

Université de Montréal

**Prolongation de l'intervalle QT corrigé chez les adultes atteints de lupus
érythémateux disséminé porteurs de l'anticorps anti-Ro/SSA**

par

Josiane Bourré-Tessier

Département de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)

en sciences biomédicales

option recherche clinique

Décembre, 2011

© Josiane Bourré-Tessier, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Prolongation de l'intervalle QT corrigé chez les adultes atteints de lupus érythémateux disséminé porteurs de l'anticorps anti-Ro/SSA

présenté(e) par :

Josiane Bourré-Tessier

a été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Boulos Haraoui
président-rapporteur

Dr Ann E Clarke
directrice de recherche

Dr Jean-Luc Senécal
codirecteur

Dr Edith Villeneuve
membre du jury

RÉSUMÉ

La prolongation de l'intervalle électrocardiographique QT est un facteur de risque d'arythmie ventriculaire et de mort subite. Cette anomalie, retrouvée chez certains patients atteints de lupus érythémateux disséminé, pourrait contribuer à la mortalité cardiovasculaire élevée dans cette population. L'anti-Ro/SSA, un auto-anticorps retrouvé chez environ 30% des patients atteints de lupus, est associé à la présence de blocs cardiaques chez le nouveau-né et pourrait aussi augmenter le risque de prolongation pathologique de l'intervalle QT chez l'adulte.

Le présent mémoire est constitué de cinq chapitres traitant de l'association potentielle entre l'anticorps anti-Ro/SSA et la prolongation de l'intervalle QT. Le premier chapitre constitue une introduction permettant de mettre en contexte les éléments essentiels à la compréhension du projet d'étude. Le deuxième chapitre constitue une revue de l'état des connaissances actuelles sur le lien potentiel entre anti-Ro/SSA et intervalle QT. Le troisième chapitre présente le projet d'étude par l'intermédiaire d'un article publié dans *Arthritis Care and Research*. Dans cette étude, les patients de la cohorte de lupiques du Centre Universitaire de santé McGill ont subi des électrocardiogrammes dans l'objectif d'estimer l'association entre l'anti-Ro/SSA et les anomalies électrocardiographiques, en tenant compte d'autres facteurs démographiques et cliniques. L'association entre la prolongation de l'intervalle QT et la présence de l'anti-Ro/SSA a été démontrée (rapports de cotes ajustés de 5.1 à 12.6) et les patients porteurs de l'anti-Ro/SSA pourraient donc bénéficier de dépistage électrocardiographique systématique. Les points faibles et forts de cet article sont discutés dans le quatrième chapitre et des perspectives de recherches futures sont finalement abordées.

MOTS CLÉS : Connectivite, lupus, auto-immunité, anti-Ro/SSA, maladie cardiaque, arythmie, QT

ABSTRACT

QT interval prolongation on the electrocardiogram is a risk factor for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. This abnormality is found in patients with systemic lupus erythematosus and could contribute to the high cardiovascular mortality rate in this population. Anti-Ro/SSA is an auto-antibody presents in about 30% of lupus patients and is associated with congenital cardiac block. This auto-antibody could also increase the risk of pathologic prolongation of the QT interval in adults.

This master's thesis is comprised of five chapters discussing the potential association between anti-Ro/SSA antibody and QT interval prolongation. The first chapter is an introduction to the essential elements for the understanding of the study project. The second chapter is a literature review of the potential link between anti-Ro/SSA and QT interval prolongation. The third chapter presents the study project through an article published in *Arthritis Care and Research*. In this study, patients from the McGill lupus cohort were invited to undergo electrocardiograms in order to estimate the association between anti-Ro/SSA antibody and electrocardiographic abnormalities, while taking into account the other potentially associated demographic and clinical factors. This study shows an association between anti-Ro/SSA and prolonged QT interval (Odds ratios: 5.1 to 12.6) and patients positive for anti-Ro/SSA may thus benefit from electrocardiographic testing. Strengths and weaknesses of this article are discussed in the fourth chapter and future research areas are finally explored.

KEY WORDS: Connective tissue disease, lupus, autoimmunity, anti-Ro/SSA, heart disease, arrhythmia, QT.

RÉSUMÉ DE VULGARISATION

Le **lupus érythémateux disséminé** est une maladie chronique au cours de laquelle le système immunitaire s'attaque aux cellules de l'organisme, causant ainsi de l'inflammation et pouvant endommager de multiples organes. Les jeunes femmes âgées de 15 à 50 ans sont les principales victimes. La prévalence de cette maladie est estimée à 1 personne sur 1000 à 10000.

Les **anticorps** sont des particules que le corps utilise normalement pour neutraliser les substances étrangères, telles que les bactéries et les virus. Chez un patient atteint de lupus érythémateux disséminé, le système immunitaire est anormal et produit des anticorps dirigés contre l'organisme lui-même (des **auto-anticorps**). L'anti-Ro/SSA est un auto-anticorps retrouvé chez environ 30% des patients atteints de lupus érythémateux disséminé. Il est bien connu qu'au cours de la grossesse, les anti-Ro/SSA peuvent traverser le placenta et s'attaquer au cœur du bébé en développement, entraînant ainsi des anomalies du système électrique cardiaque. L'état actuel des connaissances ne permet pas de conclure si les adultes porteurs de l'anti-Ro/SSA ont aussi un risque augmenté d'avoir des anomalies de la conduction cardiaque.

L'utilisation de l'électrocardiogramme permet d'évaluer l'activité électrique du cœur et de détecter plusieurs anomalies, parmi lesquelles on retrouve la prolongation de **l'intervalle QT**. L'intervalle QT prolongé doit être reconnu, puisqu'il s'agit d'un facteur de risque d'arythmie cardiaque maligne et de mort subite.

Y a-t-il une association entre la présence des anti-Ro/SSA et la prolongation de l'intervalle QT chez les adultes atteints de lupus érythémateux disséminé ?

Trouver réponse à cette question est l'objectif principal du projet présenté ici. Nous avons démontré qu'une telle association existe : les patients porteurs de l'anti-Ro/SSA ont un risque de 5 à 12 fois plus élevé d'avoir un QT prolongé que les patients qui n'ont pas cet anticorps. Ainsi, nous croyons que des examens électrocardiographiques réguliers et des précautions particulières quant à l'utilisation de certains médicaments pouvant aussi prolonger l'intervalle QT doivent dorénavant être considérés.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé et mots clés.....	iii
Abstract and key words.....	v
Résumé de vulgarisation.....	vii
Table des matières.....	ix
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xii
Liste des sigles et abréviations.....	xiii
Dédicace.....	xvi
Remerciements.....	xvii
Chapitre 1 : INTRODUCTION.....	1
1.1 LE SYSTÈME IMMUNITAIRE.....	2
1.2 L'AUTO-IMMUNITÉ.....	8
1.2.1 <i>La tolérance immunologique</i>	8
1.2.2 <i>L'échec des mécanismes de tolérance</i>	9
1.3. LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ.....	11
1.3.1 <i>Historique</i>	11
1.3.2 <i>Épidémiologie et facteurs de risque</i>	12
1.3.2.1 <i>Susceptibilité génétique</i>	13
1.3.2.2 <i>Rôle des infections</i>	15
1.3.2.3 <i>Autres facteurs</i>	16
1.3.3 <i>Critères diagnostiques</i>	18
1.3.4 <i>Manifestations cliniques</i>	18
1.3.4.1 <i>Focus sur les manifestations cardiaques</i>	20
1.4. AUTO-ANTICORPS ET LED.....	23
1.4.1 <i>Anticorps anti-Ro/SSA</i>	25
1.4.1.1 <i>Antigène Ro</i>	25

1.4.1.2	<i>Détection des anticorps anti-Ro/SSA en laboratoire</i>	27
1.4.1.3	<i>Manifestations cliniques associées à l'anti-Ro/SSA</i>	28
1.5	INTERVALLE QT ET ARYTHMIE CARDIAQUE	32
1.5.1	<i>Principes d'électrophysiologie cardiaque</i>	32
1.5.2	<i>Électrocardiogramme</i>	36
1.5.3	<i>Intervalle QT</i>	37
1.5.4	<i>Syndrome du long QT</i>	39
	Chapitre 2 : ÉTAT DES CONNAISSANCES LIANT ANTI-RO/SSA ET QT	43
	Chapitre 3 : MÉTHODOLOGIE ET ARTICLE	47
3.1	<i>Objectifs</i>	48
3.1.1	<i>Objectif principal</i>	48
3.1.2	<i>Objectifs secondaires</i>	48
3.2	<i>Hypothèse</i>	48
3.3	<i>Population d'étude</i>	48
3.3.1	<i>Critères d'inclusion</i>	49
3.3.2	<i>Critères d'exclusion</i>	49
3.4	<i>Devis de recherche</i>	49
3.5	<i>Source et collecte des données</i>	49
3.6	<i>Analyses statistiques</i>	51
	ARTICLE	53
	Chapitre 4 : DISCUSSION	81
	Chapitre 5 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	85
	BIBLIOGRAPHIE	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Critères de classification du lupus érythémateux disséminé.....	19
Tableau II. Fréquence relative des manifestations cliniques du lupus.....	20
Tableau III. Principaux auto-anticorps associés au LED.....	24
Tableau IV. Spectre des manifestations cardiaques associées au lupus néonatal.....	31
Tableau V. Valeurs normales, limites et anormales de l'intervalle QTc, en msec.....	39
Tableau VI. Causes de syndrome du QT long acquis.....	42
Tableau VII. Études d'association entre l'anti-Ro/SSA et l'intervalle QT chez l'adulte.....	45

LISTE DES FIGURES

Figure 1. L'immunité innée et adaptative.....	2
Figure 2. Interaction entre un lymphocyte T et un lymphocyte B.....	6
Figure 3. La cellule LE.....	12
Figure 4. Complexe ribonucléoprotéique Ro/La-RNP.....	26
Figure 5. Le système de conduction cardiaque.....	33
Figure 6. Les phases du potentiel d'action des cardiomyocytes.....	35
Figure 7. Représentation électrocardiographique d'une torsade de pointe.....	40

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AA	Acides aminés
ACR	Collège américain de rhumatologie (<i>American College of Rheumatology</i>)
ADN (DNA)	Acide désoxyribonucléique (<i>Desoxyribonucleic acid</i>)
Ag	Antigène
ALBIA	<i>Addressable laser bead assay</i>
ANA	Anticorps anti-nucléaire
ARN (RNA)	Acide ribonucléique (<i>Ribonucleic acid</i>)
ATP	Adénosine tri-phosphate
AV	Auriculo-ventriculaire
Bpm	Battements par minute
BCC	Bloc cardiaque congénital
Ca²⁺	Calcium
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
DHEA	Déhydroépiandrosterone
DsDNA	Acide deoxyribonucléique double-brin (<i>Double stranded Desoxyribonucleic acid</i>)
EBV	Virus Epstein-Barr (<i>Epstein-Barr virus</i>)
ECG	Electrocardiogramme
ELISA	Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ENA	<i>Extractable nuclear antigen</i>

G	<i>Gramme(s)</i>
hERG	<i>Human Ether-à-go-go Related Gene</i>
HLA	Antigène leucocytaire humain (<i>Human leucocyte antigen</i>)
Ica	Courant de calcium
IK1	Courant potassique entrant rectificateur
IKr	Courant potassique rapide
IKs	Courant potassique lent
IKur	Courant potassique ultra-rapide
IFI	Immunofluorescence indirecte
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
Il	Interleukine
Ina	Courant de sodium
ITO	Courant de potassium sortant transitoire
K+	Potassium
kDa	Kilo dalton
L (canaux Ca)	Canaux calciques de type <i>long lasting</i>
LED	Lupus érythémateux disséminé
LIA	<i>Line Immunoassay</i>
LN	Lupus néonatal
LQT	Long QT
MCTD	Connectivite mixte (<i>Mixed connective tissue disease</i>)
Mm	Millimètre(s)

Msec	Milliseconde(s)
mV	Millivolt(s)
Na⁺	Sodium
NK	Cellules tueuses (<i>Natural killer</i>)
OD	Oreillette droite
OG	Oreillette gauche
PCNA	<i>Proliferating cell nuclear antigen</i>
QTc	Intervalle QT corrigé
RCT	Récepteur des cellules T
RNP	Ribonucléoprotéine
Sec	Seconde(s)
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity index</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus Erythematosus international Collaborative Clinics/American College of Rheumatology</i>
SNP	Polymorphismes génétiques simples (<i>single-nucleotide polymorphisms</i>)
T (Canaux Ca)	Canaux calciques de type <i>transient</i>
TNF	Facteur de nécrose tumorale (<i>tumor necrosis factor</i>)
Treg	Lymphocyte T suppresseur ou régulateurs (<i>regulatory T cell</i>)
TH	Lymphocyte T auxillaire (<i>T helper</i>)
UV	Ultraviolet
VD	Ventricule droit
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VG	Ventricule gauche

A mes parents, Mireille et Jean-Noël

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier Dre Ann E Clarke et Dr Christian Pineau pour leur extraordinaire mentorat clinique et de recherche au cours de ma formation complémentaire en rhumatologie, formation dont le chaînon central est ce mémoire de maîtrise. J'ai grandement apprécié leurs conseils judicieux et leur enthousiasme. Ils sont non seulement des cliniciens et chercheurs exceptionnels, ils sont des êtres d'une grande générosité. Leur présence me manquera beaucoup.

J'aimerais aussi remercier Dr Jean-Luc Senécal, mon co-directeur de recherche, un précieux collaborateur qui a toujours manifesté de l'intérêt envers mes projets et le développement de ma carrière. Sa passion pour la médecine et son souci du travail bien fait font de lui un modèle à suivre. Je ne peux qu'être honorée d'avoir l'immense plaisir d'être maintenant devenue sa collègue.

Je tiens aussi à remercier Dre Sasha Bernatsky, Dr Lawrence Joseph et Patrick Bélisle, pour leur aide statistique extrêmement précieuse et leur soutien constant. Merci aussi à Michele, Tania, Diane et Jennifer pour leur appui technique et moral, ainsi que leur bonne humeur débordante qui a rendu les journées de travail des plus agréables.

En dernier lieu, merci à mon conjoint Philippe, qui ne cesse de croire en moi et dont le support continu m'aide à atteindre mes objectifs et mes rêves.

Chapitre 1

INTRODUCTION

1.1 Le système immunitaire

Depuis des millions d'années, les être vivants élaborent des systèmes de défense raffinés pour répondre aux menaces extérieures et ainsi assurer leur protection et leur survie.

Le système immunitaire est l'un de ces systèmes sophistiqués. Composé de multiples cellules et molécules spécialisées, il engendre une réaction collective coordonnée en réponse à l'introduction de substances étrangères dans l'organisme. Cette réponse immunitaire est constituée des réactions précoces de l'immunité innée et des réponses plus tardives de l'immunité adaptative (figure1).

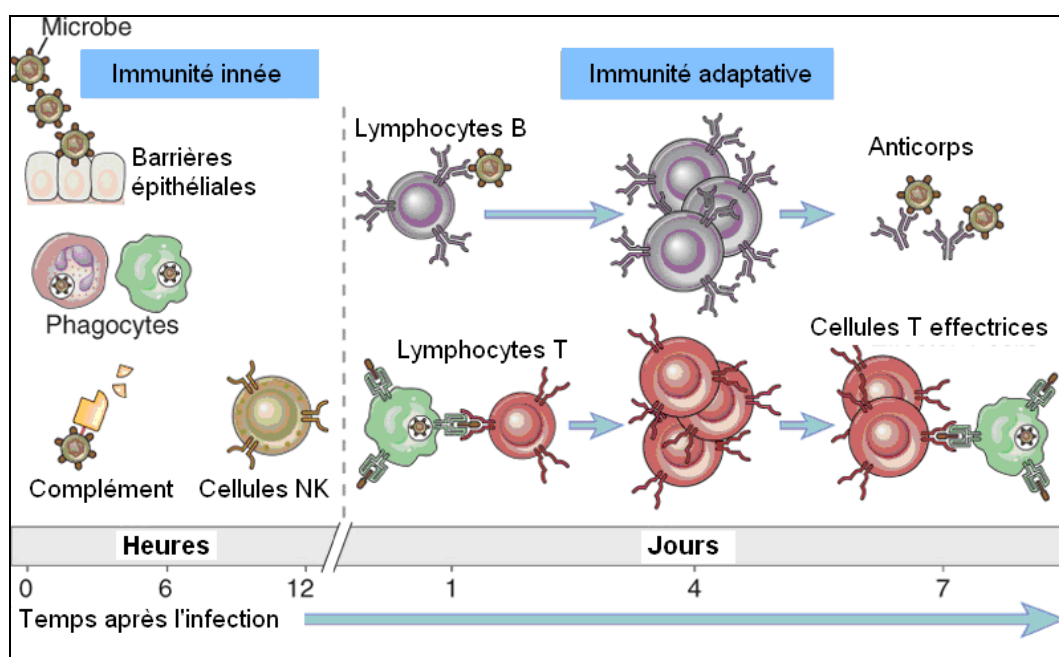


Figure 1. L'immunité innée et adaptative. L'immunité innée représente la première ligne de défense contre les infections. L'immunité adaptative se développe plus tardivement et implique l'activation des lymphocytes. Reproduit avec la permission de *rights associate-global rights-Elsevier* (1).

L'**immunité innée**, aussi appelée immunité naturelle ou native, représente la première ligne de défense contre les substances étrangères. Elle est constituée de cellules et de molécules chimiques non spécifiques qui sont constamment prêtes à réagir, offrant ainsi une réponse rapide aux agressions. Les principales composantes de l'immunité innée sont

- les barrières physiques et chimiques, telles que la peau ;
- les phagocytes (neutrophiles et macrophages) et les cellules tueuses (*natural killer* (NK)), des cellules dont la fonction principale est d'identifier et de détruire les microbes ;
- les protéines sanguines, incluant le système du complément qui produit de l'inflammation et détruit les pathogènes ; et les cytokines, des protéines coordonnant les activités du système immunitaire (1,2,3).

Contrairement à l'immunité innée, l'**immunité adaptative** ou acquise offre une réponse plus tardive. L'immunité adaptative cible le pathogène avec une très grande spécificité. Les substances étrangères capable d'induire une réponse immunitaire spécifique sont appelées antigènes et les parties de l'antigène qui sont précisément reconnues par le système immunitaire sont appelées déterminants antigéniques ou épitopes. L'immunité adaptative a aussi la capacité de se souvenir des expositions antérieures pour ainsi répondre plus vigoureusement aux invasions subséquentes par le même pathogène. L'immunité adaptative se divise en 2 sous-types : humorale et cellulaire.

L'**immunité humorale** est constituée des lymphocytes B, aussi appelés cellules B. L'immunité humorale est le principal mécanisme de défense contre les microbes extracellulaires et leurs toxines. Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes extracellulaires et se différencient en plasmocytes, des cellules

spécialisées dans la production d'anticorps (immunoglobulines). Les anticorps reconnaissent les antigènes, les neutralisent et les ciblent pour permettre l'élimination subséquente par d'autres mécanismes. Les anticorps sont divisés en cinq classes ou isotypes (IgG, IgA, IgM, IgE et IgD) et il existe également des sous-classes. Lors de la maturation des lymphocytes B et sous l'influence de divers stimuli, les lymphocytes B peuvent subir une commutation de classe (*switch*) et ainsi évoluer pour ne produire qu'un seul isotype (1,2,3).

L'**immunité cellulaire** est constituée des lymphocytes T, ou cellules T. Les virus et certaines bactéries intracellulaires survivent et prolifèrent à l'intérieur des cellules de l'hôte et sont ainsi inaccessibles aux anticorps circulants. La défense est alors assurée par les lymphocytes T, qui s'attaquent aux microbes intracellulaires ou aux cellules infectées par ceux-ci. L'ensemble des lymphocytes T est constitué de plusieurs populations distinctes. Ces différentes classes se distinguent par l'expression de molécules de surface numérotées appelées «molécules CD», pour *cluster of differentiation* (1).

- Les lymphocytes T auxiliaires (*T helper* (T_H)) portent à leur surface un marqueur CD4. Ils agissent à titre d'intermédiaires de la réponse immunitaire et activent d'autres cellules effectrices. Des sous-types de cellules T auxiliaires ayant des propriétés différentes ont été définis, les T_H1 , les T_H2 et les T_H17 (4,5).
- Les lymphocytes T cytotoxiques possèdent une molécule CD8. Ils détruisent les cellules cibles qui expriment les antigènes spécifiques qu'ils reconnaissent (1).
- Les lymphocytes T suppresseurs (ou régulateurs (*T reg*)) ont le rôle de réprimer l'activité des cellules et de faire cesser les réactions immunitaires. Ceci doit se produire lorsque le microbe a été supprimé ou

que la réaction immunitaire s'est anormalement déclenchée contre l'hôte lui-même (auto-immunité). Ces lymphocytes portent à leur surface les marqueurs CD4 et CD25 à leur état basal (6).

- Les cellules tueuses mentionnées ci-haut constituent aussi une population de lymphocytes. Celles-ci sont impliquées à la fois dans l'immunité innée et adaptative, et s'attaquent aux virus et autres microbes intracellulaires (1).

Pour qu'un lymphocyte T reconnaisse un antigène, celui-ci doit être lui être présenté par une cellule spécialisée, appelée cellule présentatrice d'antigène (CPA). Les CPA les plus connues sont appelées cellules dendritiques, lesquelles capturent les antigènes, les transportent aux organes lymphoïdes et les présentent aux lymphocytes T naïfs pour initier la réponse immunitaire. D'autres types de cellules peuvent aussi présenter des antigènes et les lymphocytes B peuvent d'ailleurs agir à ce titre. La tâche précise de présenter l'antigène est effectuée par des protéines spécialisées appelées molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ces molécules sont encodées par un groupe de gène correspondant appelé système HLA (*human leucocyte antigen* ; antigènes des leucocytes humains). Le lymphocyte T reconnaît donc l'antigène lorsque celui-ci est lié à une protéine du CMH exprimée à la surface d'une CPA. Les lymphocytes T ne reconnaissent donc pas les antigènes solubles, car ceux-ci ne sont pas associés à une protéine du CMH.

La présentation de l'antigène n'est cependant pas suffisante pour stimuler le lymphocyte T. Une deuxième interaction moléculaire, appelée second signal ou co-stimulation, doit avoir lieu entre le lymphocyte T et la CPA. Il existe plusieurs paires de molécules de co-stimulation différentes pouvant générer ce 2^e signal,

telles que le CD40-CD40 ligand et le CD28-B7. La figure 2 montre une cellule B et une cellule T interagissant ensemble et se stimulant mutuellement. La cellule B agit ici à titre de CPA. La cellule T produit des cytokines qui stimulent la division cellulaire des cellules B et modifient l'anticorps sécrété de façon à ce qu'il se lie à l'antigène avec une plus grande affinité (7).

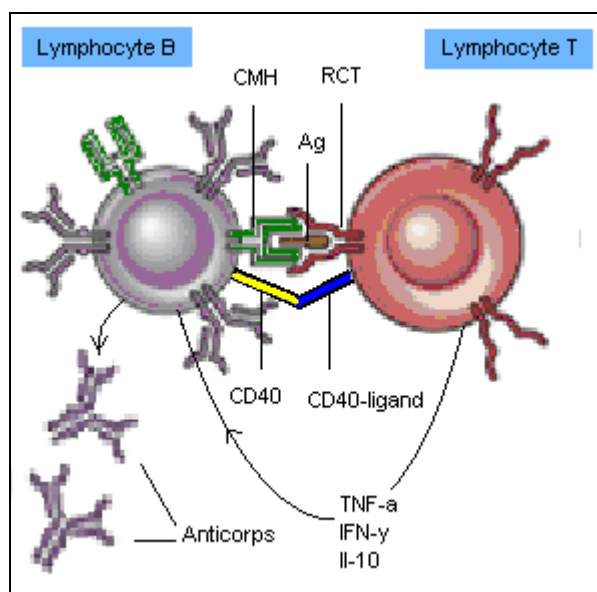


Figure 2. Interaction entre un lymphocyte T et un lymphocyte B. Le lymphocyte B agit à titre de cellule présentatrice d'antigène (CPA) et la co-stimulation est obtenue par l'interaction entre le CD40 et le CD40-ligand. Cette interaction amène le lymphocyte T à sécréter un grand nombre de cytokines dont certaines agissent sur le lymphocyte B pour promouvoir la production d'anticorps. CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; Ag : antigène ; RCT : récepteur des cellules T ; TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha (*tumor necrosis factor alpha*) ; IFN- γ : interféron gamma ; IL-10 : interleukine-10. Adapté de (1) et (7).

L'interaction entre une molécule étrangère et son récepteur spécifique induit l'activation d'un lymphocyte et provoque son expansion clonale, c'est-à-dire sa multiplication. Ces lymphocytes, devenus spécifiques, peuvent alors migrer dans les tissus infectés, provoquer de l'inflammation et contribuer à l'élimination de la source antigénique étrangère.

Les systèmes inné et adaptatif interagissent ensemble pour mener à bien cette action. Ils sont des composantes d'un système intégré de défense de l'hôte dans lequel les cellules et molécules fonctionnent en étroite coopération.

1.2 L'auto-immunité

1.2.1 La tolérance immunologique

Bien que l'objectif du système immunitaire soit de détruire les substances étrangères à l'organisme, il est possible qu'une réaction se développe contre les antigènes du soi et par conséquent contre l'individu lui-même. Ce phénomène est appelé **auto-immunité**. Le potentiel d'auto-immunité existe chez tous les individus puisqu'au cours du développement des lymphocytes, des récepteurs spécifiques permettant de reconnaître les antigènes du soi sont exprimés. Les lymphocytes exprimant ces récepteurs sont appelés lymphocytes auto-réactifs. Pour prévenir l'auto-immunité qui découlerait de l'activation de ces lymphocytes, des mécanismes de tolérance au soi se sont développés.

La tolérance au soi est normalement maintenue par des processus de sélection qui visent à prévenir la maturation des lymphocytes dirigés contre le soi et par des mécanismes d'inactivation ou d'élimination des lymphocytes auto-réactifs qui deviennent matures. Ces mécanismes se divisent en tolérance centrale et périphérique. Les mécanismes de **tolérance centrale** ont lieu dans les organes lymphoïdes centraux, qui sont le thymus pour les cellules T et la moelle osseuse pour les cellules B. Durant leur maturation dans ces organes, les lymphocytes rencontrent les antigènes du soi. Une forte interaction entre le lymphocyte et l'antigène du soi mènera à l'une ou l'autre de ces issues :

- la délétion clonale, c'est-à-dire l'apoptose ou la mort cellulaire du lymphocyte
- une modification du récepteur (*récepteur editing*) du lymphocyte, de façon à ce qu'il perde sa capacité à reconnaître et à lier l'antigène du soi

- la différenciation de lymphocytes auxiliaires en Treg qui migreront en périphérie et préviendront les réactions contre les antigènes du soi. Ils pourront notamment supprimer les lymphocytes T auto-réactifs devenus matures.

La **tolérance périphérique** se produit dans les ganglions, les tissus lymphoïdes des muqueuses et la rate. En plus de la suppression des lymphocytes auto-réactifs par les Treg, les mécanismes de tolérance périphérique incluent la délétion par apoptose et l'anergie. L'anergie ne détruit pas les lymphocytes, mais elle les rend incapables de répondre à l'antigène. Chez le lymphocyte T, ce phénomène se produit lorsque le lymphocyte est exposé à l'antigène en l'absence d'un signal de co-stimulation ou de l'apport de l'immunité innée. Pour les lymphocytes B, cette inactivation se produit suite à la reconnaissance de l'antigène en absence de lymphocyte T auxiliaire ou de niveau adéquat de médiateur d'activation (1,2,3)

1.2.2 L'échec des mécanismes de tolérance

L'autoimmunité est une cause importante de maladie chez l'humain et on estime qu'elle affecte environ 3% de la population américaine (8). On dénombre en effet plus de 80 maladies auto-immunes différentes (9, 10). Elles constituent une cause importante de mortalité, surtout chez les femmes âgées de 10 à 50 ans (8).

Les événements nécessaires à l'auto-immunité impliquent une reconnaissance des antigènes du soi par des lymphocytes auto-réactifs qui ont échappé aux mécanismes responsables du maintien de la tolérance, une activation de ces

cellules à proliférer et à se différencier, et des lésions tissulaires causées par les cellules effectrices et leurs divers produits. Une réaction auto-immune initiée contre un antigène du soi qui lèse les tissus pourra entraîner la relâche et l'altération d'autres antigènes tissulaires, activant ainsi les lymphocytes spécifiques pour ces autres antigènes et exacerbant la maladie. Ce phénomène est appelé *epitope spreading* et peut expliquer la chronicité et même la progression de certaines maladies auto-immunes (11). Les raisons de l'échec des mécanismes de tolérance demeurent encore mal connues, mais semblent résulter d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux.

1.3 Le lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune systémique d'origine multifactorielle et pouvant affecter divers organes. Le LED appartient à la famille des connectivites, un groupe de maladies ayant en commun une atteinte immunologique et inflammatoire du tissu conjonctif et du collagène entraînant des lésions diffuses dans l'organisme. Le LED a des présentations cliniques diverses, allant du rash et de l'arthrite aux sérosites, néphrites, convulsions et psychose, en passant par les anomalies hématologiques.

1.3.1 Historique

Le mot lupus, terme latin signifiant loup, a été introduit dans les années 1200 pour décrire les lésions rouges ulcérantes affectant le visage de certains patients. Ce mot aurait été utilisé soit en raison de la ressemblance entre ces lésions et une morsure de loup, soit parce que les lésions faciales donnaient aux patients l'apparence de loups. Pendant plusieurs années, le lupus était connu comme une entité uniquement dermatologique et ce n'est que vers 1875 que Dr Moriz Kaposi a reconnu que divers organes pouvaient être atteints par cette maladie. Il a ainsi introduit le terme de lupus érythémateux disséminé. Ce concept a été renforcé par Sir William Osler, qui a aussi remarqué que le LED pouvait survenir en l'absence de manifestations cutanées (12, 13). En 1948, Hargraves a découvert la cellule LE (pour *lupus erythematosus*), qui deviendra rapidement un test diagnostique pour le LED (14). Cette cellule, qui est en fait un globule blanc engouffrant le noyau d'une autre cellule, constitue le premier argument en faveur de la nature auto-immune de la maladie (figure 3). Dans les

années 50, le test d'anticorps anti-nucléaires (ANA) a été développé et reconnu comme hautement sensible pour diagnostiquer les patients ayant des manifestations cliniques compatibles (15).

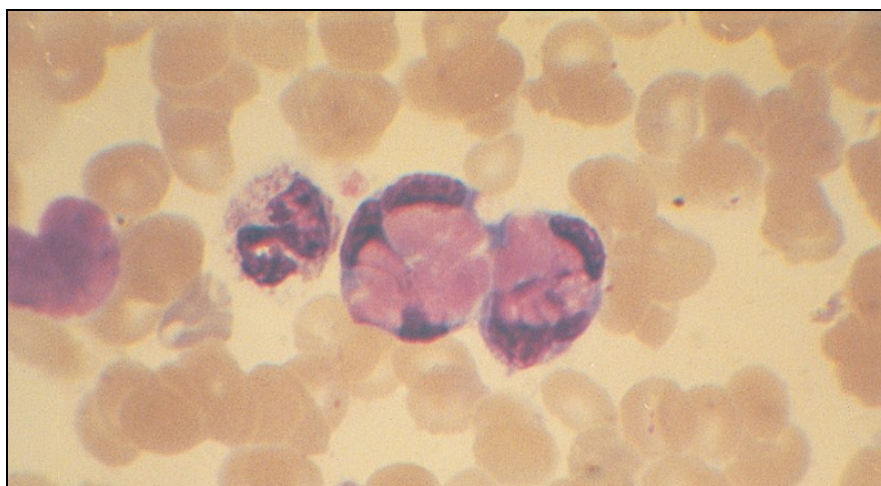


Figure 3. La cellule LE. La cellule LE représente un globule blanc qui phagocyte le noyau cellulaire d'une autre cellule. Reproduit avec la permission de *rights associate-global rights-Elsevier* (16).

1.3.2 Épidémiologie et facteurs de risque

La prévalence du LED est d'environ 40 cas par 100 000 personnes chez les européens du Nord, à plus de 200 par 100 000 personnes chez les noirs (17). Les femmes sont atteintes plus souvent que les hommes (7).

La pathophysiologie du LED implique sans aucun doute des bris dans les mécanismes de tolérance du soi. Bien que les causes de cette maladie ne soient pas entièrement connues, certains facteurs de risque génétiques et environnementaux ont été identifiés.

1.3.2.1 Susceptibilité génétique

L'existence d'une susceptibilité génétique est bien reconnue. En effet, la prévalence du lupus est de 10-12% parmi les parents du premier degré d'un patient atteint (18), alors que la prévalence dans la population générale est nettement inférieure (19). Par ailleurs, d'autres études ont démontré que le taux de concordance pour le LED est d'environ 25% parmi les jumeaux monozygotes, alors qu'il est de seulement 2% parmi les jumeaux dizygotes (20).

Les études génomiques ont permis d'identifier plus d'une trentaine de gènes ayant des polymorphismes génétiques simples (*single-nucleotide polymorphisms* (SNPs); c'est-à-dire des variations d'une seule paire de bases), ou des mutations qui prédisposent au LED (21-23).

Les facteurs génétiques conférant le plus haut risque sont les déficiences dans les composantes précoces du complément. En effet, une déficience homozygote en C1q, C4 ou C2 mène au LED chez 94, 70 and 50% des patients respectivement (18). Une théorie permettant de faire le lien entre déficit du complément et auto-immunité serait qu'un tel déficit entraînerait des anomalies dans la clairance des débris cellulaires, des cellules apoptotiques et des complexes immuns circulants ; augmentant ainsi leur exposition au système immunitaire (24). Néanmoins, ces anomalies sont rares dans la population et la grande majorité des patients atteints de LED n'ont pas ces facteurs génétiques.

Parmi les prédispositions génétiques associées à l'auto-immunité les plus fréquentes, une association a été démontrée avec les gènes codant les protéines du CMH, particulièrement celles de classe II (7). Ainsi, certains allèles

spécifiques d'un locus HLA donné, identifié par une lettre et des chiffres, se retrouvent plus fréquemment chez les patients atteints de LED que dans la population générale. Par exemple, les gènes codant pour les molécules présentatrices d'antigènes, particulièrement les HLA-DR2 et HLA-DR3, ont été reliés au lupus (25). Néanmoins, l'association est complexe. Par exemple, dans le loci HLA-DRB1, l'HLA-DRB1*0301 et l'HLA-DRB1*1501 prédisposent au LED, alors que HLA-DRB1*1401 en réduit le risque (26). Le CMH contient aussi des gènes pour certaines composantes du complément, des cytokines et des protéines de chocs thermiques (*heat shock proteins*).

D'autres gènes impliqués sont associés à l'immunité innée et la plupart d'entre eux sont reliés aux voies de l'interferon alpha ($IFN\alpha$). En effet, la surexpression de gènes d' $IFN\alpha$ est retrouvée chez environ 60% des patients atteints de LED (27). D'autres gènes sont impliqués dans la suppression ou l'activation des lymphocytes T ou B, ou dans d'autres composantes du système immunitaire.

En plus des gènes de susceptibilité encodés dans le génome, des modifications épigénétiques, c'est-à-dire des modifications de l'expression des gènes sans modification de la séquence nucléotidique, sont certainement importantes dans la pathogenèse du LED. L'hypométhylation de l'ADN (acide désoxyribonucléique), qui influence la transcription des protéines, en serait un exemple (28). Récemment, l'influence des microARN (miRNA ; micro acide ribonucléique) a été identifiée. Ceux-ci sont de courts ARN simple-brin qui, en s'appariant à des ARN messagers, modulent l'expression des gènes de la réponse immunitaire (29,30).

Ainsi, à l'exception des rares déficiences en complément, aucun polymorphisme génétique n'entraîne à lui seul un risque très élevé de LED. Une combinaison de gènes de susceptibilité, d'absence de gènes protecteurs et de facteurs modifiant l'expression des gènes, semble être impliquée.

1.3.2.2 Rôle des infections

Les infections virales et bactériennes peuvent contribuer au développement et à l'exacerbation de l'auto-immunité. Des marqueurs sérologiques de maladies infectieuses ont aussi été retrouvés avec une plus haute fréquence chez des patients atteints de maladies auto-immunes variées par rapport à la population générale (31,32). L'EBV (virus Epstein-Barr) est peut-être le facteur infectieux le plus important dans la pathogenèse du LED et une association temporelle entre l'apparition du LED et l'infection à EBV a été rapportée (31). Aussi, les infections mycobactériennes ou les trypanosomiasis peuvent induire la production d'anti-DNA et même des symptômes lupiques (33). L'infection peut promouvoir l'auto-immunité par différents mécanismes principaux (32) :

- La mimique moléculaire : les microbes possèdent parfois des particules antigéniques qui ressemblent à certains auto-antigènes, de sorte que la réponse immunitaire contre les microbes résulte en une réaction croisée contre les antigènes du soi.
- L'*epitope spreading*, tel que décrit plus haut, est dû au fait que la réaction contre le pathogène induit des dommages aux tissus du soi, entraînant ainsi la relâche d'auto-antigènes. Ces antigènes étant normalement séquestrés, ils pourraient ne pas avoir participé à l'induction de la tolérance immunologique lors de la maturation des lymphocytes. Ces

auto-antigènes libérés peuvent donc interagir avec les lymphocytes immunocompétents et induire une réponse auto-immune.

- Les microbes ont la capacité d'activer les CPA à exprimer les co-stimulateurs. Tel que discuté précédemment, la rencontre d'un lymphocyte auto-réactif avec un antigène du soi présenté sur une CPA déficiente en co-stimulateur résulte en l'anergie du lymphocyte. L'infection, en permettant l'expression de co-stimulateurs, entraîne l'activation de lymphocytes dirigés contre le soi, non destinés au pathogène infectieux. C'est ce qu'on appelle *bystander activation*.

Des études épidémiologiques supportent l'hypothèse «hygiénique», selon laquelle l'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes observée au cours des 30 dernières années est secondaire à l'amélioration des conditions de vie et à la diminution des taux d'infections (34). Bien qu'en apparence contradictoire avec le rôle pathogénique des infections tel que décrit ci-haut, cette hypothèse n'exclue aucunement la possibilité que des pathogènes spécifiques jouent un rôle étiologique pour certaines maladies auto-immunes. Le rôle joué par les infections dans l'auto-immunité est donc complexe.

1.3.2.3 Autres facteurs

L'influence hormonale semble aussi jouer un rôle important dans la pathogenèse du LED, cette maladie ayant une plus haute incidence chez les femmes que chez les hommes (35). Des études ont démontré le rôle immunorégulateur de plusieurs hormones dont les oestrogènes, la testostérone, la progestérone, le DHEA (dehydroandrosterone) et la prolactine (36, 37). Ces études supportent l'hypothèse que l'incidence ou la sévérité du LED peuvent être modulés par la

présence ou l'absence de ces hormones. D'autres facteurs liés au genre ou aux chromosomes X et Y pourraient aussi être en cause (7).

Les rayons ultraviolets (UV) constituent certainement le facteur environnemental le plus fortement associé au LED. La photosensibilité est d'ailleurs une caractéristique importante des patients atteints de LED. Le mécanisme pathophysiologique le plus souvent évoqué pour expliquer ce phénomène stipule que les rayons UV provoquent des dommages aux kératinocytes et à leur ADN et entraînent la production de médiateurs inflammatoires, favorisant ainsi l'expression d'antigènes nouveaux qui permettront ensuite à certains lymphocytes de devenir auto-réactifs (38).

La poussière de silice (39, 40), le mercure (41) et la fumée de cigarette (42, 43) ont également été rapportés comme facteurs étiologiques possibles. Les lésions ischémiques, les traumatismes, et l'inflammation d'origine diverse peuvent aussi mener à l'auto-immunité en permettant l'exposition d'auto-antigènes normalement non visibles par le système immunitaire (1).

Par ailleurs, une variante de LED appelé lupus induit ou lupus médicamenteux apparaît suite à la prise de certains médicaments. Les médicaments les plus fréquemment associés sont la procainamide, l'hydralazine, la minocycline et la quinidine, mais plusieurs autres ont été décrits (44). Les raisons pour lesquelles ces médicaments peuvent entraîner la formation d'auto-anticorps et/ou le LED demeurent partiellement incomprises, mais il est possible que ces médicaments aient le potentiel de former des métabolites affectant la fonction lymphocytaire (45) ou qu'ils diminuent la méthylation de l'ADN des lymphocytes T (46). Les patients souffrant de lupus médicamenteux présentent en général les

manifestations cutanées et articulaires du LED, mais ils ne présentent que rarement des troubles d'origine hématologique, neurologique ou rénale (47).

1.3.3 Critères diagnostiques

Le large éventail de symptômes associés au LED en fait une maladie souvent difficile à diagnostiquer. En 1971, le collège américain de rhumatologie (*American College of Rheumatology*; (ACR)) a publié des critères de classification pour le LED (48), lesquels ont été révisés en 1982 (49) et en 1997 (50). Ces critères ont été créés dans l'objectif d'établir une certaine homogénéité dans les études portant sur des patients ayant ce diagnostic (tableau I).

1.3.4 Manifestations cliniques

Presque tous les organes du corps humain peuvent être atteints par le LED, simultanément ou successivement (tableau II). Le plus souvent, les patients présenteront des symptômes constitutionnels accompagnés de problèmes cutanés, musculosquelettiques, sérologiques et hématologiques peu sévères. (51). Cependant, certains patients vont souffrir de manifestations hématologiques importantes, ou d'atteintes rénales ou du système nerveux.

Tableau I. Critères de classification du lupus érythémateux disséminé. Ces critères ont été définis par l'*American College of Rheumatology* (ACR). Référence (50).

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE L'ACR

- Eruption malaire en ailes de papillon
- Rash discoïde
- Photosensibilité
- Ulcères buccaux ou nasopharyngées
- Arthrite
- Sérosite
 - Pleurésie
 - ou péricardite
- Atteinte rénale
 - Protéinurie persistante > 0.5 g par jour ou > 3+
 - ou cylindres cellulaires
- Atteinte neurologique
 - Convulsions
 - ou psychose
 En absence de médicaments inducteurs ou d'autres causes
- Atteinte hématologique
 - Anémie hémolytique avec réticulocytose
 - ou leucopénie < 4000/mm³ à ≥ 2 occasions
 - ou lymphopénie < 1500/ mm³ à ≥ 2 occasions
 - ou thrombocytopénie < 100 000/mm³ en l'absence d'une cause médicamenteuse
- Anomalies immunologiques
 - Anti-DNA natif
 - ou anti-Sm
 - ou anticorps antiphospholipides
 - Anticardiolipines IgG ou IgM augmentés
 - ou anticoagulant lupique circulant
 - ou sérologie syphilitique dissociée
- ANA
 - En l'absence de médicaments pouvant causer un lupus-induit

La présence cumulative de 4/11 critères est nécessaire.

ANA : anticorps anti-nucléaires ; DNA (ADN) : acide désoxyribonucléique.

Tableau II. Fréquence relative des manifestations cliniques du lupus. Les fréquences relatives au stade initial et au cours de l'évolution de la maladie sont rapportées. Adapté de (51).

Symptômes	Stade initial (%)	En cours d'évolution (%)
• Fatigue	50	74-100
• Perte de poids	21	44-60
• Arthrite ou arthralgie	62-67	83-95
• Peau	73	80-91
- Rash malaire	28-38	48-54
- Photosensibilité	29	41-60
- Lésions muqueuses	10-21	27-52
- Alopécie	32	18-71
- Raynaud	17-33	22-71
• Rénal	16-38	34-73
• Gastrointestinal	18	38-44
- Splénomégalie	5	9-20
- Hépatomégalie	2	7-25
• Pulmonaire	2-12	24-98
- Pleurésie	17	30-45
• Cardiaque	15	20-46
- Péricardite	-	8-48
- Changement à l'ECG	-	34-70
• Lymphadénopathies	7-16	21-50
• Atteinte du système nerveux central	12-21	25-75
- Convulsions	0,5	2-20
- Psychose	1	5-52

1.3.4.1 Focus sur les manifestations cardiaques

Toutes les parties du cœur peuvent être affectées par le LED. L'atteinte cardiaque la plus fréquente est celle du péricarde qui se manifeste sous la forme d'une péricardite symptomatique (principalement, douleur thoracique et dyspnée) chez 25% des patients au cours de leur maladie (52). La péricardite aiguë est d'ailleurs l'un des critères diagnostiques de l'ACR. Une atteinte asymptomatique

du péricarde, démontrée par l'observation de lésions inflammatoires au cours d'autopsies de patients lupiques, est retrouvée chez plus de la moitié des patients (53).

Une dysfonction du muscle cardiaque menant à l'insuffisance cardiaque peut survenir chez les lupiques en raison d'une inflammation du myocarde (myocardite). Ce problème sérieux est cliniquement rare (52,54), mais ici aussi, les études d'autopsie rapportent une atteinte asymptomatique fréquente, touchant plus de 50% des patients lupiques (53). Bien que controversée, la cardiomyopathie secondaire aux antimalariens, des médicaments utilisés pour contrôler certains symptômes du LED, a aussi été décrites chez certains patients. (55). Le lien causal direct entre dysfonction myocardique et lupus n'est pas toujours facile à établir, étant donné que d'autres facteurs tels que l'hypertension et l'athérosclérose peuvent aussi être à l'origine du problème.

Les anomalies des valves cardiaques sont plus fréquentes chez les lupiques que dans la population générale. La fréquence de ces anomalies varie beaucoup dans la littérature, et ceci est notamment causé par la sélection des patients et le choix de l'appareil échocardiographique utilisé pour en faire le diagnostic (trans-thoracique ou trans-oesophagien) (56-58). La maladie valvulaire la plus caractéristique du LED est associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides et a été décrite pour la première fois en 1924 (59). Il s'agit de l'endocardite de Libman-Sacks, aussi appelée endocardite marantique. Au cours de cette affection, des végétations (excroissances irrégulières) non infectieuses se forment sur les valves et peuvent occasionnellement se détacher et ainsi causer des embolies périphériques.

Plusieurs anomalies de la conduction cardiaque incluant des blocs cardiaques, des arythmies supra-ventriculaires et des arythmies ventriculaires ont été rapportées chez les patients atteints de LED. Des études d'autopsies ont révélées des foyers de cellules inflammatoires ou des cicatrices fibreuses au sein du tissu de conduction de ces patients (60). Un syndrome particulier appelé lupus néonatal (LN) a été décrit chez les enfants de mères possédant des anticorps anti-Ro/SSA et ou anti-La/SSB. Ce sujet sera discuté plus en détail dans le chapitre portant sur les manifestations cliniques associées à l'anti-Ro/SSA.

L'athérosclérose accélérée est une cause majeure de décès chez les patients atteints de LED. Les causes de cette athérosclérose prématurée ne sont pas entièrement connues, mais comprennent certainement l'inflammation persistante, les dépôts de complexes immuns, les anticorps favorisant les caillots, et l'utilisation de corticostéroïdes (61, 62).

L'atteinte cardiaque est donc fréquente chez les patients atteints de LED, mais les facteurs de risque et les raisons précises de ce problème sont encore mal connus.

Bien qu'il n'existe aucun traitement pouvant assurer une guérison complète du LED, les symptômes peuvent en général être bien contrôlés. L'espérance de vie des patients atteints de LED s'est grandement améliorée, passant d'une survie à 4 ans de 50% dans les années 50, à une survie à 15 ans de 80% aujourd'hui (63). Il n'en demeure pas moins qu'un individu sur 6 chez qui un diagnostic de LED est posé à l'âge de 20 ans sera décédé à l'âge de 35 ans (64).

1.4 Auto-anticorps et LED

Le sérum des patients atteints de maladies auto-immunes contient souvent des auto-anticorps dirigés contre des protéines intracellulaires. Plusieurs de ces auto-anticorps sont d'importants outils aidant à établir le diagnostic, à classifier et à pronostiquer les maladies auto-immunes.

La vaste majorité des patients atteints de LED possèdent des ANA, des anticorps dirigés contre le noyau. Puisque le noyau contient de l'ADN, de l'ARN, des protéines, des enzymes, ainsi que des structures particulières telles que les nucléoles et les nucléosomes (les unités fondamentales de la chromatine), différents éléments peuvent être ciblés par le sérum d'un patient ayant une immunofluorescence positive pour les ANAs. Les anticorps peuvent aussi être dirigés contre des constituants du cytoplasme, et ainsi donner une fluorescence cytoplasmique. Il a été démontré que ces auto-anticorps peuvent parfois être présents plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie (65). Certains sont utiles au diagnostic, d'autres sont associés à certaines manifestations cliniques de la maladie. Certains sont retrouvés presque exclusivement chez les patients lupiques, d'autres sont aussi retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes. Le tableau III liste les auto-anticorps les plus communément retrouvés dans le LED, de même que leurs associations cliniques les plus reconnues. L'anticorps anti-Ro/SSA sera discuté plus en détail dans la section suivante.

Tableau III. Principaux auto-anticorps associés au LED. Adapté de (7).

Anticorps	Associations cliniques	Références
Anti-DsDNA	- Utile au diagnostic de LED - Marqueur d'activité de la maladie chez certains patients, notamment de la maladie rénale	66
Anti-ribonucléoprotéines > anti-Ro/SSA et anti-La/SSB		
Anti-Ro/SSA	- Manifestations cutanées, lupus néonatal, thrombocytopénie, lymphopénie, néphrite, autres	67-70
Anti-La/SSB	- Lupus neonatal - Négativement associé à l'atteinte rénale	71
Anti-ribonucléoprotéines > anti-spliceosomes		
Anti-Sm (smith)	- Utile au diagnostic de LED - Potentiellement associé à l'atteinte du système nerveux central et à l'atteinte rénale	7, 72
Anti-U1RNP	- Phénomène de Raynaud, hypomotilité oesophagienne et myosite - Négativement associé à l'atteinte rénale - Requis pour le diagnostic de connectivite mixte	73-74
Anti-nucléosomes		
Anti-chromatine (aussi appelé anti-nucléosome)	- Utile au diagnostic - Potentiellement associé à l'atteinte rénale et cutanée	75
Anti-histone	- Présent chez la grande majorité des lupus induit par la procainamide, moins dans les cas de lupus induit par un autre médicament - Aussi présent dans le LED non-médicamenteux	76
Autres		
Anti-protéine ribosomale P	- Lupus neuropsychiatrique	77
Anti-phospholipides	- État d'hypercoagulabilité, thrombocytopénie, anomalies per-grossesse	78
Anti-PCNA	- Potentiellement associé à l'atteinte rénale et du système nerveux et à la thrombocytopénie	79-80
Anti-Ku	- Phénomène de Raynaud et arthralgies - Présent dans les connectivites de chevauchement, surtout chez les japonais	81
Anti-NMDA	- Lupus neuropsychiatrique	82-83
Anti- α -actinine	- Néphrite	84
Anti-c1q	- Néphrite	85

1.4.1 Anticorps anti-Ro/SSA

Les anticorps anti-Ro/SSA sont des anticorps polyclonaux de la classe des IgG, dirigés contre l'antigène Ro/SSA.

1.4.1.1 Antigène Ro

L'antigène Ro/SSA a été décrit pour la première fois au début des années 1960 (86). Puisque deux groupes de chercheurs distincts en ont fait la description, deux nominations, Ro et SSA, lui ont été attribuées. La nomination «Ro» fait référence au nom du premier patient atteint de LED chez qui l'antigène a été isolé (87), alors que la nomination «SSA» réfère à son association au syndrome de Sjögren (SS), une condition auto-immune entraînant notamment une sécheresse buccale et oculaire (88).

L'antigène Ro/SSA est constitué de 2 protéines distinctes, l'une de 52 kDa et l'autre de 60 kDa de poids moléculaire. Chez l'humain, le Ro 60 kDa est encodé par un gène localisé sur le chromosome 19. Il possède un domaine permettant de lier de petits ARN (RNA), connus sous l'appellation hY-RNA (*human cytoplasmic RNAs*) (89, 90). Le Ro 52 kDa est encodé par un gène localisé sur le chromosome 11 et n'a pas de domaine spécifique permettant de lier l'ARN (91).

Les 2 protéines feraient partie d'un complexe ribonucléoprotéique (une association combinant acide ribonucléique et protéine), le complexe Ro/La RNP. Celui-ci est formé d'un petit hY-RNA, du Ro 60, du Ro 52 et du La (figure 4). D'autres composantes additionnelles du complexe sont la calreticuline et la

nucleoline. Ce complexe est normalement situé dans le cytoplasme des cellules, mais le Ro 60, le Ro 52 et le La peuvent aussi se retrouver dans le noyau sous forme non-associé à l'ARN.

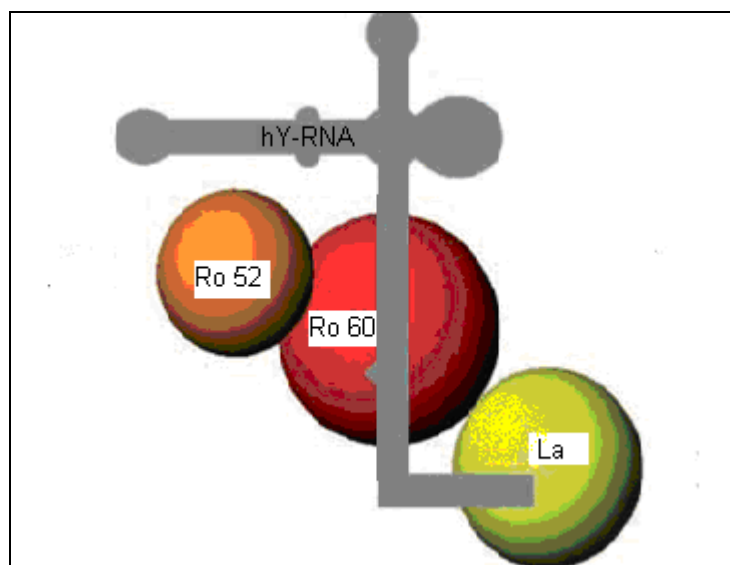


Figure 4. Complexe ribonucléoprotéique Ro/La-RNP. hY-RNA : human cYtoplasmic RiboNucléic Acid. Adapté de (91).

La fonction des protéines Ro 52 et 60 est probablement liée au transport et ou à la régulation de la RNA polymérase III (92).

Sous certaines conditions particulières incluant le stress, les radiations UV, 17-beta-estradiol, l'apoptose, les infections virales, TNF-alpha, le Ro et le La peuvent se retrouver à la surface des cellules (93). C'est alors qu'ils deviennent accessibles au système immunitaire et que des auto-anticorps peuvent se former.

Il a été démontré que la région centrale AA (acides aminés) 153-245 est la principale région immunogénique du Ro 52 et contient un épitope fortement antigénique entre AA 197 et 245. Les auto-anticorps sont dirigés contre cette région peu importe la maladie auto-immune sous-jacente, bien que le niveau d'anticorps et la reconnaissance des épitopes 153-196 peuvent être associés avec l'expression différentes des maladies (94).

1.4.1.2 Détection des anti-Ro/SSA en laboratoire

Historiquement, l'anti-Ro/SSA était détecté par immunofluorescence indirecte (IFI) sur les cellules tumorales de lignée Hep-2, puis confirmé par *immunodiffusion*, *immunoblot* ou ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) effectué sur un mélange d'antigènes de 52 et de 60 kDa. Au milieu des années 90, des études ont démontré que l'antigène de 60 kDa pouvait être sous-représenté sur les cellules Hep-2 et qu'ainsi une portion significative des sérums contenant l'anti-Ro avait une immunofluorescence négative (95). Par la suite, des cellules HEp-2 délibérément transformées par l'ajout d'antigène Ro 60 kDa furent utilisées, permettant d'augmenter considérablement la sensibilité du test de dépistage ANA (96).

Cependant, certains auteurs rapportent que les tests d'ELISA basés sur l'antigène Ro naturel ont un biais vers la détection de l'anti-Ro/SSA de 60 kDa et que les anti-Ro/SSA de 52 kDa sont souvent non détectés (93). D'autres auteurs ont démontré qu'une réactivité unique à l'un ou l'autre des antigènes peut être non détectée par l'utilisation des tests ELISA basés sur le mélange des 2 antigènes Ro (96). Plus récemment, des tests ELISA, LIA (*line immunoassay*), ALBIA (*addressable laser bead assay*) et d'autres sont disponibles et permettent

la détection séparée des anti-Ro/SSA de 52 et 60 kDa. L'importance de cette distinction demeure controversée, mais de plus en plus d'évidences tendent à démontrer que chaque spécificité peut être associée à des manifestations cliniques distinctes. Cependant, la majorité des tests commerciaux utilisent encore un mélange des 2 antigènes.

1.4.1.3 Manifestations cliniques associées à l'anti-Ro/SSA

Dans le contexte du LED, les anti-Ro/SSA ont été associés de façon plus ou moins certaine à plusieurs manifestations cliniques particulières. Ainsi, la présence des anti-Ro/SSA a été associée à une forme d'arthropathie déformante non-érosive, appelée arthropathie de Jaccoud (98). D'autres auteurs ont suggéré l'existence d'une association entre ces anticorps et le LED à début tardif, défini comme un LED avec des symptômes débutant après l'âge de 50 ans. Cette forme de LED est souvent considérée plus bénigne que la forme survenant chez l'adulte plus jeune, avec notamment une plus faible incidence d'atteinte rénale. (97). Plusieurs auteurs ont aussi étroitement associée la pneumonite interstitielle à la présence des anti-Ro/SSA (98), quoiqu'il n'y ait aucune évidence de l'implication pathogénique de ces anticorps dans la maladie pulmonaire. Les patients avec purpura thrombocytopénique idiopathique et/ou lymphopénie, des manifestations du LED parfois présente plusieurs années avant le diagnostic, tendent à avoir des anti-Ro/SSA (99-100). Des données supportent aussi le rôle de l'anti-Ro/SSA dans la néphrite (101). Par ailleurs, certains auteurs suggèrent que le titre d'anticorps peut varier substantiellement durant le cours de la maladie, mais l'association avec l'activité de la maladie demeure conflictuelle (102-105).

En plus de son association avec le LED, la détection de l'anti-Ro/SSA est relativement fréquente dans le décours d'autres maladies auto-immunes, particulièrement le syndrome de Sjögren et la connectivite mixte (MCTD ; *mixed connective tissue disease*). Plus rarement, on le retrouve dans d'autres maladies, notamment la polyarthrite rhumatoïde, les myosites inflammatoires, la sclérodermie, la déficience homozygote d'une composante précoce du complément, la maladie cœliaque, la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite auto-immune (92). La présence de l'anti-Ro/SSA est aussi associée avec un risque augmenté de rash photosensible (69), de lupus cutané subaigu, et de purpura hypergammaglobulinémique bénin (70). Ces anticorps peuvent aussi se retrouver chez des individus en santé sans signe de maladie auto-immune (93).

Le lupus néonatal

Le lupus néonatal (LN) est un syndrome caractérisé par une ou plusieurs manifestations cliniques cardiaque et non cardiaque, incluant des atteintes dermatologique, hépatique et hématologique. Il s'agit d'un modèle d'auto-immunité acquise passivement. En effet, la maladie survient chez le nouveau-né suite au passage transplacentaire des anticorps anti-Ro/SSA et/ou anti-La/SSB de la mère. Ainsi, la présence d'un ou l'autre de ces anticorps en grossesse confère un risqué de 1-2% de bloc cardiaque congénital (BCC) (106). Cependant le risque augmente à environ 17% pour les mères porteuses de l'anti-Ro/SSA ayant déjà eu un enfant affecté par un BCC (107). Malgré qu'une certaine controverse persiste à ce sujet, il semblerait que le sous-type d'anticorps dirigé contre la protéine de 52 kDa serait le plus fortement associé, alors que l'anti-Ro/SSA 60 et l'anti-La/SSB auraient principalement un rôle d'amplification

du risque en présence de l'anti-Ro/SSA 52 (108-110). Par ailleurs, le titre d'anti-Ro/SSA serait possiblement important (111).

Les manifestations non-cardiaques sont transitoires et se résolvent avec la disparition des anticorps de la mère de la circulation sanguine du nouveau-né, ce qui se produit vers le 6ième à 8ième mois de vie. Le bloc cardiaque auriculo-ventriculaire complet, qui entraîne un ralentissement de la fréquence cardiaque du bébé, est cependant non réversible et entraîne un taux de mortalité très élevé (jusqu'à 30%) in utero ou au cours de 3 premiers mois de vie (92). Bien que le rôle pathogénique des auto-anticorps soit universellement accepté, les mécanismes exacts menant au bloc de conduction cardiaque ne sont pas entièrement compris. Des évidences in vivo et in vitro supportent l'hypothèse d'une cascade pathologique impliquant l'apoptose des cardiomyocytes du fœtus lors de la formation du cœur, l'exposition de l'antigène Ro/SSA à la surface des cardiomyocytes apoptotiques, la liaison des anticorps maternels entraînant de l'inflammation puis le remplacement du tissu cardiaque par du tissu inflammatoire et fibrotique, menant au bloc irréversible (112-115). L'inhibition des canaux calciques de type L (*long lasting*) et T (*transient*) semble aussi jouer un rôle important et de plus en plus d'évidences suggèrent qu'une réactivité croisée entre ces auto-anticorps et les canaux calciques constitue un facteur critique dans le développement du BCC (92).

Bien que le bloc cardiaque congénital soit l'anomalie cardiovasculaire la plus communément associée au LN, plusieurs autres manifestations ont été reconnues récemment. Le spectre des manifestations cardiaques associées au LN est donc très vaste (tableau IV).

Tableau IV. Spectre des manifestations cardiaques associées au lupus néonatal. Adapté de (116).

- **Anomalies électrophysiologiques**
 - Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré
 - Bloc auriculo-ventriculaire du 2ième degré
 - Bloc auriculo-ventriculaire complet
 - Battements ectopiques auriculaires et ventriculaires
 - Flutter auriculaire
 - Tachycardie ectopique jonctionnelle
 - Tachycardie ventriculaire
 - Maladie du nœud sinusal
 - Syndrome du long QT
 - **Anomalies myocardiques**
 - Myocardite
 - Cardiomyopathie
 - Endocardiofibroélastose
 - Péricardite/Effusion péricardique
 - **Anomalies structurelles**
 - Dysplasie valvulaire
 - Canal artériel persistant
 - Communication inter-auriculaire
 - Communication inter-ventriculaire
-

1.5 Intervalle QT et arythmies cardiaque

1.5.1 Principes d'électrophysiologie cardiaque

La genèse du battement cardiaque nécessaire à la propulsion du sang aux différents organes est un processus biologique qui dépend de phénomènes électriques intrinsèques au cœur. En effet, la diffusion de courants électriques à travers les fibres musculaires cardiaques constitue le signal déclenchant la contraction des oreillettes, puis des ventricules. Les cellules musculaires cardiaque (cardiomyocytes) ont la propriété de s'activer les unes à la suite des autres selon un schéma préétabli (figure 5). Le signal débute normalement au nœud sinusal (ou nœud sino-atrial) situé dans l'oreillette droite. Ce nœud est un regroupement de cellules spécialisées capables de générer automatiquement un stimulus électrique. Du nœud sinusal, le stimulus se dirige à travers les oreillettes droite et gauche, entraînant leur contraction et le passage simultané du sang par les valves mitrales et tricuspides, jusqu'aux ventricules. Le stimulus électrique se dirige ensuite à la jonction auriculo-ventriculaire (AV), composée du nœud AV et du faisceau de His. La jonction AV agit à titre de pont connectant les oreillettes et les ventricules. Par la suite, le courant se diffuse simultanément dans les branches droite et gauche, puis dans le myocarde ventriculaire par des cellules spécialisées appelées fibres de Purkinje. C'est ainsi que les ventricules reçoivent le signal de se contracter et pompent le sang aux différents organes (117).

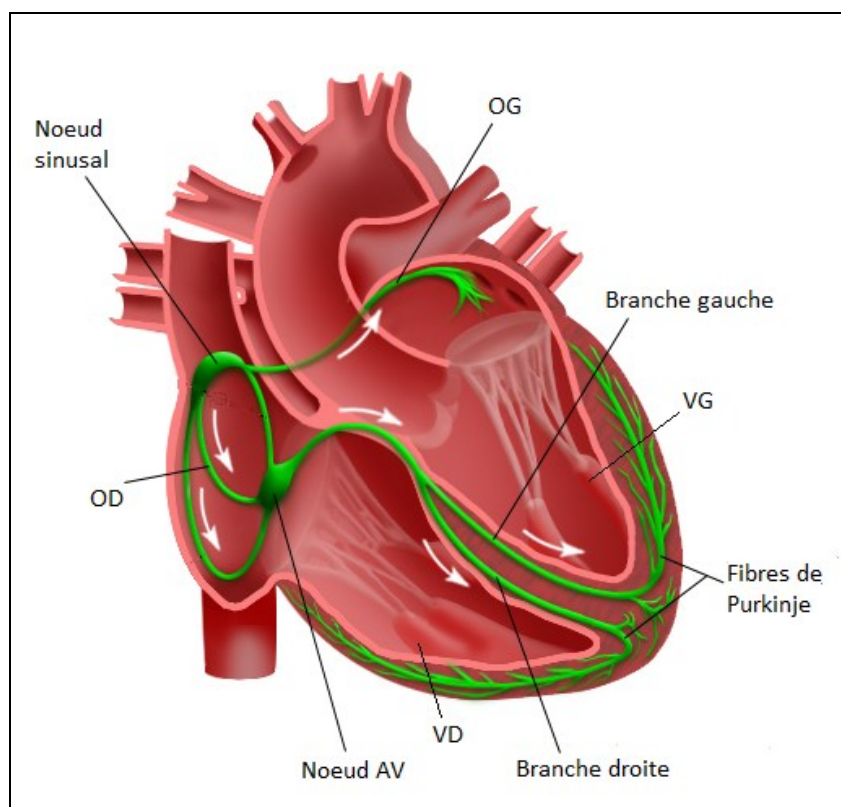


Figure 5. Le système de conduction cardiaque. AV : auriculo-ventriculaire ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. Adapté de (118).

La stimulation électrique (potentiel d'action) qui se propage des oreillettes aux ventricules est générée par des mouvements d'ions (sodium (Na^+), potassium (K^+) et calcium (Ca^{2+})) qui sont transférés entre les espaces extracellulaires et intracellulaires par différents canaux. Le potentiel d'action des cardiomyocytes se divise 5 phases, débutant par la phase 4 (figure 6) (118) :

- La phase 4 représente le potentiel de repos normal des cardiomyocytes (-90 mV). Ce potentiel de repos est maintenu par la pompe Na^+/K^+ -ATPase qui utilise l'énergie contenue dans l'adénosine triphosphate (ATP) pour maintenir une différence de composition ionique entre l'intérieur et

l'extérieur de la cellule. Cette pompe force l'entrée des ions K^+ dans la cellule en échange des ions Na^+ . Certains canaux potassiques étant ouverts à l'état basal, le gradient chimique du K^+ se dissipe et la séparation de charge résultante crée la différence de potentiel électrique de part et d'autre de la cellule au repos.

Dépolarisation

- La phase 0 représente la dépolarisation qui se produit suite à l'ouverture des canaux sodiques qui entraînent l'entrée rapide de Na^+ dans la cellule. Ce flot interne est suivi par l'ouverture tardive de canaux calciques de type L et T, menant à un influx de Ca^{2+} .

Repolarisation

- La phase 1 représente la repolarisation initiale et est causé par un courant transitoire faisant sortir le K^+ .
- La phase 2, aussi appelée phase plateau, représente un équilibre entre les courants entrant de Ca^{2+} et de Na^+ , et le courant sortant de K^+ .
- La phase 3 représente la repolarisation rapide se produisant lorsque les courants sortants de K^+ dominant les courants ioniques entrants.

La repolarisation ventriculaire (phases 1 à 3) correspond donc à la période de récupération faisant suite à la phase de dépolarisation. Il s'agit d'une étape cruciale de l'activité électrique cardiaque. Elle permet le retour du potentiel de membrane des cardiomyocytes à son niveau de base. La repolarisation dépend principalement de l'activité des canaux potassiques. Trois types de canaux potassiques, nommés selon leur fonction, sont impliqués (120):

- le canal potassique sortant transitoire, qui génère un efflux de K^+ (I_{TO}) permettant de débiter le processus de repolarisation

- le canal potassique rectificateur retardé, qui conduit 3 types de courants : le courant ultra-rapide (I_{Kur}), le courant rapide (I_{Kr}) et le courant lent (I_{Ks})
- le canal potassique entrant rectificateur, qui génère un influx de K^+ (I_{K1}).

Les sous-unités composant le canal responsable du courant I_{Kr} sont produites par le gène *hERG* (*human Ether-à-go-go Related Gene*). Son nom provient du fait que si ce gène est muté chez la drosophile, celle-ci agitera ses pattes lors d'une anesthésie à l'éther (121).

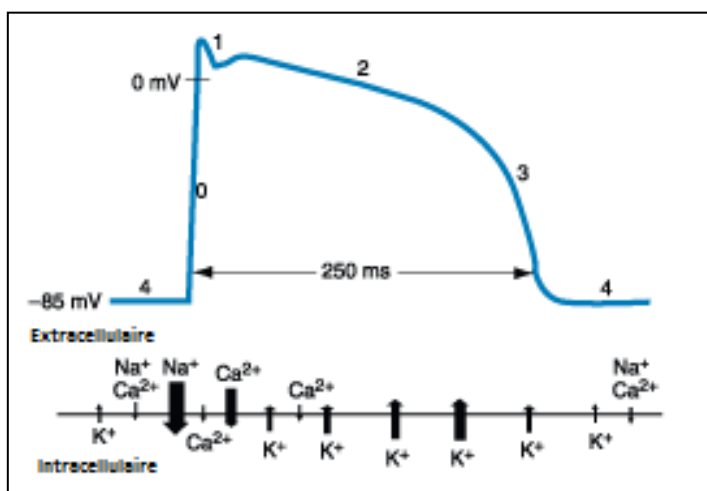


Figure 6. Les phases du potentiel d'action des cardiomyocytes. Ca^{2+} : calcium ; K^+ : potassium ; Na^+ : sodium ; ms (msec) : millisecondes ; mV : millivolts. Adapté de (119).

1.5.2 L'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est l'enregistrement graphique de l'activité électrique du cœur. Les courants électriques cardiaques sont captés par des électrodes placés à la surface du corps, au niveau des bras, des jambes et de la paroi thoracique. L'enregistrement se fait sur du papier spécialisé divisé en boîtes, chacune mesurant 1mm carré. En général, le papier avance à une vitesse de 25mm/sec et chaque boîte représente donc une durée de 0.04sec. Verticalement, l'ECG mesure l'amplitude ou le voltage des ondes et déflexions. Le voltage exact peut être mesuré puisque chaque signal de 1mV produit une déflexion de 10mm d'amplitude (117).

L'ECG comporte en général 12 dérivations (six frontales (DI, DII, DIII, aVR, aVL, et aVF) et six précordiales (V1 à V6)), standardisées par une convention internationale (122). Elles permettent d'avoir une idée tridimensionnelle de l'activité électrique du cœur. D'autres dérivations peuvent parfois être ajoutées (V7, V8, V9, V3R, V4R, VE) pour affiner le diagnostic topographique des anomalies cardiaques.

Le courant électrique dépolarisant est enregistré par l'ECG comme l'onde P (lorsque les oreillettes sont dépolarisées) et le complexe QRS (lorsque les ventricules sont dépolarisés). La repolarisation des oreillettes est en général obscurcie par les potentiels ventriculaires et n'est donc pas visible sur l'ECG. La repolarisation des ventricules est enregistrée sur l'ECG en segment ST, onde T et onde U.

1.5.3 L'Intervalle QT

L'intervalle QT représente l'intervalle entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T et est une mesure clinique de la durée de la dépolarisation et de la repolarisation des ventricules. La repolarisation représentant une portion plus large de cet intervalle, l'intervalle QT est en général reconnu comme une mesure de la repolarisation ventriculaire et la prolongation de cet intervalle, comme le reflet d'anomalies de la repolarisation.

L'intervalle QT se mesure du début du QRS à la fin de l'onde T. Cette mesure peut être effectuée à l'aide d'une règle à ECG. Les laboratoires spécialisés en lecture d'ECG numérisent d'abord les ECG pour ensuite y appliquer des outils de mesure informatisés. L'électrocardiographe fournit aussi la mesure automatisée du QT, mais cette méthode s'est démontrée imprécise et devrait donc toujours être complétée par une lecture manuelle (123).

Néanmoins, la mesure de l'intervalle QT peut être inexacte. La principale difficulté réside dans l'identification du point exact où la portion descendante de l'onde T rencontre la ligne isoélectrique. Par ailleurs, il est en général convenu que la valeur rapportée devrait correspondre à une valeur moyenne du QT dérivée d'au moins 3-5 battements cardiaque (124). Cependant, la durée de l'intervalle QT varie significativement entre les différentes dérivations et le choix des dérivations à utiliser pour mesurer le QT est controversé. En général, on recommande soit d'utiliser D2 (125), ou V2 ou V3 (126) ou V5 ou V6 (124).

La durée normale de l'intervalle QT dépend de la fréquence cardiaque. Si la fréquence cardiaque augmente, le QT raccourci. En raison de ceci, plusieurs

formules de correction ont été développées. La formule la plus utilisée est la correction de Bazett (127) :

$$QTc = QT/\sqrt{RR}$$

où le QTc correspond à l'intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque et le RR est l'intervalle entre deux complexes QRS subséquents. Si la fréquence cardiaque est particulièrement rapide ou lente, la formule de Bazett peut sur-corriger ou sous-corriger la durée du QT, respectivement. La formule de Fridericia ($QTc = QT/\sqrt{RR^{1/3}}$) possède les mêmes limitations à fréquence cardiaque lente, mais semble fournir un meilleur estimé lorsque la fréquence cardiaque est rapide (128). Les formules linéaires semblent offrir une correction plus uniforme à travers un large spectre de fréquence cardiaque (129). Dans des conditions de repos où la fréquence cardiaque est entre 60 et 90 battements par minute (bpm), les formules fournissent des résultats équivalents (124). La formule de Bazett est néanmoins la formule la plus utilisée dans la littérature médicale. Ainsi, la plupart des critères rapportés pour définir un intervalle QT normal dérivent de cette formule.

La valeur des bornes définissant un QTc de durée normale est sujet de controverses et de débats depuis des dizaines d'années. Les valeurs normales sont similaires chez les garçons et les filles jusqu'à tard dans l'adolescence (0.37 to 0.44sec). Chez les adultes, les femmes ont un QTc légèrement plus long que les hommes. Les valeurs normales citées dans la littérature pour les hommes ou les femmes sont en générales ≤ 440 à 460msec (130). Les lignes directrices Européennes les plus récentes à ce sujet, d'après l'opinion d'un groupe d'expert, catégorisent la prolongation du QTc en 3 groupes (tableau V).

Tableau V. Valeurs normales, limites et anormales de l'intervalle QTc, en msec. Référence (131).

	Hommes adultes	Femmes adultes
Normal	≤ 430	≤ 450
Limite	431-450	451-470
Prolongé	> 450	> 470

L'*American Heart Association* et l'*American College of Cardiology Foundation* ont récemment recommandé qu'un QTc supérieur au 99^e percentile (470msec pour les hommes et 480msec pour les femmes) soit considéré anormalement prolongé (132). Néanmoins, un nombre important d'articles de la littérature médicale ont utilisé la limite de 440msec, pour les hommes et les femmes.

1.5.4 Le syndrome du long QT

La durée de l'intervalle QT est fortement influencée par les courants ioniques à travers les membranes cellulaires des cardiomyocytes. La prolongation de l'intervalle QT peut résulter d'une anomalie congénitale affectant le fonction d'un ou de plusieurs de ces canaux, ou d'autres facteurs prolongeant la durée du potentiel d'action via un diminution des courants I_{Ks} , I_{Kr} , ou I_{K1} ou via une augmentation des courants ICa or INa (133).

Le syndrome du long QT (LQT) peut donc être congénital ou acquis. Malgré cette distinction, les 2 formes ont en commun la présence d'un intervalle QT prolongé à l'ECG et l'association avec une forme particulière d'arythmie appelée torsade de pointes. La torsade de pointes est une forme particulière de tachycardie

(fréquence cardiaque rapide) d'origine ventriculaire polymorphe. Le mot polymorphe signifie que les contractions ont une apparence variable dans la même dérivation. Le nom particulier de torsade de pointes tient au fait que la direction des complexes QRS semble tourner cycliquement, pointant vers le bas pour plusieurs battements, puis vers le haut. La torsade de pointes est un facteur de risque de mort subite (figure 7).

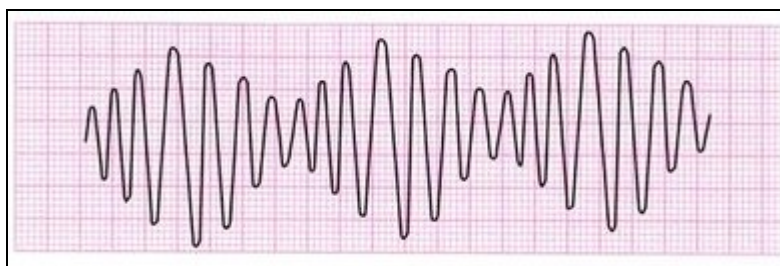


Figure 7. Représentation électrocardiographique d'une torsade de pointes. On note que la direction des complexes QRS semble tourner autour de l'axe isoélectrique. Adapté de (134).

L'explication pathophysiologique faisant le lien entre prolongation du QT et arythmie ventriculaire réside probablement dans le fait que plus la phase de repolarisation est longue, plus les canaux sodiques et calciques (normalement inactifs après la dépolarisation) ont l'opportunité de se réactiver et d'ainsi créer des oscillations du potentiel de membrane pouvant déclencher une arythmie maligne si elles atteignent un certain seuil (133).

Le syndrome du long QT (LQT) congénital est causé par des mutations génétiques touchant les canaux ioniques cardiaques. Des centaines de mutations ont été identifiées. Des génotypes distincts ont été désignés (LQT1 à LQT10) et d'autres types génétiques ont aussi été identifiés. Deux modes

d'hérédité ont été identifiés. Le mode autosomal récessive entraîne un syndrome rare (Jervell and Lange-Nielsen) accompagné de surdité et est causé par des mutations dans 2 gènes codant pour les canaux potassiques rectificateurs retardés conduisant le courant I_{Ks} . La forme autosomale dominante (Romano-Ward syndrome) est plus fréquente et est causée par des mutations pouvant toucher 10 gènes différents. Selon le gène impliqué, certaines arythmies cardiaques se déclencheront sous l'effet d'un stress physique ou émotionnel, d'autres se produiront au repos ou durant le sommeil. Les bêta-bloqueurs sont en général la pierre angulaire du traitement, mais certains patients réfractaires devront subir l'implantation d'un stimulateur cardiaque avec défibrillateur ou une dénervation sympathique peut être faite. La prévalence du long QT congénital est estimée à 1-2:10 000 (133).

Le syndrome du long QT peut aussi être acquis, le plus souvent secondaire à l'exposition à certains médicaments qui prolongent la durée du potentiel d'action ventriculaire. La prolongation du QT peut aussi être due à la présence d'une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique, à des troubles électrolytiques, ou à d'autres causes (tableau VI) La plupart des médicaments qui prolongent l'intervalle QT bloquent le courant I_{Kr} . Plusieurs bloquent aussi le courant I_{Ks} , et certains augmentent I_{Na} . La forme acquise de la maladie est beaucoup plus prévalente que la forme congénitale, et certaines prédispositions génétiques peuvent rendre un individu plus susceptible aux effets arythmiques d'un médicament ou d'une condition (133).

Tableau VI. Causes du syndrome du long QT acquis. Adapté de (135).

-
- **Métabolique**
 - Hypokalemie, hypomagnésémie, hypocalcémie
 - Jeûne, anorexie nerveuse
 - Hypothyroïdie
 - **Bradyarythmie**
 - Dysfonction du nœud sinusal, bloc AV du 2^e ou 3^e degré
 - **Médicaments**
 - Antiarythmiques
 - Quinidine, procainamide, N-acetylprocainamide, disopyramide, amiodarone, dronedarone, sotalol, dofetilide, ibutilide, azimilide, sematilide
 - Antibiotiques
 - Erythromycin, clarithromycin, telithromycin, azithromycin, pentamidine
 - Certaines fluoroquinolones (sparfloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), spiramycin, chloroquine, halofantrine, mefloquine
 - Anti-histaminiques
 - Terfenadine, astemizole
 - Anti-psychotiques
 - Thioridazine, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques, halopéridol et autres butyrophénones
 - Autres médicaments
 - Inhibiteurs spécifiques de la recaptation de la sérotonine, risperidone, méthadone, prénylamine, bepridil, mibefradil, diurétiques (en raison des changements électrolytiques), ketansérine, cisapride, domperidone, ranolazine, inhibiteurs des protéases, robucol, terodiline, papaverine, certaines herbes chinoises
 - **Autres facteurs**
 - Ischémie myocardique et infarctus, maladie intracrânienne, VIH, hypothermie, insecticides organophosphatés, cocaïne
 - **Anticorps anti-Ro/SSA ?**
-

AV : auriculo-ventriculaire ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Chapitre 2

ÉTAT DES CONNAISSANCES LIANT ANTI-RO/SSA ET QT

Bien que l'anomalie cardiaque la plus associée à l'anti-Ro/SSA soit le bloc AV, d'autres anomalies, dont la prolongation de l'intervalle QT, ont été rapportées chez les enfants nés de mères porteuses de cet anticorps (voir tableau IV précédent). Puisque certains travaux ont démontré que l'intervalle QT prolongé se normalisait de façon simultanée à la disparition des anti-Ro/SSA maternels, un effet arythmogénique direct de ces anticorps a été suggéré (136). Cependant, les données associant anti-Ro/SSA et prolongation du QT chez l'enfant demeurent controversées et d'autres études n'ont pas démontré cet effet (137,138).

Jusqu'à présent, les anticorps anti-Ro/SSA n'étaient pas considérés pathogéniques pour le cœur adulte. En effet, l'hypothèse pathophysiologique la plus commune veut que les anomalies électrocardiographiques causées par l'anti-Ro/SSA soient secondaires à leur interaction avec l'antigène Ro/SSA, celui-ci étant exposé dans le cœur lors de l'apoptose des cardiomyocytes. Alors que l'apoptose n'est que très rarement observée dans le cœur adulte (139, 140), il s'agit d'un phénomène central et nécessaire au développement du cœur fœtal (141). Néanmoins, des données récentes ont démontré que le cœur adulte pourrait aussi être influencé par la présence de l'anti-Ro/SSA. La prolongation de l'intervalle QTc semble en effet être l'anomalie la plus fréquente chez les adultes porteurs de cet anticorps et certaines données suggèrent aussi un risque augmenté d'arythmies ventriculaires (92). Les études sur ce sujet sont cependant conflictuelles. Dans 2 articles différents impliquant respectivement 57 et 46 patients atteints de différentes connectivites, Lazerrini et al. ont trouvé une prolongation significative de l'intervalle QT chez les adultes anti-Ro/SSA positifs comparativement au groupe contrôle (142, 143). À l'opposé, 2 autres études

incluant surtout des patients atteints de LED n'ont pas trouvé de différence (tableau VII) (144, 145). Pour expliquer ces résultats discordants, il fut proposé que les patients atteints de LED auraient une résistance particulière à l'effet électrophysiologique des anti-Ro/SSA. De plus, une étude récente n'a pas démontré d'association entre l'anti-Ro/SSA et la dispersion du QT, la variation du QT dans les différentes dérivations (146).

Tableau VII. Études d'association entre l'anti-Ro/SSA et l'intervalle QT chez l'adulte.

	Références	Caractéristiques	Groupe anti-Ro/SSA	Groupe contrôle	Valeur <i>p</i>
Études négatives	144	Nb de pts QTc moyen (ms) QT >440 (%)	49 411 -	62 403 -	0,063 - -
	145	Nb de pts QTc moyen (ms) QT >440 (%)	32 409 16	57 409 11	0,78 0,35
Études positives	142	Nb de pts QTc moyen (ms) QT >440 (%)	31 445 58	26 419 0	<0,001 - -
	143	Nb de pts QTc moyen (ms) QT >440 (%)	26 440,5 46	20 418,2 5	<0,001 <0,005

Nb de pts : Nombre de patients ; QT : intervalle QT ; QTc : intervalle QT corrigé ; *p* : test de signification statistique.

Les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer l'action des anti-Ro/SSA sur le cœur adulte sont certainement différents de ceux expliquant le bloc AV du nouveau-né. Ainsi, des données suggèrent que les anti-Ro/SSA

peuvent déclencher des troubles du rythme par une réaction croisée avec plusieurs canaux ioniques cardiaques, particulièrement les canaux calciques (de types L et T), mais aussi les canaux potassiques codés par le gène hERG, dont l'expression différente durant le cours de la vie peut expliquer les différences reliées à l'âge (92). Ainsi, des évidences récentes d'une étude japonaise suggèrent une activité inhibitrice directe et spécifique de ces anticorps sur la composante rapide du rectificateur retardé (courant I_{Kr}) résultant en une atteinte de la repolarisation ventriculaire. Nakamura et al. ont rapporté le cas d'une jeune femme avec une prolongation importante du QT (plus de 700 ms), des épisodes de torsades de pointes et des syncopes récurrentes. Après exclusion des causes connues de prolongation du QT (médicaments, troubles électrolytiques et hormonaux, maladie structurelle cardiaque et mutation des gènes responsables du syndrome congénital du long QT), les auteurs ont détecté de très hauts niveaux d'anti-Ro/SSA en l'absence de manifestations cliniques auto-immunes. Sur cette base, ils ont évalué la possibilité d'une réaction auto-immune contre les canaux potassiques codés par hERG afin d'expliquer le tableau du patient. Ils ont démontré que le sérum et les IgG de la patiente avaient la capacité de réduire significativement et spécifiquement le courant I_{Kr} . Les auteurs ont conclu qu'une réaction croisée inhibitrice de l'anti-Ro/SSA sur les canaux potassiques hERG est probablement impliquée dans la pathogénèse des troubles du rythme de cette patiente, suggérant ainsi une nouvelle forme de syndrome du long QT acquis d'origine auto-immune (147).

Chapitre 3

MÉTHODOLOGIE ET ARTICLE

3.1 Objectifs

3.1.1 Objectif principal

- Déterminer si la présence de l'anticorps anti-Ro/SSA est associée avec une augmentation du risque d'intervalle QTc prolongé dans une cohorte de patients atteints de LED.

3.1.2 Objectifs secondaires

- Estimer la prévalence d'anomalies électrocardiographiques chez les patients atteints de LED.
- Estimer l'association entre la présence d'une prolongation de l'intervalle QTc et d'autres facteurs de risque potentiels, tels que l'utilisation de médicaments, la sévérité de la maladie lupique (activité de la maladie, dommages secondaires à la maladie), les comorbidités ou la présence d'anomalies spécifiques de laboratoire.

3.2 Hypothèse

Nous avons émis l'hypothèse que les patients atteints de LED porteurs de l'anti-Ro/SSA ont un risque augmenté d'anomalies électrocardiographiques incluant la prolongation de l'intervalle QTc.

3.3 Population d'étude

La population d'étude est la cohorte de patients atteints de LED suivis à la clinique de lupus du Centre Universitaire de santé McGill. Cette cohorte est

formée par le recrutement de patients consécutifs âgés de 18 ans et plus ayant un diagnostic de LED selon les critères de l'ACR (tableau II). Des rencontres annuelles permettent de collecter des informations dans une base de données informatisées. Les participants inclus dans la présente étude ont eu une visite annuelle entre février 2002 et Mars 2005 pour la phase pilote, et entre avril 2005 et mai 2007 pour la 2^e étude.

3.3.1 Critères d'inclusion

Les patients répondant aux critères susmentionnés ont été inclus dans notre étude.

3.3.2 Critères d'exclusion

Les patients répondant aux critères suivants ont été exclus de notre étude :

- Impossibilité de lire la fin de l'onde T à l'ECG (par exemple, patients atteints de fibrillation auriculaire chronique ou autre arythmie empêchant la lecture de l'intervalle QT) ;
- Porteur de stimulateur cardiaque.

3.4 Devis de recherche

- Deux études observationnelles transversales, effectuées à 2 moments distincts sur des patients suivis prospectivement.
- Étude observationnelle longitudinale du sous-groupe de patients ayant participé aux 2 études transversales.

3.5 Source et collecte des données

Notre étude utilise les données colligées dans la banque de données de la clinique de lupus du Centre Universitaire de santé McGill à l'aide de formulaires

remplis annuellement par les patients d'une part, et par les médecins d'autre part. Des tests de laboratoire et un ECG sont aussi effectués annuellement. Cette banque de données inclut des patients avec des niveaux variés de sévérité de maladie et représente toute l'étendue possible des manifestations du LED.

Les données utilisées dans l'étude sont les suivantes :

- Données démographiques : date de naissance, sexe, date du diagnostic du LED;
- Score d'activité de la maladie (SLEDAI : *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity index*) (148);
- Score de dommage de la maladie (SLICC/ACR : *Systemic Lupus Erythematosus international Collaborative Clinics/American College of Rheumatology*) (149);
- Données biochimiques et sérologiques:
 - Potassium et magnésium;
 - *Extractable nuclear antigens* (ENA) : anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm, anti-RNP, mesurés par ELISA;
 - Anticardiolipines IgG et IgM, mesurés par ELISA;
 - Anticoagulant lupique (considéré positif si test de dépistage et de confirmation positifs);
- Médication
 - La prise et le dosage des médicaments suivants sont recueillis dans la base de données : corticostéroïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, hydroxychloroquine, chloroquine, methotrexate, mycophenolate mofetil, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, bêta-bloqueurs, bloqueurs des canaux calciques, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion

de l'angiotensine, bloqueurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, biphosphonates, calcium, vitamine D.

- Par ailleurs, une revue rétrospective des dossiers des patients a été effectuée de façon à recueillir des données sur la prise d'autres médicaments ayant le potentiel de modifier l'intervalle QTc (antiarythmique, antibiotiques, antipsychotiques, tricycliques, tétracycliques, inhibiteurs de la recaptation de la sérotonine, dompéridone, inhibiteur des protéases, méthadone et cocaïne).

- ECG de repos à 12 dérivations avec vitesse de papier à 25 mm/s et amplitude de 10 mm/mV. Les mesures automatisées des intervalles PR, QRS et QTc ont été utilisées. Une cardiologue, aveugle aux autres données, a révisé les ECG de façon à valider les intervalles mesurés et identifier d'autres anomalies. Pour les variables dichotomisées, la définition des intervalles prolongés est la suivante : PR supérieur à 200msec, QRS supérieur à 100msec, QTc supérieur ou égal à 440msec.

3.6 Analyses statistiques

Pour chacune des études transversales (étude pilote et 2^e étude), les statistiques descriptives ont été calculées et présentées dans des tableaux. Les mesures de tendance centrale utilisées sont la moyenne et la médiane (cette dernière ayant été privilégiée dans les cas de distribution asymétrique), associée à l'écart-type. Les écarts interquartiles et les proportions ont aussi été utilisés pour certaines variables. Aussi, des tables longitudinales deux par deux ont été calculées en utilisant les données des sujets ayant participé aux 2 études.

Les analyses bivariées appropriées ont ensuite été effectuées pour estimer l'effet de chaque variable indépendante (démographique, clinique ou de laboratoire) sur la variable dépendante d'intérêt, l'intervalle QTc, évalué à la fois de façon continue (longueur du QTc) et dichotomique (QTc prolongé ou non). L'effet de chaque variable indépendante sur les autres variables dépendantes (longueur de l'intervalle PR et QRS) a aussi été évalué.

Les rapports de cotes (Odds Ratio (OR)) ajustés ont été calculés afin d'estimer le risque d'avoir une prolongation de l'intervalle QTc chez les patients porteurs ou non de l'anti-Ro/SSA. Pour ce faire, des analyses de régression linéaire multiple (pour les variables dépendantes continues) et de régression logistique multiple (pour les variables dépendantes catégorielles) ont été effectuées. Les autres facteurs confondants potentiels tels que l'âge, le sexe, la durée de la maladie, la sévérité de la maladie (selon SLEDAI, SLICC), la présence d'anticorps associés au LED, et la prise de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc, ont été introduit dans les modèles multivariés. Des analyses multivariées ont aussi été effectuées pour les autres variables dépendantes (longueur de l'intervalle PR et QRS).

ARTICLE

Prolonged Corrected QT Interval in Anti-Ro/SSA Positive Adults with Systemic Lupus Erythematosus

Arthritis Care and Research 2011; 63(7):1031-7.

Contribution des auteurs

- Josiane Bourré-Tessier, MD FRCPC
 - Conception de l'étude, acquisition des données, analyse et interprétation des données et résultats, rédaction du manuscrit, révision du manuscrit.
- Ann E Clarke, MD MSc FRCPC
 - Directrice de recherche et supervision à la maîtrise, acquisition des données, révision du manuscrit.
- Thao Huynh, MD MSc FRCPC
 - Acquisition des données, révision du manuscrit.
- Sasha Bernatsky, MD PhD FRCPC
 - Acquisition des données, révision du manuscrit.
- Lawrence Joseph, PhD
 - Analyse et interprétation des données, révision du manuscrit.
- Patrick Belisle, MSc
 - Analyse et interprétation des données, révision du manuscrit.
- Christian A Pineau, MD FRCPC
 - Conception de l'étude, analyse et interprétation des données et résultats, révision du manuscrit.

Objectives: To examine whether anti-Ro/SSA antibodies are associated with an increased risk of corrected QT (QTc) prolongation, and to study the stability of this relationship over time.

Methods: Patients fulfilling ACR criteria for SLE were invited to undergo a 12-lead resting electrocardiogram (ECG) in the pilot phase of our project, performed between February 2002 and March 2005. The same study population was used to perform a second similar analysis with a larger sample between April 2005 and May 2007. Multivariate logistic regression models were fit to estimate the cross-sectional association between anti-Ro/SSA and other demographic and clinical variables on QTc prolongation. The other potentially associated factors examined included age, sex, disease duration, lupus activity (SLEDAI), damage (SLICC/ACR DI), potassium and magnesium levels, and medications with the potential to prolong the QTc interval.

Results: Cross-sectional analysis of the pilot data (n=150 patients) showed an association of prolonged QTc with the presence of anti-Ro/SSA (adjusted odds ratio, OR 12.6; 95% confidence interval, CI 2.3, 70.7). In the second larger study (n=278), the association was replicated, with a narrower CI (adjusted OR 5.1, 95% CI 1.5, 17.4). In the 118 patients with two ECG assessments, the results were consistent over time.

Conclusion: Anti-Ro/SSA was associated with QTc prolongation in both our pilot data and a larger SLE cohort sample. Patients positive for anti-Ro/SSA may benefit from ECG testing and appropriate counseling should be considered for those identified with QTc prolongation.

Significance and Innovation

Innovation

- Prolonged QTc is a risk factor for ventricular arrhythmias and sudden death; and SLE patients have a higher prevalence of prolonged QTc compared to controls. Although the pathogenic role of anti-Ro/SSA in neonatal lupus is well recognized, their effect on the adult heart is uncertain.
- SLE patients with positive anti-Ro/SSA antibodies have an increased risk of having QTc prolongation.

Significance

- Patients with anti-Ro/SSA antibodies may benefit from ECG testing and those identified with QTc prolongation should receive counseling, including education about drugs that may put them at risk for life-threatening arrhythmias.

Congenital heart block (CHB), the main feature of neonatal lupus, develops in about 2% of the newborns from anti-Ro/SSA positive mothers (1). However, CHB is not the only electrocardiographic (ECG) abnormality associated with the transplacental passage of anti-Ro/SSA antibodies. Sinus bradycardia (2,3) and prolonged corrected QT (QTc) interval have also been reported (4), although inconsistently (5,6). Until recently, anti-Ro/SSA antibodies were not considered pathogenic for the adult heart. At present, the literature is scant, and the effect of anti-Ro/SSA on the cardiac conduction system of adults with systemic lupus erythematosus (SLE) is far from clear.

In adults with various rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Sjögren' syndrome and SLE, the prevalence of prolonged QTc appears to be higher than controls (7-10). Since a prolonged QTc interval confers an increased risk of ventricular arrhythmias and sudden death (11,12), identification of correlates of this interval prolongation is of utmost importance. Because of their recognized arrhythmogenic effect on the fetal heart, anti-Ro/SSA antibodies remain of great interest. In particular, no study to date has assessed whether an apparent association of anti-Ro/SSA antibodies and QTc prolongation remains stable over time.

In order to fill existing knowledge gaps, we present data evaluating the potential association between the presence of anti-Ro/SSA and other clinical variables on QTc prolongation in SLE, as well as longitudinal data allowing us to evaluate the temporal stability of this association.

Materials and methods

Study population. The McGill University Health Center (MUHC) lupus cohort enrolls consecutive patients with American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE (13) at the time of their first clinic visit. Clinical, laboratory and ECG data are collected prospectively on an annual basis. Participants included in this study had annual research visits between February 2002 and March 2005 for the pilot phase, and between April 2005 and May 2007 for the second study.

Study variables. Clinical and laboratory variables studied as potential factors associated with QTc prolongation included age, sex, SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) (14) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index (DI) (15). At the time of the study visit, following an overnight fast, blood was drawn for analyses which included the following: potassium and magnesium levels (in the second study only), ENA profile (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm, anti-RNP) measured using a standardized enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA), anticardiolipin antibodies measured by ELISA, and lupus anticoagulant (LA; positive screening and confirmation to document the phospholipid dependence of the inhibitor). The commercial kit used to measure anti-Ro/SSA (INOVA diagnostics, San Diego, United States) allowed us to identify antibodies against Ro/SSA of 52 and 60 kd. We reviewed medication history with attention to those that may prolong QTc. Medications recorded in the database included antimalarials and beta-blockers. In addition, retrospective chart review of patients' medical records was performed to collect data on medications that are not recorded in the annual database and have the potential to modify QTc. The use of antiarrhythmics, antibiotics, antipsychotics, tricyclics and tetracyclics, selective serotonin reuptake inhibitors

(SSRI), domperidone, HIV protease inhibitors, methadone and cocaine were examined for the year preceding the ECGs.

Electrocardiography. Participants underwent a 12-lead resting ECG at 25 mm/s paper speed and 10 mm/mV amplitude. Measurement of the PR, QRS and QTc intervals were automated. A single cardiologist (T.H), blinded to the clinical and laboratory findings of the patients, reviewed the ECGs to validate the measured intervals and identify any other abnormalities. Prolonged electrocardiographic intervals were defined as following: PR longer than 200 ms, QRS longer than 100 ms and QTc as greater than or equal to 440 ms.

Statistical analyses. Cross-sectional models of prolonged QTc's on the presence of anti-Ro/SSA antibodies were fit at each of two distinct time points. Longitudinal two by two tables were calculated using data from subjects who participated in both studies. Descriptive statistics are presented using means, medians, standard deviations, interquartile ranges and proportions, as appropriate. We first estimated the effects of various demographic, clinical and laboratory factors on the prolongation of the QTc interval using univariate logistic regression analysis. We also performed multivariate logistic and linear models which included continuous variables for age, SLE disease duration, SLEDAI-2K, DI and potassium and magnesium levels, as well as dichotomous variables for sex, ENA, anticardiolipin antibodies, LA and drug exposure. We investigated confounding by comparing odds ratios (OR) for each main variable of interest as possible confounders exited or entered the model. Although a predetermined QTc greater than or equal to 440 ms was considered prolonged, we also tested different cut-offs as sensitivity analyses in the second, larger study. Analyses were performed using SAS software, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

The study was approved by the Institutional Ethics Board of the Montreal General Hospital and written consent was obtained according to the Declaration of Helsinki.

Results

Characteristics of the patients

One hundred fifty subjects had an ECG performed during the pilot phase, 278 during the second study, and 118 (of the original 150) had ECGs performed at both time points, allowing the comparison of various characteristics over time. Baseline characteristics of the patients are shown in table 1.

Pilot phase

Point prevalence of anti-Ro/SSA positivity was 38.0% (57 of 150) and QTc interval was prolonged in 7.3% (11 of 150) of the participants.

Second study

Anti-Ro/SSA antibodies were present in 41.0% (113 of 278) and QTc interval was prolonged in 6.5% (18 of 278) of the participants. Among the patients with prolonged QTc (greater or equal to 440 ms), 33% (6 patients) had a QTc greater or equal to 450 ms and 22% (4 patients) had a QTc greater or equal to 460 ms.

The prevalence of other ECG abnormalities was also evaluated. Eight patients (2.9%) had a prolonged PR interval, and 26 patients (9.4%) had a prolongation of

the QRS complex, from which 7 (2.5% of the entire cohort) had a prolongation over 120ms. Five subjects (1.8%) had complete right bundle branch block (RBBB), 5 (1.8%) had left anterior fascicular block (LAFB) and a single person had both RBBB and LAFB. No patients had left posterior fascicular block (LPFB) or left bifascicular block (LBFB). Among the 18 patients with increased QTc, two also had prolongation of the QRS complex over 120 ms.

Longitudinal analysis

One hundred eighteen subjects had two ECGs performed, making it possible to study the temporal relationship between anti-Ro/SSA antibodies and QTc. The mean time (SD) between the 2 ECGs was 505 (256) days, and the mean time between anti-Ro/SSA measurements was 512 (258) days. Most of the participants (92.4%) were women. At the time of the pilot study, the mean age was 45.4 (14.2) years and the mean lupus disease duration was 13.0 (10.8) years. Mean SLEDAI-2K was 3.3 (3.8) and the median DI score was 1.0 (interquartile range 0, 3).

Clinical and laboratory associations

Pilot phase

Within the pilot phase (n=150), only 34.8% (95% CI: 26.9, 43.4) of patients with a normal QTc were anti-Ro/SSA positive compared to 81.8% (48.2, 97.7) of patients with a prolonged QTc. A multivariate logistic regression of prolonged QTc on the presence of anti-Ro/SSA estimated an OR of 12.6 (2.3, 70.7), implying a risk more than ten-fold higher of having a prolonged QTc in the

presence of anti-Ro/SSA antibodies compared to when those antibodies are absent. Besides anti-Ro/SSA antibodies, DI was the only factor associated with a prolonged QTc in multivariate analysis, with an OR of 1.4 (1.1, 1.9).

Second study

Figure 1 shows the frequency distribution of QTc duration among anti-Ro/SSA positive and negative patients and table 2 shows the detailed comparison between SLE patients with normal and prolonged QTc interval for the second study. In this study (n=278), 38.8% (32.8, 45.0) of patients with a normal QTc compared to 72.2% (46.5, 90.3) of patients with a prolonged QTc were anti-Ro/SSA positive. Of these, the 253 patients (91%) with complete data were used for the multivariate analysis. The presence of anti-Ro/SSA antibodies was again associated with an increased risk for prolonged QTc, with an OR of 5.1 (1.5, 17.4). Although the sole presence of anti-Ro/SSA was enough to increase the risk of prolonged QTc, we also attempted to evaluate the effect of the anti-Ro/SSA concentration. In a multivariate model, each increase of 10 RU/mL of anti-Ro/SSA level leads to a mild increase in the risk of having prolonged QT (OR 1.07; 1.01, 1.15).

In univariate analysis of the second dataset, the use of beta-blockers was slightly lower in the group with prolonged QTc compared to the group with normal QTc (difference in proportion: -6.2% [-3.2, -9.1]). More patients used tricyclics or tetracyclics in the group with prolonged QTc interval (difference in proportion: 13.3% [-7.1, 33.9]). The majority of patients were treated with antimalarials (73.7% with hydroxychloroquine, 0.7% with chloroquine), but a slight difference in the proportion of subjects using these medications in both groups was seen

(difference in proportion: 15.4% [0.0, 30.9]). With a mean age (SD) of 50.1 (14.0) years in the group with prolonged QTc compared to 44.4 (14.8) years in the group with normal QTc, we could not rule out an increased age in the group with prolonged QTc compared to the group with normal QTc (difference in mean: 5.7 years [-1.45, 12.8]). However, in multivariate analysis, no statistically significant associations between QTc duration and beta-blockers, tricyclics/tetracyclics, antimalarials or age could be demonstrated. We did not find an association between QTc duration and concomitant treatment with other medications that can prolong QTc.

The impact of potassium and magnesium levels on QTc duration was evaluated. Only 7 patients (2.6%) had a potassium level ≤ 3.4 mmol/L and 39 patients (16.7% of 234 available) had low magnesium level (≤ 0.74 mmol/L). Although we did not see an association with QTc prolongation for these variables, it may be due to the small numbers. In addition, we did not find an association between the presence of autoantibodies other than anti-Ro/SSA (i.e. anti-La/SSB, anti-Sm, anti-RNP, and aPL) and QTc prolongation. In particular, the presence of anti-La/SSB did not modify the effect of anti-Ro/SSA over QTc duration.

In addition to QTc prolongation, we investigated for the presence of other ECG abnormalities and of clinical correlates. Age was associated with a mildly increased risk of various ECG abnormalities, including prolonged PR interval (OR 1.07; 1.02, 1.12), RBBB (OR 1.11; 1.03, 1.20), and LAFB (OR 1.11; 1.03, 1.21). Male sex was also associated with an increased risk of prolonged PR, albeit with a large confidence interval (OR 6.7; 1.4, 31.0). The presence of anti-Ro/SSA antibodies was not associated with any of these other electrocardiographic abnormalities.

Sensitivity analyses using different cut-offs for QTc duration. As a sensitivity analysis, multivariate logistic regression models were fit using different cut-offs for abnormal QTc duration (440 ms, 450 ms and 460 ms). The association between anti-Ro/SSA and QTc duration was observed at 440 ms (OR 5.1; 1.5, 17.4) and 450 ms (OR 9.6; 1.1, 86.2). However, the small number of patients having QTc duration equal to or over 450 ms precludes any definitive conclusion in this sub-population.

Longitudinal observation

Between the two study points, 83.9% (99 of 118) did not have any change in their anti-Ro/SSA status while 7.6% of patients (9 patients) changed from anti-Ro/SSA positive to negative, and 8.5% (10 patients) changed from negative to positive. Concerning the QTc status, 88.1% (104 of 118) had no change in their status while 6.8% (8 patients) went from a prolonged QTc (≥ 440 ms) to a normal QTc (< 440 ms) and 5.1% (6 patients) went the opposite way. Among subjects that changed their QTc status, the mean interval duration change (SD) was 28.9 ms (25.3). The relationship between changes in anti-Ro/SSA and QTc status is shown in table 3. For the majority of subjects (75.4%; 89 patients), the anti-Ro/SSA status (either negative or positive) and the QTc status (either normal or prolonged) remained unchanged over the observation interval. For 1.7% (2 patients), both QTc duration and anti-Ro/SSA changed from abnormal to normal and for 0.9% (1 patient), both changed from normal to abnormal. 21.2% (25 patients) changed either QTc duration or antibody status, and only 0.9% (1 patient) had anti-Ro/SSA which became abnormal and a QTc which became normal.

Discussion

Our research, which is the largest to date evaluating the relationship between anti-Ro/SSA antibodies and QTc prolongation in SLE patients, shows in two separate studies that SLE patients with positive anti-Ro/SSA antibodies have an increased risk of having QTc prolongation, with OR varying from 5.1 to 12.6. QTc prolongation is a powerful independent risk factor for the development of complex ventricular arrhythmias, syncope and sudden death (11,12). In patients with connective tissue diseases (CTD), there is a high prevalence of prolonged QTc interval (10) and the incidence of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death is higher than in the general population (16).

Although the increase in risk is associated with the sole presence of anti-Ro/SSA, we also demonstrated a mild effect of the anti-Ro/SSA concentration. This is an interesting finding, in particular since a recent study showed that maternal anti-Ro/SSA level correlates with the risk of fetal cardiac complications (17). Moreover, we demonstrate that the correlation between anti-Ro/SSA and QTc is generally stable over time, at least over the interval of our study (a mean period of 505 days). Among patients in whom the anti-Ro/SSA and/or QTc interval status fluctuates, only one had variations in opposite directions (anti-Ro/SSA became abnormal and QTc became normal). These findings reinforce the possible causative association between anti-Ro/SSA antibodies and QTc interval prolongation.

Neonatal lupus was first described in 1954 (18). Although the pathogenic role of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies in this condition is now universally accepted, the exact mechanisms of injury have not yet been completely clarified.

In vivo and in vitro evidence supports a pathologic cascade involving cardiomyocyte apoptosis, binding of maternal antibodies, inflammation, and subsequent replacement of inflamed tissue with fibrosis, leading to irreversible heart block, myocardial dysfunction and/or endocardial fibroelastosis (19-22). Inhibition of L-type and T-type calcium channels seems also to play an important role (23).

Congenital heart block is usually irreversible, but reversible arrhythmogenic effects of the anti-Ro/SSA antibodies on ventricular repolarization have also been demonstrated (4). However, data suggesting an effect of anti-Ro/SSA on QTc duration in infants are conflicting, and subsequent studies did not find an independent effect of these antibodies in this population (5,6).

The spectrum of cardiac arrhythmias associated with anti-Ro/SSA antibodies in adults has been reviewed recently (24). Previous studies that examined potential determinants of QTc prolongation in adults with CTD yield conflicting results. In two different articles involving respectively 57 and 46 patients with various types of CTD, Lazzarini and co-authors showed statistically significant prolongation of the QTc interval in anti-Ro/SSA positive adults compared to anti-Ro negative adults with a CTD (25,26). Conversely, two other studies of CTD patients (mostly SLE) did not demonstrate differences in QTc interval duration between anti-Ro/SSA positive and negative patients (27,28), but this may have been due to small sample size, patient selection, or other factors. It has been proposed that SLE patients, who represented between 70 and 85% of the subjects in the negative studies, may have a peculiar resistance to the hypothesized electrophysiologic effects of anti-Ro/SSA antibodies (29). In addition, a recent article failed to show a correlation between QT dispersion (variation of QT in the

different ECG leads) and the presence of these antibodies in SLE (30). However, this was again a small sample (n=83). In fact, our study is the first assessment of QTc prolongation in a large unselected sample of SLE patients. Our results, though not conclusive, suggest that anti-Ro/SSA antibodies may have electrophysiologic effects on the adult heart, independent of the CTD subtype.

The pathophysiology underlying QTc prolongation seems to be different from the one involved in neonatal cardiac block and evidence suggests an inhibitory activity of these autoantibodies on the potassium currents, resulting in an impairment of the ventricular repolarization (31,32). Indeed, potassium channels conducting the delayed rectifier potassium currents, namely KCNH2 channels, have been shown to be significantly impaired by both serum and IgG from a female with an acquired long QT syndrome with no known cause of QTc prolongation except for positive anti-Ro/SSA antibodies (31). This work suggests that cross-reaction of anti-Ro/SSA with the KCNH2 channels may be involved in the pathogenesis of prolonged QTc.

Cumulative damage as measured by the DI was the only other factor associated with QTc prolongation in our multivariate analyses. It is recognized that cardiovascular damage leads to a greater probability of having QTc prolongation. However, there were only 4 patients in our study with cardiovascular damage as measured by the DI; most of the patients had other types of organ damage. It thus seems the DI may capture some other clinical information that is relevant to the QTc prolongation seen in SLE. One hypothesis may relate to the fact that some of the organ damage items, such as strokes and renal damage, may be associated with arterial hypertension. Hypertension has itself been associated with prolonged QTc (33,34). Although this may be an explanation for the

association seen between DI and QTc, the effect of anti-Ro/SSA on QTc is unlikely to be confounded by this variable (since there is no evidence that these antibodies correlate with hypertension).

The fact that we did not observe an association between antimalarials and QTc prolongation is in accordance with other studies (25). We could not examine the specific effect of chloroquine due to the small number of patients on this medication (only 2 in the second study). Beta-blockers are known to have an effect on ventricular repolarization, generally decreasing QTc duration (35). A tendency for a higher use of beta-blockers was noticed in the group with normal QTc compared to the group with increased duration of this interval, although we could not demonstrate an independent effect in multivariate analysis. None of the other drugs with the potential to affect ventricular repolarization were demonstrated to modify the effect of anti-Ro/SSA on QTc duration in our analysis. However, the small number of patients taking these various medications limits our conclusion regarding potential associations of these drugs with QTc prolongation.

A previous study showed a higher prevalence of conduction defects such as atrioventricular blocks and bundle branch blocks in anti-Ro/SSA positive SLE patients compared to those who were negative (36). Although the total prevalence of these conduction abnormalities was similar in our study, these conduction defects were uniformly distributed among anti-Ro/SSA positive and negative patients.

Potential limitations of the present study include the use of resting 12-lead ECG's rather than 24-hour electrocardiographic monitoring (Holter), which can measure

diurnal variations of electrocardiographic intervals. However, it has been previously shown that QTc prolongation, when present, persists for most of the 24-hour observation period (25). Also, although we used automated ECG measurements, which may be less accurate (37), it offers the advantage of reflecting real-practice. The cut-off at which QTc duration should be considered abnormal has also been a matter of debate for many years (38, 39). The American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation recently recommended that a QTc over the 99th percentile (470 ms for males and 480 ms for females) should be considered abnormally prolonged (38). While lower limits increase the false-positive rate, higher limits increase the risk of failing to detect a signal of concern. Therefore, we decided to use a conservative cut-off of 440 ms to define abnormal QTc. We also performed sensitivity analyses at different cut-offs, but the small number of patients with very high QTc duration limited our conclusions. Also, although many studies suggest that the risk of CHB is higher in babies from mother in whom the anti-Ro/SSA activity is targeted to the 52-kd rather than to the 60-kd component of the antigen (40,41), there is no evidence at this time indicating which anti-Ro/SSA subsets are involved in QTc prolongation. The commercial kit used in our study to measure anti-Ro/SSA allowed us to identify antibodies against Ro/SSA of 52 and 60-kd in an undifferentiated manner, but distinction of different subtypes could have been of pathophysiologic interest.

In conclusion, our study confirms that anti-Ro/SSA may affect cardiac repolarization in adult SLE subjects. Until recently, it was supposed that conduction disturbances were due to a peculiar vulnerability of the fetal heart, and anti-Ro/SSA antibodies were not considered pathogenic for the adult heart. By showing a clear and strong correlation between these autoantibodies and QTc

prolongation, our study increases the body of evidence suggesting that the epitope for anti-Ro/SSA may become accessible under specific conditions throughout life. However, correlation does not imply causation and pathophysiologic mechanisms underlying this association need to be elucidated. It is indeed possible that unknown factors that have not been taken into account in our study are closely related to the presence of anti-Ro/SSA and are therefore responsible for the association seen. The finding of this association is potentially clinically significant since it may assist the clinician in identifying patients at a potentially higher risk of severe arrhythmias. Patients with anti-Ro/SSA antibodies may benefit from ECG testing and those identified with QTc prolongation should receive counseling, including education about drugs that may put them at risk for life-threatening arrhythmias (42). Larger prospective studies of patients with SLE or other CTD's are needed to determine whether patients positive for anti-Ro/SSA antibodies are at increased risk of significant ventricular arrhythmias and/or sudden cardiac death.

References

1. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832-5.
2. Mazel JA, El Sherif N, Buyon JP, Boutjdir M. Electrocardiographic abnormalities in a murine model injected with IgG from mothers of children with congenital heart block. *Circulation* 1999;99:1914-8.
3. Brucato A, Cimaz R, Catelli L, Meroni P. Anti-Ro-associated sinus bradycardia in newborns. *Circulation* 2000;102:E88-9.
4. Cimaz R, Meroni PL, Brucato A, Fesstova V, Panzeri P, Golene K, et al. Concomitant disappearance of electrocardiographic abnormalities and of acquired autoantibodies during the first year of life in infants who had QT interval prolongation and anti-SSA/Ro positivity without congenital heart block at birth. *Arthritis Rheum*. 2003;48:266–8.
5. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Huong DL, Denjoy I, Vauthier D, et al. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3187-94.

6. Gerosa M, Cimaz R, Stramba-Badiale M, Goulene K, Meregalli E, Trespidi L, et al. Electrocardiographic abnormalities in infants born from mothers with autoimmune diseases--a multicentre prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1285-9.
7. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Aytemir K, Kabakci G, Ovunc K, et al. QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2000;39:875-9.
8. Pirildar T, Sekuri C, Utük O, Tezcan UK. QT dispersion in rheumatoid arthritis patients with and without Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2003;22:225-8.
9. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoğlu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:22-6.
10. Cardoso CR, Sales MA, Papi JA, Salles GF. QT-interval parameters are increased in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2005;14:846-52.
11. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol.* 1993;72:23B-25B .
12. Surawicz B. The Qt interval and cardiac arrhythmias. *Ann Rev Med,* 1987;38:81-90.

13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, and al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-77.
14. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz M, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI: A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35:630-40.
15. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, and al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:809-13.
16. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* 1995;22:1259-64.
17. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2778-84.
18. McCuiston CH, Shoch EP. Possible discoid lupus erythematosus in newborn infants. *Arch Dermatol.* 1954;70:782-5.
19. Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, O'Mahony M, Nimmerjahn F, Gordon TP, et al. Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -

SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest.* 2006;116:2413-22.

20. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1360-6.

21. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH, et al. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002;105:843-8.

22. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:299-313.

23. Xiao G, Hu K, Boutjdir M. Direct Inhibition of Expressed Cardiac L- and T-Type Calcium Channels by IgG From Mothers Whose Children Have Congenital Heart Block *Circulation* 2001;103:1599-1604.

24. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Anti-Ro/SSA Antibodies and Cardiac Arrhythmias in the Adult: Facts and Hypothesis. *Scand J Immunol.* 2010;72:213-22.

25. Lazzerini PE, Acampa M, Guideri F, Capecchi L, Campanella V, Morozzi G, et al. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1248-52.

26. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M, et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *American Journal of Cardiology* 2007;04:1029-34.
27. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA, Hughes GR. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol.* 2001;28:366-9.
28. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, Ghillani P, Lechat P. Corrected Qt interval in anti-SSA-positive adults with connective tissue disease: comment on the article by Lazzerini et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:676-7.
29. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, Selvi E, Guideri F, Bisogno S, and al. Arrhythmogenic effects of anti-Ro/SSA antibodies on the adult heart: more than expected? *Autoimmun Rev.* 2009;9:40-4.
30. Yavuz B, Atalar E, Karadag O, Tulumen E, Ozer N, Akdogan A et al. Qt dispersion increases in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007;26:376-9.
31. Nakamura K, Katayama Y, Kusano KF, Haraoka K, Tani Y, Nagase S, et al. Anti-KCNH2 antibody-induced long QT syndrome: novel acquired form of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1808-9.

32. Ravens U, Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Eurospace* 2008;10:1133-7.
33. Festa A, D'Agostino R, Rautahariu P, Mykkanen L, Haffner SM. Relation of systemic blood pressure, left ventricular mass, insulin sensitivity, and coronary artery disease to QT interval duration in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Am J Cardiol* 2000;86:1117-22.
34. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ, Valdez R, Croft JB. Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Survey. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8:227-33.
35. Pala AM, Ricciardelli D, Sanna A, Vinattieri MA. The effect of beta blockers on the QT interval: the possible role of mechanisms other than beta block. *Minerva Med*. 1989;80:1283-7.
36. Logar D, Kveder T, Rozman B and Dobovisek J. Possible association between anti-Ro and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:627-9.
37. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *JCardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:333-6.
38. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br. J. Sports Med*. 2009;43:657-62.

39. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J AM Coll Cardiol.* 2010; 55:934-47.

40. Salomonsson S, Domer T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1233-41.

41. Sonesson S, Salomonsson S, Jacobsson L, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of First-Degree Heart Block Occur in One-Third of Fetuses of Pregnant Women With Anti-SSA/Ro 52-kd Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1253-61.

42. Curtis LE, Ostbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, and al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med* 2003;114:135-42.

Table 1. Characteristics of the patients for studies 1 and 2

Variables	Study 1	Study 2
	n = 150	n = 278
Age (years(sd))	44.0 (14.2)	44.8 (14.8)
Female Sex (%)	91.3	91.1
Disease duration (years (sd))	12.7 (10.7)	12.9 (11.0)
SLEDAI-2K (mean (sd))	3.5 (3.8)	3.9 (4.2)
SLICC/ACR DI (median (interquartile range))	1.0 (0-3)	1.0 (0-3)
Anti-Ro/SSA antibodies (%)	38.0	41.0
<i>Medications (% current use)</i>		
Antimalarials	73.7	74.5
SSRI	8.5	7.4
Tri/Tetracyclics	6.2	7.4
Beta-blockers	4.6	5.8
Domperidone	0.8	1.2
Antibiotics	1.5	0.4
Methadone	0.8	0.4
Antiarrhythmics	0.0	0.4
Low potassium level (%)	-	2.6
Low magnesium level (%)	-	16.7
QTc mean (msec (sd))	406.1 (22.4)	404.4 (23.4)
QTc \geq 440ms (%)	7.3	6.5

SLEDAI-2K : SLE Disease Activity Index (year 2000 version, SLEDAI-2K); *SLICC/ACR DI* : Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index; *SSRI* : selective serotonin reuptake inhibitors; *QTc* : corrected QT interval; low potassium level is defined as \leq 3.4 mmol/L and low magnesium level as \leq 0.74 mmol/L. No patients were using antipsychotics, HIV protease inhibitors or cocaine.

Table 2. Comparison between SLE patients with and without prolonged QTc in study 2

Variables	QTc	
	≥ 440ms	< 440ms
	n = 18	n = 260
Age at baseline (mean years(sd))	50.1 (14.0)	44.4 (14.8)
Female sex (%)	100.0	90.1
Disease duration (mean years(sd))	13.3 (11.1)	12.9 (11.0)
SLEDAI-2K (mean(sd))	3.9 (4.7)	3.8 (4.1)
SLICC/ACR DI (median(interquartile range))	2.5 (1-5)	1 (0-3)
Anti-Ro/SSA antibodies (%)	72.2	38.8
<i>Medications (% current use)</i>		
Antimalarials	88.9	73.5
Beta-blockers	0.0	6.2
Antibiotics	0.0	0.4
Tri/Tetracyclics	20.0	7.0
SSRIs	6.7	7.5
Domperidone	0.0	1.2
Antiarrhythmics	0.0	0.4
Methadone	0.0	0.4
QTc (mean msec(sd))	451.7 (12.5)	401.0 (20.2)

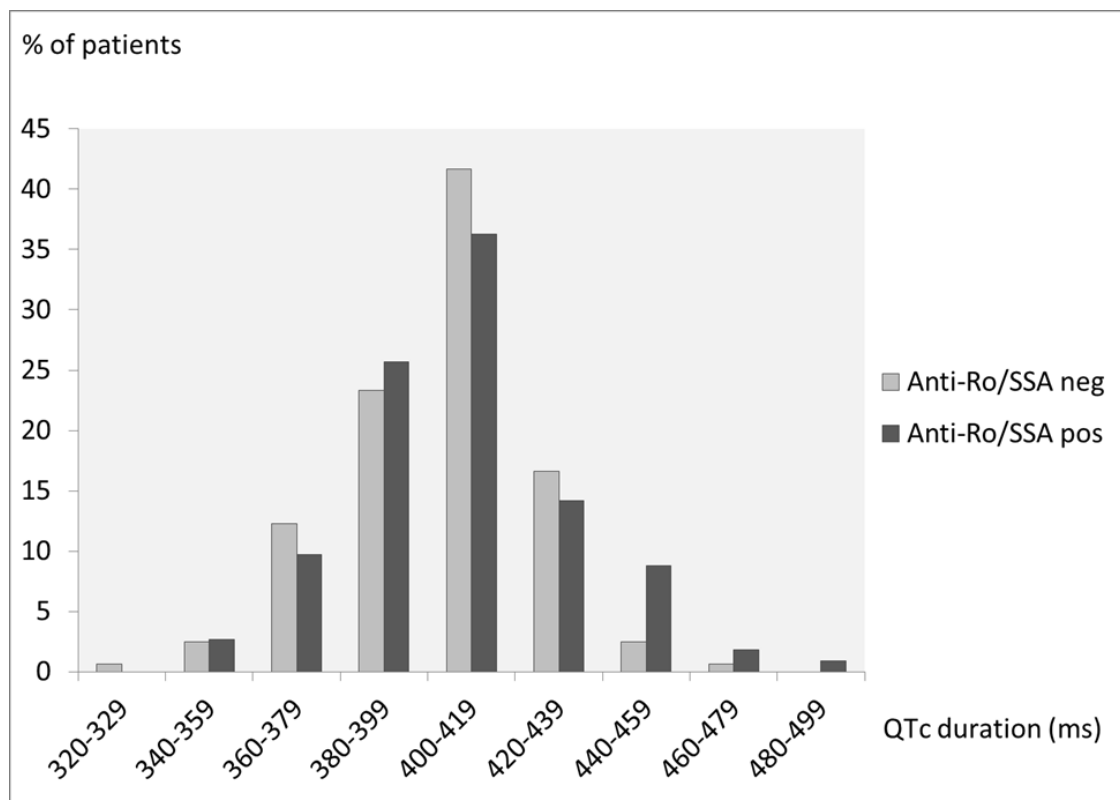
SLEDAI-2K : SLE Disease Activity Index (year 2000 version, SLEDAI-2K); *SLICC/ACR DI* : Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index; *QTc* : corrected QT interval; *SSRI* : selective serotonin reuptake inhibitors. No patients were using antipsychotics, HIV protease inhibitors or cocaine.

Table 3. Relationship between change in anti-Ro/SSA and QTc status for the longitudinal study

Changes in anti-Ro/SSA and QTc	Patients with 2 ECGs n = 118 (n (%))
<i>Stability (n (%))</i>	89 (75.4)
<i>Same direction (n (%))</i>	3 (2.5)
Anti-Ro/SSA and QTc became abnormal	1 (0.9)
Anti-Ro/SSA and QTC became normal	2 (1.7)
<i>Opposite direction (n (%))</i>	1 (0.9)
Anti-Ro/SSA became abnormal, QTc became normal	1 (0.9)
Anti-Ro/SSA became normal, QTc became abnormal	0 (0.0)
<i>Others (n (%))</i>	25 (21.2)
Anti-Ro/SSA stable, QTc became abnormal	5 (4.2)
Anti-Ro/SSA stable, QTc became normal	5 (4.2)
Anti-Ro/SSA became abnormal, QTc stable	8 (6.8)
Anti-Ro/SSA became normal, QTc stable	7 (5.9)

QTc : corrected QT interval.

Figure 1. Frequency distribution of QTc duration among anti-Ro/SSA negative and anti-Ro/SSA positive patients (n=278)



Neg : negative; *Pos* : positive; *QTc* : corrected QT interval.

Chapitre 4

DISCUSSION

Chez les patients atteints de connectivites, la prévalence d'intervalle QTc prolongé et l'incidence d'arythmie maligne et de mort subite semble plus élevée que dans la population générale (150, 151). L'objectif de cette étude était d'évaluer les facteurs permettant d'expliquer ce risque augmenté chez les patients atteints de LED. En raison de l'effet bien connu des anti-Ro/SSA sur le cœur fœtal et de la présence de cet anticorps chez une proportion substantielle des patients atteints de LED, l'anti-Ro/SSA demeurait une hypothèse de choix pour expliquer ce phénomène. Nous avons démontré par 2 études transversales que les patients porteurs de l'anti-Ro/SSA ont un risque augmenté de prolongation de l'intervalle QTc. De plus, cette corrélation semble rester stable à travers le temps. Les résultats de l'étude ont été commentés dans l'article, mais certaines forces et faiblesses méritent d'être détaillées ici.

Le LED est une maladie rare et l'utilisation d'un grand registre de patients lupiques (278 patients dans la 2^e étude) est une force indéniable de cette étude. La richesse des informations cliniques et para-cliniques mesurées sur une base annuelle dès le début de la maladie, permet une évaluation détaillée de l'influence d'autres facteurs de risque et de facteurs pouvant confondre l'association. Par ailleurs, bien que les outils utilisés pour détecter l'anti-Ro/SSA et le QTc prolongé ne soient pas parfaits, ils demeurent des outils très appropriés. Le test ELISA utilisé pour mesurer l'anti-Ro/SSA a une sensibilité de 100% et une spécificité de 98.0% (152). La lecture des ECGs, à la fois automatisée et manuelle, permet de confirmer les anomalies électrocardiographiques et d'éviter les erreurs de lecture par l'une ou l'autre de ces méthodes individuelles. Bien que le seuil de 440msec soit controversé, nous avons aussi effectué des études de sensibilité pour différente valeur de QTc.

Comme c'est le cas pour la majorité des études de nature observationnelle, notre étude comporte certaines faiblesses. L'une des limites principales de notre étude réside dans le fait que l'anti-Ro/SSA et le QTc sont évalués de façon transversale, ce qui rend impossible d'établir avec certitude la chronologie entre l'apparition de l'anti-Ro/SSA et la survenue de la prolongation du QTc. L'association retrouvée ici ne peut donc pas être synonyme de lien causal.

Un article récent a démontré une relation linéaire entre le taux d'anti-Ro/SSA de 52 kDa et la durée de l'intervalle QTc (153). Bien que nous ayons démontré que la concentration de l'anti-Ro/SSA influence le risque d'avoir un intervalle QTc prolongé (rapport de cotes de 1.07 (1.01, 1.15) pour chaque augmentation de 10 RU/mL), aucune relation linéaire significative n'a pu être démontrée. Le fait que les anti-Ro/SSA de 52 et de 60 kDa n'ont pas été étudiés de façon distinctive dans notre étude a possiblement brouillé l'observation d'une potentielle relation linéaire.

Un autre point à discuter consiste en l'utilisation de la prolongation de l'intervalle QTc comme marqueur («proxy») d'événement indésirable. Bien que cette mesure soit fréquemment utilisée pour prédire le potentiel d'arythmogénicité (dans les études sur les médicaments par exemple), il aurait certainement été préférable d'opter pour le vrai taux d'arythmie ou de mort subite d'origine cardiaque. Cependant, en raison de la grande rareté de ces événements, une taille d'échantillon immense aurait été nécessaire, impossible à obtenir pour une pathologie rare comme le LED. Ainsi, dans un article étudiant les membres de la famille de patients avec syndrome du long QT, le taux de syncope ou de mort

subite était de 0.7% par année chez les gens avec QTc > 440 msec, alors que le taux de syncope était de 0.2% par année et qu'aucune mort subite n'avait été rapportée chez les gens avec un intervalle QTc normal (154). Si nous avons voulu utiliser la survenue de syncope ou de mort subite à un an comme issu principale de notre étude, le calcul de la taille de l'échantillon à l'aide des taux sus-mentionnés mène à un nombre supérieur à 2800 patients pour un seuil alpha à 0.05 et une puissance de 0.80 (155).

En ce qui concerne les autres variables étudiées, il faut reconnaître que plusieurs renseignements sont obtenus par les questionnaires aux patients, ce qui peut entraîner un biais d'information de type biais de rappel pour certaines variables. De la même façon, une non-observance médicamenteuse pourrait ne pas être rapportée par les patients.

Il est aussi possible que certains facteurs de risque inconnus de prolongation de l'intervalle QTc et par le fait même, certains facteurs potentiellement confondants, n'aient pas été évalués dans notre étude. Nous avons cependant fait l'effort d'inclure tous les facteurs connus pouvant potentiellement confondre cette association. Par ailleurs, la validité externe de l'étude est limitée à une population similaire à celle de notre étude. Les résultats ne doivent donc pas être généralisés à des patients non-lupiques.

Chapitre 5

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

En résumé, nous avons démontré que les patients atteints de LED et porteurs de l'anti-Ro/SSA ont un risque augmenté de prolongation de l'intervalle QTc, un facteur de risque d'arythmie cardiaque et de mort subite. Bien que l'explication pathophysiologique ne soit pas encore élucidée, il est probable que l'anti-Ro/SSA inhibe les canaux potassiques hERG chez l'adulte. Par ailleurs, la composante rapide (I_{Kr}) du courant potassique rectificateur retardé est le courant bloqué par la grande majorité des médicaments connus pour prolonger le QTc. Il semble donc probable que les patients porteurs de l'anti-Ro/SSA soient particulièrement susceptibles aux effets arythmogènes combinés, et éviter ces médicaments chez les patients porteurs de l'anti-Ro/SSA est certainement une importante précaution à prendre.

Les résultats de notre étude suscitent de nombreux questionnements :

- Nos résultats, ainsi que ceux d'autres études, suggèrent une réaction croisée entre l'antigène Ro/SSA et les canaux potassique hERG. Y a-t-il une séquence d'acides aminés similaire expliquant une réaction croisée entre ces deux protéines?
- Est-ce que l'association entre anti-Ro/SSA et QTc prolongé est présente avec les 2 sous-types d'anti-Ro/SSA (52 et 60 kDa)?
- Ce ne sont pas tous les patients porteurs de l'anti-Ro/SSA qui ont une prolongation de l'intervalle QTc. Existe-t' il un co-facteur expliquant ce phénomène?
- L'effet de l'anti-Ro/SSA sur le QTc est-il le même dans les autres maladies où l'anti-Ro/SSA est présent (telles que la sclérodémie, le

Sjögren) ou encore chez les gens de la population générale porteurs de l'anti-Ro/SSA?

- L'anti-Ro/SSA pourrait-il expliqué les cas d'arythmies et de morts subites idiopathiques dans la population générale?
- Est-ce que le retrait hypothétique des anti-Ro/SSA, par exemple par plasmaphérèse ou par utilisation de médicaments tels que le rituximab, permettrait de renverser la prolongation de l'intervalle QTc?

Les maladies auto-immunes comme le LED demeurent à ce jour un mystère sur plusieurs aspects, mais représentent surtout un grand défi. Notre étude s'inscrit dans le cadre de l'avancement de l'état des connaissances sur ces maladies et ouvre certainement la porte à d'autres études épidémiologiques, cliniques et fondamentales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Introduction to the Immune system. *In: Cellular and molecular immunology*, edited by Saunders. Philadelphia: 2007, p.3-47.
2. Harris ED, Budd RC, Firestein G, et al. Cells involved in autoimmune diseases and inflammation. *In: Kelley's textbook of Rheumatology*, edited by Elsevier. Philadelphia: 2005, p.101-251.
3. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. The principles of adaptive immunity. *In: Rheumatology*, edited by Elsevier. Philadelphia: 2008, p.133-50.
4. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006;24:677-88.
5. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98.
6. Yan B, Ye S, Chen G, et al. Dysfunctional CD4+,CD25+ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells. *Arthritis Rheum*. 2008;58:801-12.
7. Rahman A, Isenberg DA. Mechanisms of Disease: Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-39.
8. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2003;2:119-125.
9. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000816.htm>. 5 Janvier 2011.
10. Selgrade MK, Cooper GS, Germolec DR, et al. Linking environmental agents and autoimmune disease: an agenda for future research. *Environ Health Perspect*. 1999;107:811-3.
11. Deshmukh US, Bagavant H, Lewis J, et al. Epitope spreading within lupus-associated ribonucleoprotein antigens. *Clin Immunol*. 2005;117:112-20.
12. Wallace DJ, Hannahs B. Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. *In: Dubois' lupus erythematosus*, edited by Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: 2007, p.2-15.
13. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988;14:1-19.
14. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements the "tart" cell and the "LE" cell. *Proc Staff Mayo Clin*. 1948;23:25-28.
15. Miescher P, Fauconnet M. L'absorption du facteur "LE" par des noyaux cellulaires isolés. *Experienta* 1954;10:252-4.

16. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. *In: Rheumatology*, edited by Elsevier. Philadelphia: 2008, p.1218.
17. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. 1995;38:551-8.
18. Tsao, B. An Update on Genetic Studies of Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology* 2002;4:359-67.
19. Mills J. Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J of Med*. 1994; 330: 1871-9.
20. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:229-56.
21. Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med*. 2008;358:900.
22. Graham RR, Hom G, Ortmann W, et al. Review of recent genome-wide association scans in lupus. *J Int Med*. 2009;10:1365.
23. Nath SK, Han S, Kim-Howard X, et al. A nonsynonymous functional variant in integrin-alpha(M) (encoded by ITGAM) is associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2008;40:152.
24. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res*. 2002; 4 Suppl 3:S279-93.
25. Tiwari JH, Terasaki PI. Connective tissue diseases. *In: HLA and disease association*, edited by Springer-Verlag. New York:1985, p.363-9.
26. Barcellos LF, May SL, Ramsay PP, et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000696.
27. Kariuki SN, Kirou KA, MacDermott EJ, et al. Cutting edge:autoimmune disease risk variant of STAT4 confers increased sensitivity to IFN-alpha in lupus patients in vivo. *J Immunol*. 2009;182:34-8.
28. Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2009;33:3.
29. Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:1065-75.
30. Pauley PM, Cha S, Chan EK. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J autoimmune* 2009;32:189-94.

31. James JA, Kaufman KM, Farris AD, et al. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1997;100:3019-26.
32. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2009;155:1-15.
33. Steinberg AD. Insights into the basis of systemic lupus. *J Autoimmun*. 1995;8:771-5.
34. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:74-80.
35. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. Titre du chapitre In: *Rheumatology*, edited by Elsevier. Philadelphia: 2008, p.1211.
36. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2100.
37. Li J, May W, McMurray RW. Pituitary hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:3701-12.
38. Casciola-Rosen L, Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus* 1997; 6:175-80.
39. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1840-50.
40. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3648-54.
41. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population-and clinic-based studies. *Lupus*. 2006;15:728-36.
42. Ghaussy NO, Sibbitt WL Jr, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 2001;28:2449-56.
43. Freemer MM, King TE Jr, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:581-4.
44. Wallace Daniel, Hahn BH. Drug-induced lupus. In: *Dubois' Lupus Erythematosus*, edited by Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: 2007. p.870-900.
45. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 1994; 266:810-3.

46. Deng C, Lu Q, Zhang Z, et al. Hydralazine may induce autoimmunity by inhibiting extracellular signal-regulated kinase pathway signaling. *Arthritis Rheum*. 2003;48:746-56.
47. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:166-84.
48. Canoso J, Cohen A. A review of the use, evaluations, and criticisms of the preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:917-21.
49. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77.
50. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
51. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med*. 1995;97:79-86.
52. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;Suppl 4:iv8-13.
53. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2009;62:584-92.
54. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:683-6.
55. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:808-10.
56. Evangelopoulos ME, Alevizaki M, Toumanidis S, et al. Mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus patients: clinical and immunological aspects. *Lupus* 2003;12:308-11.
57. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1996;335:1424-30.
58. Perez-Villa F, Font J, Azqueta M, et al. Severe valvular regurgitation and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective, long-term, followup study. *Arthritis Rheum*. 2005;53:460-7.
59. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med*. 1924;33:701-37.

60. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17:126-41.
61. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2003;349:2379-80.
62. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med.* 1995;122:940-50.
63. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol.* 1995;22:1265-70.
64. Gladman DD, Urowitz MB. Prognosis, mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus. In: Dubois' lupus erythematosus, edited by Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: 2007, p.1333-53.
65. Arbuckle M, James J, Kohlhase K, et al. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 2001;54:211-9.
66. Wallace DJ, Hannahs B. Antibodies to DNA. In: Dubois' lupus erythematosus, edited by Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: 2007, p.442-463.
67. Wasicek CA, Reichlin M. Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus antibodies to Ro and La. *J Clin Invest.* 1982;69:835-43.
68. Buyon JP, Clancy RM. Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers, and therapeutic approach. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:140-54.
69. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, et al. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1982;97:664-71.
70. Senécal JL, Chartier S, Rothfield N. Hypergammaglobulinemic purpura in systemic autoimmune rheumatic diseases: predictive value of anti-Ro(SSA) and anti-La(SSB) antibodies and treatment with indomethacin and hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 1995;22:868-75.
71. Maddison PJ, Isenberg DA, Goulding NJ, et al. Anti-La (SSB) identifies a distinctive subgroup of systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1988;27:27-31.
72. Reichlin M. Measurement and clinical significance of antinuclear antibodies. *UptoDate* 2011, version 19.1.
73. Reichlin M, Van Venrooij WJ. Autoantibodies to URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 1991;83:286-90.
74. Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, et al. Survival impact of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994;21:224-8.

75. Burlingame RW. Recent advances in understanding the clinical utility and underlying cause of antinucleosome (antichromatin) autoantibodies. *Clin Appl Immunol Rev.* 2004;4:351-66.
76. Yung RL, Johnson KJ, and Richardson BC. New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Invest.* 1995;73:746.
77. Schneebaum A, Singleton J, West S. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1991;90:54-62.
78. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:353-65.
79. Fritzler MJ, Mccarty GA, Ryan P, Kinsella D. (1983). Clinical features of patients with antibodies directed against proliferating cell nuclear antigen. *Arthritis Rheum.* 26:140-5.
80. Takasaki Y, Tan EM. Characterization of proliferating cell nuclear antigen recognized by autoantibodies in lupus sera. *J Exp Med.* 1984;159:981-92.
81. Mimori, T. Clinical significance of anti-Ku autoantibodies--a serologic marker of overlap syndrome? *Intern Med.* 2002;41:1096-8.
82. Yoshio T, Onda K, Nara H, et al. Association of IgG anti-NR2 glutamate receptor antibodies in cerebrospinal fluid with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:675-8.
83. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2505-14.
84. Mason LJ, Ravirajan CT, Rahman A, et al. Is alpha-actinin a target for pathogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis? *Arthritis Rheum.* 2004;50:866-70.
85. Siegert CE, Daha MR, Swaak AJ, et al. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993;67:204-9.
86. Anderson K, Beck JS, Buchanan WW, et al. Precipitating auto-antibodies in the connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 1962;21:360-9.
87. Clark G, Reichlin M, Tomasi Jr TB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969;102:117-22.
88. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjogren's syndrome. *J Clin Invest* 1975;55:1067-73.

89. Ben-Chetrit E, Gandy BJ, Tan EM, et al. Isolation and characterization of a cDNA clone encoding the 60-kD component of the human SS-A/Ro ribonucleoprotein autoantigen. *J Clin Invest*. 1989;83:1284–92.
90. Frank MB, Itoh K, Fujisaku A, et al. The mapping of the human 52-kD Ro/SSA autoantigen gene to human chromosome 11, and its polymorphisms. *Am J Hum Genet*. 1993;52:183–91.
91. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005;38:55–63.
92. Lazerrini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Anti-Ro/SSA Antibodies and Cardiac Arrhythmias in the Adult: Facts and Hypothesis. *Scand J Immunol*. 2010;72:213-22.
93. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2011;10:150-4.
94. Dorner T, Feist E, Schmidtke G, et al. Anti- 373 52 kDa Ro(SSA) autoantibodies in different autoimmune diseases preferentially 374 recognize epitopes on the central region of the antigen. *J Rheumatol*. 1996;23:462–8.
95. Tanaka N, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-SS-A/Ro antibody determination by indirect immunofluorescence and comparison of different methods of anti-nuclear antibody screening: evaluation of the utility of HEp-2 cells transfected with the 60 kDa SS-A/Ro as a substrate. *Mod Rheumatol*. 2008;18:585-92.
96. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler MEpub 2009 Feb 12. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev*. 2009;8:632-7.
97. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus* 1994;3:419–22.
98. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brian E. Anti-Ro(SSA) antibody positive Sjögren's/lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus* 1977;6:105–11.
99. Adachi M, Mita S, Obana M, et al. Thrombocytopenia subsequently develops ayatemic lupus erythematosus. Can anti-SSA antibody predict the next event? *Jnp J Med*. 1990;29:481-6.
100. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, et al. A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility antigens, autoantibodies, and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum*. 1989;32:826-36.
101. Wasicek CA, Reichlin M. Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus antibodies to Ro and La. *J Clin Invest*. 1982;69:835-43.
102. Praprotnik S, Bozic B, Kveder T, et al. Fluctuation of anti-Ro/SSA antibody levels in patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:63–8.

103. Scopelitis E, Biundo JB, Alspaugh MA. Anti-SSA antibody and other antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1980;23:287–93.
104. Derksen R, Meilof JF. Anti-Ro/SSA anti-La/SSB autoantibody levels in relation to systemic lupus erythematosus disease activity and congenital heart block. A longitudinal study comprising two consecutive pregnancies in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992;35:953–9.
105. Wahren M, Tengner P, Gunnarsson I, et al. Ro/SSA and La/SSB antibody level variation in patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 1998;11:29–38.
106. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1832-5.
107. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3091.
108. Buyon J, Roubey R, Swersky S, et al. Complete congenital heart block: risk of occurrence and therapeutic approach to prevention. *J Rheumatol.* 1988; 15:1104.
109. Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E, et al. Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol.* 2004; 31:2480.
110. Silverman ED, Buyon J, Laxer RM, et al. Autoantibody response to the Ro/La particle may predict outcome in neonatal lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 1995;100:499.
111. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2778.
112. Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, et al. Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest.* 2006;116:2413-22.
113. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, et al. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:1360-6.
114. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, et al. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002;105:843-8.
115. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:299-313.

116. Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol.* 2010;72:189-97.
117. Goldenberger AL. Introductory Principles. In: *Clinical Electrocardiography, a Simplified Approach*, edited by Mosby. St-Louis : 1999; p.3-6.
118. <http://www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2007/08/23/diagram-of-cardiac-conduction-system>. 3 mars 2011.
119. rezydentiat.3x.ro. 4 mars 2011.
120. Ravens U, Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Europace* 2008;10:1133-7.
121. Warmke JW, Ganetzky B. A family of potassium channel genes related to eag in *Drosophila* and mammals. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 1994;91:3438–42.
122. Standardization of precordial leads. Joint recommendations of the American Heart Association and the Cardiac Society of Great Britain and Ireland. *Am Heart J.* 1938;15:235-9.
123. Kligfield P, Hancock EW, Helfenbein ED, et al. Relation of QT interval measurements to evolving automated algorithms from different manufacturers of electrocardiographs. *Am J Cardiol.* 2006;98:88-92.
124. Goldenberg I, Moss AJ, Zareva W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovas Electrophysiol* 2006;17:333-6.
125. Lipeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952;6:378-88.
126. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol.* 1988;61:83-7.
127. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353–70.
128. Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and in patients with heart disease. *Acta Medica Scandinavica* 1920; 53:469–86.
129. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) *Am J Cardiol.* 1992;70:797-801.
130. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003;289:2041-4.
131. Committee for Proprietary Medicinal Products. The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 1997. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/pubs%5Ccpmp.pdf>. 4 Février 2011.

132. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med.* 2009;43:657-62.
133. Antzelevitch C. Ionic, molecular, and cellular bases of QT-interval prolongation and torsade de pointes. *Europace* 2007; 9 Suppl 4: iv4-15.
134. mstcparamedic.pbworks.com. 4 février 2011.
135. Berul CI, Seslar SP, Zimetbaum PJ, Josephson ME. Acquired long QT syndrome. Uptodate 2011, version 19.1.
136. Cimaz R, Meroni PL, Brucato A, et al. Concomitant disappearance of electrocardiographic abnormalities and of acquired autoantibodies during the first year of life in infants who had QT interval prolongation and anti-SSA/Ro positivity without congenital heart block at birth. *Arthritis Rheum.* 2003;48:266–8.
137. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, et al. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3187-94.
138. Gerosa M, Cimaz R, Stramba-Badiale M, et al. Electrocardiographic abnormalities in infants born from mothers with autoimmune diseases--a multicentre prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1285-9.
139. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest.* 1995; 96:2247-59.
140. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 324:98-102.
141. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994; 90: 556-73.
142. Lazzerini PE, Acampa M, Guideri F, et al. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1248-52.
143. Lazerrini PE, Capecchi PL, Guideri F, et al. Comparaison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am J of Cardiol.* 2007;04:1029-34.
144. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA, et al. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol.* 2001;28:366-9.
145. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, et al. Corrected Qt interval in anti-SSA-positive adults with connective tissue disease: comment on the article by Lazzerini et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:676-7.

146. Yavuz B, Atalar E, Karadag O, et al. Qt dispersion increases in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007;26:376-9.
147. Nakamura K, Katayama Y, Kusano KF, et al. Anti-KCNH2 antibody-induced long QT syndrome: novel acquired form of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1808-9.
148. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz M, et al. Derivation of the SLEDAI: A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630-40.
149. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:809-13.
150. Cardoso CR, Sales MA, Papi JA, et al. QT-interval parameters are increased in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2005;14:846-52.
151. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol*. 1995;22:1259-64.
152. Quanta Lite SS-A. Inova Diagnostics Inc, San Diego, May 2003.
153. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, et al. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: the role of antibody level and specificity. *Arthritis Care Res*. 2011; 63:1463-70.
154. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-44.
155. <http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize>

