphrite chez les patients avec anti-NuMA renforce cette hypothèse : la glomérulonéphrite lupique de classe 3 ou 4 impose le recours à une immunosuppression lourde du fait de son pronostic fonctionnel grave. Or, comme les patients avec Ac anti-NuMA ne présentent pas cette manifestation grave, cela a diminué le taux de patients ayant eu besoin d'une immunosuppression intense.

Par ailleurs, de façon non significative, les patients porteurs d'Ac anti-NuMA semblaient être plus âgés (âge médian : 37,5 ans *versus* 28 ans), avoir moins d'Ac anti-Sm (0% versus 15%) et présentaient au total un phénotype avec des manifestations plutôt neurologiques, hématologiques et pulmonaires que les patients sans anti-NuMA, qui avaient un profil plus classique de LES avec manifestations cutané-articulaires prédominantes. Nous n'avons peut-

être pas pu démontrer statistiquement ces différences du fait d'un manque de puissance à cause de nos faibles effectifs.

Cette discordance entre les manifestations clinico-biologiques des patients avec anti-NuMA et l'intensité thérapeutique dont ils ont besoin pour être traités est étonnante. Elle pourrait être liée à une moindre intensité des manifestations impactant le plus la qualité de vie des patients (comme les phénomènes douloureux) ainsi qu'à une présentation moins grave des manifestations viscérales. Cela incite à la prudence sur les conclusions à tirer et renforce l'intérêt de réaliser des études prospectives de plus grande ampleur.

III- Biais et limites de l'étude

Notre étude apparaît comme un travail original à plusieurs points de vue. Elle présente la deuxième plus grande cohorte mondiale de patients porteurs d'Ac anti-NuMA et regroupe le plus grand nombre d'observations de ces patients, à travers une revue exhaustive de la littérature, permettant d'établir un profil plus précis et plus juste des patients porteurs de ces Ac depuis leur découverte. En outre, il s'agit de la première exploration du phénotype des patients atteints de SSp ou de LES avec des Ac anti-NuMA, avec une comparaison de ces patients à une vaste cohorte de patients-contrôles, représentatifs des patients vus en consultations classiques de Médecine Interne. Cela permet alors de souligner pour la première fois leur profil différent par rapport à celui des patients qui n'ont pas ces Ac, et ainsi, d'établir un suivi et une prise en charge personnalisés de ces patients, au regard de leurs auto-Ac.

Cependant, du fait de sa méthodologie, cette étude a pu souffrir de nombreux biais. Tout d'abord, elle a pu être sujette à un biais d'inclusion. En effet, il n'existe pas de registre formel pour les patients traités pour un SSp ou un LES. Ainsi, leur sélection a dû se faire en croisant des listes de patients hospitalisés pour lesquels le code CIM-10 déclaré au PMSI était SSp ou

LES et la liste des patients vus en consultation, pour lesquels chaque dossier a dû être consulté pour savoir s'ils présentaient un SSp ou un LES sachant qu'il n'existe pas de codage informatique pour les patients simplement suivis en consultation. L'utilisation de ces deux sources de données ainsi que de critères de classification diagnostique consensuels pour les deux maladies a pu limiter ce biais.

D'autre part, du fait du caractère purement rétrospectif de ce travail, un biais de mesure est inévitable, avec un impact sur le recueil de données qui est forcément moins exhaustif et précis que lors d'un travail prospectif. Le recul sur l'évolution de l'état clinique des patients ainsi que la consultation de la totalité du dossier médical informatisé de chaque patient (courriers de consultation de Médecine Interne mais aussi auprès d'autres spécialistes, comptes-rendus d'hospitalisation, données biologiques et radiologiques) ont permis de minimiser l'impact de ce biais. De plus, du fait de la rareté de la présence des Ac anti-NuMA chez nos patients, la mise en place d'un recueil de données prospectif semble très lourde et difficilement réalisable.

Un autre biais de mesure est introduit par les données cliniques manquantes de certains patients. Ces données n'ont pas pu être consultées car les patients ont cessé le suivi dans le service et au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Ainsi, certains patients particuliers ont été écartés de l'analyse (patients plus graves décédés par exemple). Cela dit, ce biais ne semble pas être influencé par la présence ou l'absence d'Ac anti-NuMA, permettant ainsi qu'il n'ait qu'un impact limité sur les résultats des comparaisons entre les patients selon la présence de ces Ac.

Enfin, l'utilisation de groupes SSp et LES témoins issus d'un service unique de Médecine Interne au sein d'un Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) induit nécessairement un biais de sélection car les patients issus d'un tel service sont particuliers du fait de la spécialité où est réalisée la consultation (écartant des patients avec des formes de maladies d'expression plutôt

mono-organique comme on peut les rencontrer dans des services de neurologie, néphrologie, rhumatologie...) et de l'hôpital qui, en tant que CHU, va plutôt attirer des profils de patients particuliers (plus graves, plus complexes dans le diagnostic ou la prise en charge) qui ne reflètent pas le panel plus général de ces patients-là. Ce biais est tout de même limité pour deux raisons : le recrutement en service de Médecine Interne permet de réunir des patients avec des profils cliniques plus larges et diversifiés que dans une consultation de spécialité d'organe, du fait du rôle de « coordinateur » de l'interniste par rapport aux différentes atteintes d'organes et ainsi d'être plus représentatif de l'ensemble des profils de patients avec ces maladies systémiques. En outre, la comparaison des patients avec un SSp et un LES sans Ac anti-NuMA de notre cohorte par rapport à ceux avec la même maladie, publiés dans des grandes séries de la littérature, retrouve globalement des caractéristiques cliniques similaires entre eux. Cela laisse penser que nos patients n'ont pas un profil foncièrement différent des autres patients rencontrés en pratique courante, permettant d'extrapoler nos résultats même à ces patients-là.

Conclusion

Ainsi, notre étude du profil des patients porteurs d'Ac anti-NuMA, issus de notre cohorte et combinés à ceux rapportés dans la littérature, nous permet de dégager les principales caractéristiques des Ac anti-NuMA : ils ont une faible prévalence, sont plutôt retrouvés chez les femmes, avec une forte association aux MAI, en particulier le SSp, le LES et la PR. La présence d'un de ces Ac pourrait être un marqueur sérologique intéressant dans le diagnostic de ces maladies, d'autant plus s'ils sont retrouvés chez des patients plus jeunes, plutôt de sexe féminin, avec un titre d'AAN plus élevé, en association avec d'autres auto-Ac et surtout s'ils ont une fluorescence anti-NuMA1. On peut suggérer que ces Ac pourraient ainsi être utiles pour classer les MAI où la clinique et la biologie (par les dosages actuellement disponibles) seraient incomplètes pour retenir un diagnostic précis.

Nous avons constaté que la présence d'Ac anti-NuMA dans notre cohorte de patients atteints de SSp et de LES n'était pas rare. L'analyse comparative des patients avec un SSp met en exergue que les patients avec Ac anti-NuMA ont une maladie moins sévère avec moins de marqueurs sérologiques classiques du SSp (Ac anti-SSa/SSb), un titre d'AAN plus important, un syndrome sec moins marqué et qui se complique moins, une moindre importance des signes rhumatologiques, tout cela permettant une moindre pression thérapeutique du SSp. Cependant, la forte incidence des atteintes neurologiques chez ces patients doit nous pousser à rester vigilants face à leurs plaintes neurologiques. Les patients atteints d'un LES avec Ac anti-NuMA ont montré une forme de la maladie lupique bien spécifique à ce groupe : un profil sérologique avec moins d'autres auto-Ac, notamment d'Ac anti-ADN natifs, anti-Sm et anti-SSa/SSb, pierres angulaires pour le diagnostic classique du LES, une présentation clinique plutôt hématologique, neurologique et pulmonaire et une absence de glomérulopathie lupique. Ce phénotype clinique a alors abouti à des patients qui ont pu recevoir moins de thérapeutiques

pour la prise en charge de leur LES, du fait de manifestations probablement moins invalidantes et/ou à moindre risque fonctionnel et vital.

De façon similaire chez les patients atteints d'un SSp et d'un LES porteurs d'Ac anti-NuMA, force est de constater qu'ils ont reçu moins de thérapeutiques pour la prise en charge de leur MAI par rapport aux malades-contrôles qui n'étaient pas porteurs de ces Ac.

En conclusion, on remarque que ces auto-Ac pourraient avoir un rôle dans l'activité de la pathologie auto-immune sous-jacente. D'autres études, prospectives et de plus grande ampleur, sont nécessaires pour confirmer l'impression qui se dégage de ce travail, et notamment pour avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques relatifs à l'expression des Ac anti-NuMA.

Bibliographie

1. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Sep;9(9):544–56.
2. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(3):317–27.
3. Cornec D, Chiche L. Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e25.
4. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1983–9.
5. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210–9.
6. Stevens S. Schirmer's test. *Community Eye Health*. 2011 Dec;24(76):45.
7. Paschides CA, Kitsios G, Karakostas KX, Psillas C, Moutsopoulos HM. Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol*. 1989 Apr;7(2):155–7.
8. Fauchais A-L, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Jun;49(6):1164–72.

9. Ramos-Casals M, Anaya J-M, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Mar;83(2):96–106.
10. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(1):36–41.
11. Chisholm DM, Mason DK. Salivary gland disease. *Br Med Bull*. 1975 May;31(2):156–8.
12. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017 Jan;69(1):35–45.
13. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1284–92.
14. Tsunawaki S, Nakamura S, Ohyama Y, Sasaki M, Ikebe-Hiroki A, Hiraki A, et al. Possible function of salivary gland epithelial cells as nonprofessional antigen-presenting cells in the development of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1884–96.
15. Katsiogiannis S, Tenta R, Skopouli FN. Endoplasmic reticulum stress causes autophagy and apoptosis leading to cellular redistribution of the autoantigens Ro/Sjögren's syndrome-related antigen A (SSA) and La/SSB in salivary gland epithelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2015 Aug;181(2):244–52.

16. Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, Liu GT, D'Souza E, McGuff HS, et al. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997 Jan;40(1):87–97.
17. Pablos JL, Carreira PE, Morillas L, Montalvo G, Ballestin C, Gomez-Reino JJ. Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjögren's syndrome patients without lymphoproliferative disease. *Arthritis Rheum.* 1994 Oct;37(10):1441–4.
18. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):168–71.
19. Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, Le Berre R, Martins-Carvalho C, Bendaoud B, et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1134–44.
20. Kuwana M, Okano T, Ogawa Y, Kaburaki J, Kawakami Y. Autoantibodies to the amino-terminal fragment of beta-fodrin expressed in glandular epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2001 Nov 1;167(9):5449–56.
21. Gottenberg J-E, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Feb 21;103(8):2770–5.
22. Hall JC, Casciola-Rosen L, Berger AE, Kapsogeorgou EK, Cheadle C, Tzioufas AG, et al. Precise probes of type II interferon activity define the origin of interferon signatures in target tissues in rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Oct 23;109(43):17609–14.

23. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, Bisson M, Morinet F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome. *Am J Med.* 1991 Mar;90(3):286–94.
24. Croia C, Astorri E, Murray-Brown W, Willis A, Brokstad KA, Sutcliffe N, et al. Implication of Epstein-Barr virus infection in disease-specific autoreactive B cell activation in ectopic lymphoid structures of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2014 Sep;66(9):2545–57.
25. Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 1994 Oct 22;344(8930):1116–9.
26. Cacoub P, Commarmond C, Sadoun D, Desbois AC. Hepatitis C Virus Infection and Rheumatic Diseases: The Impact of Direct-Acting Antiviral Agents. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(1):123–32.
27. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis.* 1993 May;52(5):360–4.
28. Gottenberg J-E, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jul 16;312(3):249–58.
29. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* 2014 Nov;13(11):1082–9.

30. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993 Mar;72(2):113–24.
31. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, Lipsker D. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):291–305.
32. Jacques T, Sudoł-Szopińska I, Larkman N, O'Connor P, Cotten A. Musculoskeletal Manifestations of Non-RA Connective Tissue Diseases: Scleroderma, Systemic Lupus Erythematosus, Still's Disease, Dermatomyositis/Polymyositis, Sjögren's Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018 Apr;22(2):166–79.
33. Aziz F, Chaudhary K. Lupus Nephritis: A Treatment Update. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(1):4–13.
34. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521–30.
35. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599–608.
36. Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, Jimenez J, Juan L, Deleze M, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology*. 1985 Jul;36(7):431–41.

37. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;28(4):441–50.
38. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res*. 2018;70(3):428–38.
39. Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: Anti-DNA antibody tests. *Arthritis Care Res*. 2002;47(5):546–55.
40. Aringer M, Costenbader KH, Brinks R, Boumpas D, Daikh D, Jayne D, et al. OP0020 Validation of new systemic lupus erythematosus classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1;77(Suppl 2):60–60.
41. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé J-R, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Sep;66(9):2503–11.
42. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, Luo S-F, Yu K-H, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1518–26.
43. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1601–6.
44. Crow YJ. Aicardi-Goutières syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1629–35.

45. Bilginer Y, Düzova A, Topaloğlu R, Batu ED, Boduroğlu K, Güçer Ş, et al. Three cases of spondyloenchondrodysplasia (SPENCD) with systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):760–5.
46. Teruel M, Alarcón-Riquelme ME. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *J Autoimmun*. 2016;74:161–75.
47. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):497–505.
48. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. [Physiopathology of systemic lupus erythematosus: a 2014 update]. *Rev Med Interne*. 2014 Aug;35(8):503–11.
49. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. [Treatment of systemic lupus erythematosus]. *Rev Prat*. 2011 Nov;61(9):1263–5, 1269–70.
50. Sur LM, Floca E, Sur DG, Colceriu MC, Samasca G, Sur G. Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. *Lab Med*. 2018 Jul 5;49(3):e62–73.
51. McCarty GA, Valencia DW, Fritzler MJ, Barada FA. A unique antinuclear antibody staining only the mitotic-spindle apparatus. *N Engl J Med*. 1981 Sep 17;305(12):703.
52. Lydersen BK, Pettijohn DE. Human-specific nuclear protein that associates with the polar region of the mitotic apparatus: distribution in a human/hamster hybrid cell. *Cell*. 1980 Nov;22(2 Pt 2):489–99.
53. Radulescu AE, Cleveland DW. NuMA after 30 years: the matrix revisited. *Trends Cell Biol*. 2010 Apr;20(4):214–22.

54. Tousson A, Zeng C, Brinkley BR, Valdivia MM. Centrophilin: a novel mitotic spindle protein involved in microtubule nucleation. *J Cell Biol.* 1991 Feb;112(3):427–40.
55. Maekawa T, Leslie R, Kuriyama R. Identification of a minus end-specific microtubule-associated protein located at the mitotic poles in cultured mammalian cells. *Eur J Cell Biol.* 1991 Apr;54(2):255–67.
56. Dionne MA, Howard L, Compton DA. NuMA is a component of an insoluble matrix at mitotic spindle poles. *Cell Motil Cytoskeleton.* 1999;42(3):189–203.
57. Gueth-Hallonet C, Weber K, Osborn M. NuMA: a bipartite nuclear location signal and other functional properties of the tail domain. *Exp Cell Res.* 1996 May 25;225(1):207–18.
58. Haren L, Merdes A. Direct binding of NuMA to tubulin is mediated by a novel sequence motif in the tail domain that bundles and stabilizes microtubules. *J Cell Sci.* 2002 May 1;115(Pt 9):1815–24.
59. Du Q, Taylor L, Compton DA, Macara IG. LGN blocks the ability of NuMA to bind and stabilize microtubules. A mechanism for mitotic spindle assembly regulation. *Curr Biol CB.* 2002 Nov 19;12(22):1928–33.
60. Ludérus ME, den Blaauwen JL, de Smit OJ, Compton DA, van Driel R. Binding of matrix attachment regions to lamin polymers involves single-stranded regions and the minor groove. *Mol Cell Biol.* 1994 Sep;14(9):6297–305.
61. Harborth J, Elbashir SM, Bechert K, Tuschl T, Weber K. Identification of essential genes in cultured mammalian cells using small interfering RNAs. *J Cell Sci.* 2001 Dec;114(Pt 24):4557–65.

62. Silk AD, Holland AJ, Cleveland DW. Requirements for NuMA in maintenance and establishment of mammalian spindle poles. *J Cell Biol.* 2009 Mar 9;184(5):677–90.
63. Merdes A, Ramyar K, Vechio JD, Cleveland DW. A complex of NuMA and cytoplasmic dynein is essential for mitotic spindle assembly. *Cell.* 1996 Nov 1;87(3):447–58.
64. Gaglio T, Saredi A, Compton DA. NuMA is required for the organization of microtubules into aster-like mitotic arrays. *J Cell Biol.* 1995 Nov;131(3):693–708.
65. Andrade LE, Chan EK, Peebles CL, Tan EM. Two major autoantigen-antibody systems of the mitotic spindle apparatus. *Arthritis Rheum.* 1996 Oct;39(10):1643–53.
66. Zeng C. NuMA: a nuclear protein involved in mitotic centrosome function. *Microsc Res Tech.* 2000 Jun 1;49(5):467–77.
67. Compton DA, Cleveland DW. NuMA is required for the proper completion of mitosis. *J Cell Biol.* 1993 Feb;120(4):947–57.
68. Yang CH, Lambie EJ, Snyder M. NuMA: an unusually long coiled-coil related protein in the mammalian nucleus. *J Cell Biol.* 1992 Mar;116(6):1303–17.
69. Whitehead CM, Rattner JB. Expanding the role of HsEg5 within the mitotic and post-mitotic phases of the cell cycle. *J Cell Sci.* 1998 Sep;111 (Pt 17):2551–61.
70. Blangy A, Lane HA, d'Hérin P, Harper M, Kress M, Nigg EA. Phosphorylation by p34cdc2 regulates spindle association of human Eg5, a kinesin-related motor essential for bipolar spindle formation in vivo. *Cell.* 1995 Dec 29;83(7):1159–69.

71. Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjogren's syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol.* 1985 Jul;36(1):120–8.
72. Price CM, McCarty GA, Pettijohn DE. NuMA protein is a human autoantigen. *Arthritis Rheum.* 1984 Jul;27(7):774–9.
73. Szalat R, Ghillani-Dalbin P, Jallouli M, Amoura Z, Musset L, Cacoub P, et al. Anti-NuMA1 and anti-NuMA2 (anti-HsEg5) antibodies: Clinical and immunological features: A propos of 40 new cases and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2010 Aug;9(10):652–6.
74. Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Bukilica M, Urosevic I, Nikolic M. Autoantibodies to mitotic apparatus: association with other autoantibodies and their clinical significance. *J Clin Immunol.* 2006 Sep;26(5):438–46.
75. Mozo L, Gutiérrez C, Gómez J. Antibodies to mitotic spindle apparatus: clinical significance of NuMA and HsEg5 autoantibodies. *J Clin Immunol.* 2008 Jul;28(4):285–90.
76. Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Oct;34(2):501–37.
77. Auer-Grumbach P, Stangl M. Autoantibodies to nuclear mitotic apparatus in a patient with vitiligo and autoimmune thyroiditis. *Dermatol Basel Switz.* 1993;186(3):229–31.
78. Lind K, Høier-Madsen M, Wiik A. Autoantibodies to the mitotic spindle apparatus in *Mycoplasma pneumoniae* disease. *Infect Immun.* 1988 Mar;56(3):714–5.

79. Tan L, Zhang Y, Jiang Y, Li H, Chen J, Ming F, et al. The clinical significance of anti-mitotic spindle apparatus antibody (MSA) and anti-centromere antibody (ACA) detected in patients with small cell lung cancer (SCLC). *Am J Clin Exp Immunol*. 2017;6(2):21–6.
80. Grypiotis P, Ruffatti A, Tonello M, Winzler C, Radu C, Zampieri S, et al. [Clinical significance of fluoroscopic patterns specific for the mitotic spindle in patients with rheumatic diseases]. *Reumatismo*. 2002 Sep;54(3):232–7.
81. Limaye V, Roberts-Thomson P, Gillis D, Pile K. The clinical associations of mitotic spindle autoantibodies in a South Australian cohort. *Aust N Z J Med*. 1999 Oct;29(5):713–7.
82. Betancur JF, Londoño A, Estrada VE, Puerta SL, Osorno SM, Loaiza A, et al. Uncommon patterns of antinuclear antibodies recognizing mitotic spindle apparatus antigens and clinical associations. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(34):e11727.
83. Xi Q, Wu Y, Li L, Cai B, Zhang J, Yang B, et al. Anti-Mitotic Spindle Apparatus Autoantibodies: Prevalence and Disease Association in Chinese Population. *J Clin Lab Anal*. 2016 Sep;30(5):702–8.
84. McCarty GA, Valencia DW, Fritzler MJ. Antibody to the mitotic spindle apparatus: immunologic characteristics and cytologic studies. *J Rheumatol*. 1984 Apr;11(2):213–8.
85. Whitehead CM, Winkfein RJ, Fritzler MJ, Rattner JB. The spindle kinesin-like protein HsEg5 is an autoantigen in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Oct;39(10):1635–42.

86. Auer-Grumbach P, Achleitner B. Epidemiology and clinical associations of NuMA (nuclear mitotic apparatus protein) autoantibodies. *J Rheumatol.* 1994 Sep;21(9):1779–81.
87. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):61–4.
88. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):17–23.
89. Sun Q-Y, Schatten H. Role of NuMA in vertebrate cells: review of an intriguing multifunctional protein. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2006 Jan 1;11:1137–46.
90. Gehmlich K, Haren L, Merdes A. Cyclin B degradation leads to NuMA release from dynein/dynactin and from spindle poles. *EMBO Rep.* 2004 Jan;5(1):97–103.
91. Gordon MB, Howard L, Compton DA. Chromosome movement in mitosis requires microtubule anchorage at spindle poles. *J Cell Biol.* 2001 Feb 5;152(3):425–34.
92. Kallajoki M, Weber K, Osborn M. A 210 kDa nuclear matrix protein is a functional part of the mitotic spindle; a microinjection study using SPN monoclonal antibodies. *EMBO J.* 1991 Nov;10(11):3351–62.
93. Kallajoki M, Harborth J, Weber K, Osborn M. Microinjection of a monoclonal antibody against SPN antigen, now identified by peptide sequences as the NuMA protein, induces micronuclei in PtK2 cells. *J Cell Sci.* 1993 Jan;104 (Pt 1):139–50.

94. Levesque AA, Howard L, Gordon MB, Compton DA. A functional relationship between NuMA and kid is involved in both spindle organization and chromosome alignment in vertebrate cells. *Mol Biol Cell*. 2003 Sep;14(9):3541–52.
95. Yang CH, Snyder M. The nuclear-mitotic apparatus protein is important in the establishment and maintenance of the bipolar mitotic spindle apparatus. *Mol Biol Cell*. 1992 Nov;3(11):1259–67.
96. Berda-Haddad Y, Robert S, Salers P, Zekraoui L, Farnarier C, Dinarello CA, et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1 α . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec 20;108(51):20684–9.
97. Lechler T, Fuchs E. Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin. *Nature*. 2005 Sep 8;437(7056):275–80.
98. Siller KH, Doe CQ. Spindle orientation during asymmetric cell division. *Nat Cell Biol*. 2009 Apr;11(4):365–74.
99. Du Q, Stukenberg PT, Macara IG. A mammalian Partner of inscuteable binds NuMA and regulates mitotic spindle organization. *Nat Cell Biol*. 2001 Dec;3(12):1069–75.
100. Merdes A, Cleveland DW. The role of NuMA in the interphase nucleus. *J Cell Sci*. 1998 Jan;111 (Pt 1):71–9.
101. Fant X, Merdes A, Haren L. Cell and molecular biology of spindle poles and NuMA. *Int Rev Cytol*. 2004;238:1–57.
102. Taimen P, Viljamaa M, Kallajoki M. Preferential expression of NuMA in the nuclei of proliferating cells. *Exp Cell Res*. 2000 Apr 10;256(1):140–9.

103. Daynac M, Petritsch CK. Regulation of Asymmetric Cell Division in Mammalian Neural Stem and Cancer Precursor Cells. *Results Probl Cell Differ*. 2017;61:375–99.
104. Doe CQ. Asymmetric cell division and neurogenesis. *Curr Opin Genet Dev*. 1996 Oct;6(5):562–6.
105. Yu F, Kuo CT, Jan YN. Drosophila neuroblast asymmetric cell division: recent advances and implications for stem cell biology. *Neuron*. 2006 Jul 6;51(1):13–20.
106. Shen Q, Zhong W, Jan YN, Temple S. Asymmetric Numb distribution is critical for asymmetric cell division of mouse cerebral cortical stem cells and neuroblasts. *Dev Camb Engl*. 2002 Oct;129(20):4843–53.
107. Marciniak-Czochra A, Stiehl T, Ho AD, Jäger W, Wagner W. Modeling of asymmetric cell division in hematopoietic stem cells--regulation of self-renewal is essential for efficient repopulation. *Stem Cells Dev*. 2009 Apr;18(3):377–85.
108. Giebel B. Cell polarity and asymmetric cell division within human hematopoietic stem and progenitor cells. *Cells Tissues Organs*. 2008;188(1–2):116–26.
109. Beckmann J, Scheitza S, Wernet P, Fischer JC, Giebel B. Asymmetric cell division within the human hematopoietic stem and progenitor cell compartment: identification of asymmetrically segregating proteins. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5494–501.
110. Bergstrahl DT, St Johnston D. Spindle orientation: what if it goes wrong? *Semin Cell Dev Biol*. 2014 Oct;34:140–5.
111. Ferhat L, Cook C, Kuriyama R, Baas PW. The nuclear/mitotic apparatus protein NuMA is a component of the somatodendritic microtubule arrays of the neuron. *J Neurocytol*. 1998 Dec;27(12):887–99.

112. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017 Feb 23;14(3):191–200.
113. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):189–220.
114. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):741–7.
115. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol*. 2006 Sep 1;24(5):348–62.
116. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sentís J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb 1;33(4):217–30.

Abréviations

SS : Syndrome de Sjögren

LES : Lupus Erythémateux Systémique

NuMA : appareil nucléaire mitotique

SSp : syndrome de Sjögren primitif

MAI : maladie auto-immune

PR : polyarthrite rhumatoïde

AAN : anticorps antinucléaires

Ac : anticorps

FR : facteur rhumatoïde

BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires

ACR/EULAR : collège américain de rhumatologie et la ligue européenne contre le rhumatisme

IFN : interféron

EBV : Epstein-Barr Virus

HCQ : hydroxychloroquine

SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides

aPL : anticorps anti-phospholipides

Anti-ENA : anti-antigènes nucléaires solubles

MTX : méthotrexate

AZA : azathioprine

MMF : mycophénolate mofétil

CYC : cyclophosphamide

IFI : immunofluorescence indirecte

Ig : immunoglobuline

MSA : appareil mitotique

siRNA : ARN interférent

CI : connectivite indifférenciée

PTI : purpura thrombopénique immunologique

aCL : anticorps anti-cardiolipines

LA : anticoagulant circulant de type lupique

R-CHOP : Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

Résumé

Les anticorps (Ac) anti-NuMA représentent des auto-Ac identifiés sur une fluorescence particulière sur les cellules en mitose lors de la recherche d'Ac antinucléaires.

Sur une cohorte rétrospective de 90 patients porteurs d'Ac anti-NuMA, nous avons identifié que la prévalence de ces Ac était de 0,36%. Soixante-six (73,3%) d'entre eux avaient une fluorescence anti-NuMA1 et 24 patients (26,7%) avaient une fluorescence anti-NuMA2. Parmi ces 90 patients, 70 (77,7%) souffraient d'une maladie systémique et 61 (67,8%) avaient une maladie auto-immune : syndrome de Sjögren primitif (SSp) (28,9%), lupus érythémateux systémique (LES) (21,1%), connectivite indifférenciée (7,8%), polyarthrite rhumatoïde (5,6%). Quatre patients (4,4%) présentaient une pathologie cancéreuse et quatre patients (4,4%) avaient une maladie infectieuse. Douze patients (13,3%) souffraient de maladies diverses.

En réalisant une revue exhaustive de la littérature, nous avons identifié 12 études rapportant les caractéristiques de patients porteurs d'Ac anti-NuMA, qui présentaient en moyenne les mêmes caractéristiques que les patients de notre cohorte. Lorsque l'on comparait les caractéristiques entre les patients porteurs d'Ac anti-NuMA1 par rapport à ceux porteurs d'Ac anti-NuMA2, on notait un titre d'Ac antinucléaires plus élevé (1/789,7 *versus* 1/457,5), une association plus fréquente à d'autres auto-Ac (26,2% *versus* 15,9%) et une association plus fréquente aux maladies auto-immunes (72,4%, *versus* 60,2%) chez les patients avec Ac anti-NuMA1. Leur comparaison a permis de montrer que les patients avec des maladies auto-immunes et des anti-NuMA étaient plus jeunes (52,1 ans *versus* 54,7 ans), davantage des femmes (85,3% *versus* 66,3%) et avaient un titre d'Ac antinucléaires plus important (1/1192,3 *versus* 1/595,5), une association à d'autres auto-Ac (29,4% *versus* 8,9%) et une fluorescence anti-NuMA1 plus fréquentes (81,5% *versus* 66,7%) que les patients sans maladie auto-immune.

Le SSp et le LES étant les deux maladies auto-immunes les plus fréquemment retrouvées chez les patients porteurs d'Ac anti-NuMA, nous avons décidé d'étudier l'impact de la présence d'Ac anti-NuMA sur le phénotype de ces patients par rapport à ceux qui ne possèdent pas de tels Ac.

Nous avons comparé 20 patients atteints de SSp et porteurs d'Ac anti-NuMA à 137 patients avec SSp et sans anti-NuMA. Nous avons observé que les patients avec Ac anti-NuMA étaient moins sujets au syndrome sec ophtalmique (70% *versus* 89,1%, $p = 0,031$) ou à des complications du syndrome sec (15% *versus* 39,4%, $p = 0,045$), moins porteurs d'Ac anti-ENA (40% *versus* 68,6%, $p = 0,022$), notamment d'Ac anti-SSa et/ou SSb (40% *versus* 66,4%, $p = 0,027$), et avaient reçu moins de traitements (nombre médian de lignes de traitement : 1 *versus* 2, $p < 0,01$), et notamment d'HCQ (45% *versus* 70,8%, $p = 0,038$). Par ailleurs, il y avait une tendance, non significative, à ce que les patients avec anti-NuMA aient plus de manifestations hématologiques (30% *versus* 24,8%), neurologiques du SSp (15% *versus* 5,8%), et moins de syndrome sec buccal (80% *versus* 86,1%), de manifestations rhumatologiques (50% *versus* 60,6%) que les patients sans Ac anti-NuMA.

Nous avons alors comparé 14 patients avec un LES et des Ac anti-NuMA et 80 patients atteints de LES sans anti-NuMA. Nous avons pu noter que les patients avec anti-NuMA ne présentaient pas de glomérulonéphrite lupique (0% *versus* 28,8%, $p = 0,019$) et avaient moins d'auto-Ac (50,0% *versus* 85,0%, $p < 0,01$) en particulier moins d'Ac anti-ADN natifs (42,9% *versus* 75,0%, $p = 0,025$) et d'anti-SSa/SSb (7,1% *versus* 45,0%, $p < 0,01$), moins de consommation du complément (21,4% *versus* 53,8%, $p = 0,040$), moins d'hypergammaglobulinémie polyclonale (20,0% *versus* 61,0%, $p = 0,019$) et plus de thrombopénie (35,7% *versus* 12,5%, $p = 0,044$) que les patients sans Ac anti-NuMA. Les patients avec anti-NuMA avaient reçu moins de traitement par antipaludéen de synthèse (57,1% *versus* 96,3%, $p < 0,001$), par corticoïdes (64,3% *versus* 92,5%, $p < 0,01$) et globalement moins de traitements en tout sur le suivi (nombre

médian : 1,5 *versus* 3, $p < 0,01$) que les patients non porteurs d'Ac anti-NuMA. De façon non significative, les patients porteurs d'Ac anti-NuMA avaient une tendance à présenter un phénotype avec des manifestations plutôt neurologiques (14,3% *versus* 5%), hématologiques (78,6% *versus* 65%), pulmonaires (14,3% *versus* 6,3%) que les patients sans anti-NuMA, qui avaient un profil plus classique de LES avec manifestations cutanées (57,1% *versus* 78,8%) et articulaires (78,6% *versus* 88,8%) prédominantes.

Ainsi, on a pu mettre en évidence que les patients présentant un Ac anti-NuMA avaient un profil phénotypique et évolutif particulier qui pourrait être lié au rôle particulier de ces auto-Ac dans l'activité de la pathologie auto-immune sous-jacente.