

UNIVERSITE DES ANTILLES
2015

ECOLE DOCTORALE
N° 2015AGUY0851

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DES ANTILLES

Spécialité :
Biologie, médecine, santé

Sujet de la thèse :

**Caractéristiques des maladies auto-immunes et systémiques aux Antilles-
Guyane dans leur environnement.**

Pour obtenir le grade de docteur de l'université des Antilles

Présentée par

DELIGNY CHRISTOPHE
Né(e) le 27 octobre 1967 à Vannes (56)

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2015

Jury :

Professeur Pierre Duhaut

Président
Rapporteur

Pr Dominique Farge-Bancel

Rapporteur

Pr Serge Arfi

Examineur

Pr Mathieu Nacher

Directeur

Remerciements

Au professeur Arfi, pour le remercier de toutes ces années, de son soutien et aide, de m'avoir transmis tout ce qu'il a créé (et il y en a des choses !), en espérant en avoir été digne jusque-là.

Merci au professeur Mathieu Nacher de m'avoir accepté comme doctorant alors que les vieux doctorants comme moi ne sont pas forcément les plus simples.

Au professeur Dominique Farge qui m'a toujours soutenu, aidé fidèlement et qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

Au professeur Pierre Duhaut qui m'a accepté dès le début dans son diplôme universitaire, encouragé, soutenu dans cette voie, merci d'avoir accepté de juger cette somme de travail.

Merci à tous ceux qui m'ont aidé dans cette somme de travail : Lionel Antonio, Nicolas Baillet, Emilie Baubion, Charlène Bomahou, Lauren Brunier-Agot, Gilbert Cadélis, Charles Cartou, Emmanuel Clyti, Nadège Cordel, Hélène Cormier, Pierre Couppié, Michel DeBandt, Maryvonne Dueymes, Olivier Duffas, Suzy Duflo, Maia Forgues, Jean Marc Gabriel, Jocelyn Inamo, Georges Jean Baptiste, Isabelle Lamaury, Hélène Mandin, Harold Merle, Florence Moinet, Fatiha Najioullah Katlyne Polomat, Elodie Ponce, Roger Pradinaud, Danielle Quist, Dominique Sainte Marie, les rhumatologues de Martinique, les ophtalmologistes de Martinique, les rhumatologues de Martinique et les dermatologues de Guyane.

Et naturellement, à ma famille, Marie Christine, Alice et Gabriel, qui ont supporté toutes ces années les difficultés inhérentes à la vie hospitalière et un peu plus tard universitaire.

RESUME

Les maladies auto-immunes et systémiques sont des maladies sur lequel le champ de la recherche pose son œil de façon appuyée depuis 15 ans, du fait de l'émergence de thérapies biologiques ciblées. Ces pathologies sont volontiers hétérogènes, au mieux de fréquence ou caractéristiques particulières dans les populations d'origine Africaine. La connaissance de l'épidémiologie, et des caractéristiques de ces maladies est un préalable essentiel à la mise en place de recherche plus fondamentale pour aider à décomposer leurs physiopathologies souvent extrêmement complexes. En effet, la comparaison de différences marquées entre deux expressions dans des populations différentes d'une même maladie peut permettre d'aider à en dénouer le fil. Nous proposons dans ce travail une estimation des caractéristiques du lupus cutané et du lupus systémique en Guyane Française qui retrouve une faible fréquence de la maladie, la plus faible jamais retrouvée dans une population subsaharienne. Nous décrivons en Martinique sur le plan épidémiologique comme clinique une forme rare de myosite appelée syndrome des anti-synthétases semblant très particulière, l'épidémiologie et la description de la maladie de Kikuchi-Fujimoto pour la première fois dans la littérature, l'épidémiologie et les caractéristiques à base de population de la maladie de Behcet, des principales vascularites (périartérite noueuse, micropolyangéite, granulomatose éosinophile avec polyangéite, granulomatose avec polyangéite), de l'hypertension pulmonaire des connectivites qui semblent plus fréquentes que chez les Européens. Les néphropathies du lupus systémiques sont décrites dans la population Guadeloupéenne montrant une grande fréquence des néphropathies prolifératives. Le protocole EUROLUPUS qui permet le traitement de ces néphropathies prolifératives du lupus systémique avec de faibles doses de cyclophosphamide et de corticoïdes, est évalué en Martinique sur 30 patients alors qu'il ne l'a jamais été dans une population d'origine Africaine. Il semble y être aussi efficace que chez les patients d'origine Européenne, alors que les néphropathies y ont un pronostic meilleur. La maladie de Sjögren primaire est décrite en Martinique très proche de ce qu'on trouve en Europe sur le plan du

tableau clinique et évolutif alors que cela n'est l'objet d'aucune étude dans une population d'origine noire Africaine. Nous avons par ailleurs montré en Martinique l'amélioration de la prise en charge du lupus systémique en Martinique au travers de la régression au fil du temps d'une des complications de la corticothérapie les plus pénibles pour les patients, l'ostéonécrose aseptique. La sclérodermie systémique est décrite à base de population avec épidémiologie dans les deux départements de Guadeloupe et Martinique, montrant des caractéristiques proches de celles retrouvées chez les Afro-Américains. Nous avons aussi montré la fréquence et la gravité des atteintes ORL des myopathies inflammatoires sur ces 2 départements avec une fréquence inhabituelle de certaines maladies auto-immunes dont le lupus systémique et les myosites inflammatoires associées aux anticorps anti-SRP, et l'absence de myosite à inclusion.

Au total, nous apportons une somme de connaissance descriptive de ces maladies auto-immunes et systémiques permettant la mise en place de recherches plus fondamentales avec des bases solides par rapport aux profils hétérogènes de ces maladies.

Mots clés : auto-immunité, épidémiologie, lupus, Sjögren syndrome, vascularites, myosites idiopathiques inflammatoires, départements français d'Amérique, environnement

ABSTRACT

Auto-immunes and systemic diseases are priorities for researchers since 15 years. This is related to the emergence of biological therapies, associated to great efficacy. Although, these diseases are heterogeneous, depending of different parameters such as ethnicity or geography. In the African descent population, we encounter unusual or particular manifestations of these diseases. Also, the knowledge of epidemiology and population based descriptions are crucial to properly initiate works on these populations, but also to understand a particularly complex physiopathology by using differences between populations. We describe in this work the population based characteristics of pure cutaneous lupus and systemic lupus, including an epidemiology of the incidence of the lowest incidence ever found in a population of African heritage. We also describe a population based series of anti-synthetase syndrome, confirming that the presentation is totally different compared to caucasians, and allows in Martinique the incidence, never explored before. We also provide the first evaluation of Kikuchi-Fujimoto disease in a population of African origin, and the first incidence ever realized. We do the same evaluation of the epidemiology of Behcet's disease in a black origin population that shows that this disease was at a similar frequency in Martinique and in Europe. Micropolyangeitis, polyarteritis, eosinophilic granulomatosis with polyangeitis and Granulomatosis with polyangeitis were evaluated in an epidemiologic study in Martinique, with addition of some cases from other French American region for a more powerful characteristics description. These diseases seem less frequent than in Europe, associated with less severity except for micropolyangeitis. EUROLUPUS, a protocol with low dose IV cyclophosphamide and low dose steroids, used to treat proliferative nephritis of systemic lupus is shown to have the same efficacy in Martinique than in patients of European origin. Primary Sjögren syndrome, evaluated in Martinique, is very similar in expression than what is found in Europe. The decrease overtime of aseptic osteonecrosis, a steroid side effect, is a witness of better control of systemic lupus activity with less usage permitted by protocols and new immunosuppressive drugs such as mycophenolate. Systemic sclerosis is described as very close to African American in a

population based study in Martinique and Guadeloupe. We finally show that the rare ENT involvement of idiopathic inflammatory myositis is frequent in our population, associated with poor outcome, and surprisingly frequently related to systemic lupus and necrotizing myositis associated to SRP antibody but not to inclusion body myositis.

To conclude, we allow an amount of description of these diseases in our region, including pioneer studies. This works tends to be the basis for studies to be continued in a more fundamental way in our countries.

Key words: auto-immunity, epidemiology, lupus, Sjögren's syndrome, vasculitis, idiopathic inflammatory myositis, French American Dependencies, environment

Liste des publications

Deligny C, Sainte Marie D, Clyti E, Arfi S, Couppe P. Pure cutaneous lupus erythematosus in a population of African descent in French Guiana: A retrospective population-based description. *Lupus* 2012 Nov;21(13):1467-71.

Deligny C, de Bandt M, Dehlinger V, Numéric P, Cabié A, Lombard F, Polomat K, JeanBaptiste G, Arfi S. Dengue fever in patients under biologics. *J Clin Virol*. 2014 Nov;61(3):442-3.

Publications en relation avec la thèse

van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, Schuerwegh AJ, Marijt EW, Vonk MC, Schattenberg AV, Matucci-Cerinic M, Voskuyl AE, van de Loosdrecht AA, Daikeler T, Kötter I, Schmalzing M, Martin T, Lioure B, Weiner SM, Kreuter A, **Deligny C**, Durand JM, Emery P, Machold KP, Sarrot-Reynauld F, Warnatz K, Adoue DF, Constans J, Tony HP, Del Papa N, Fassas A, Himsel A, Launay D, Lo Monaco A, Philippe P, Quéré I, Rich É, Westhovens R, Griffiths B, Saccardi R, van den Hoogen FH, Fibbe WE, Socié G, Gratwohl A, Tyndall A; EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jun 25;311(24):2490-8.

Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, Meyer O, Rapp C, **Deligny C**, Godeau B, Aslangul E, Lambotte O, Papo T, Pouchot J, Hamidou M, Bachmeyer C, Hachulla E, Carmoi T, Dhote R, Gerin M, Mekinian A, Stirnemann J, Charlotte F, Farge D, Molina T, Fain O. Kikuchi-fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(24):372-82.

Meyer A, Lefevre G, Bierry G, Duval A, Ottaviani S, Meyer O, Tournadre A, Le Goff B, Messer L, Buchdahl AL, De Bandt M, **Deligny C**, Dubois M, Coquerelle P, Falgarone G, Flipo RM, Mathian A, Geny B, Amoura Z, Benveniste O, Hachulla E, Sibilia J, Hervier B. In antisynthetase syndrome, anti-citrullinated peptide/protein antibodies are associated with severe and erosive arthritis: an overlapping rheumatoid arthritis-antisynthetase syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015 (sous presse).

Brunier L, Polomat K, **Deligny C**, Dehlinger V, Numéric P, Jean-Baptiste G, Arfi S, DeBandt M. Chinkungunya fever under biotherapy. *Joint Bone Spine* 2015 (sous presse).

Hervier B, Dieval C, **Deligny C**, Meyer A, Cluzel P, Champiaux N, Lefevre G, Saadoun D, Sibilia J, Pellegrin JL, Hachulla E, Benveniste O. Myocarditis in patients with antisynthetase syndrome: prevalence, presentation and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2015 (sous presse)

Publications antérieures liées aux sujets de la thèse

Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Théodose C, Garsaud AM, Numéric P, et al. Lupus systémique en Martinique: enquête épidémiologique. *Rev Med Interne* 2002;23:21-9.

Deligny C, Clyti E, Sainte Marie D, Couppe P, Le Thi Huong D, Piette JC, Arfi S, Pradinaud R. Incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus in French Guiana: a retrospective population based study. *Arthritis Care Research* 2010; 63(2):279-282.

Liste des communications orales [en premier (p) ou dernier auteur (d)]

- Fièvre dengue et biothérapies. Société Nationale Française de Médecine Interne, 2010 Dijon. (p)
- EUROLUPUS dans les néphropathies prolifératives du lupus systémique en Martinique : premières données. Société nationale Française de médecine interne, 2011 Paris. (p)
- Epidémiologie et caractéristiques à base de population de la maladie de Behcet en Martinique. Société nationale Française de médecine interne, 2012 Clermont Ferrand. (p)
- Sclérodémie systémique du noir afro-caribéen: incidence et sévérité de la maladie aux Antilles Françaises. Société nationale Française de médecine interne, 2012 Nice. (d)
- L'ostéonécrose aseptique symptomatique est un marqueur de gravité du lupus systémique dans la population Afro-caribéenne de la Martinique. Société nationale Française de médecine interne, 2012 Nice. (p)
- Le syndrome des antisynthétases est fréquemment amyopathique dans les populations Afro-Caribéennes des départements Français d'Amérique. Société nationale Française de médecine interne, Saint Malo 2013. (p)
- Atteintes ORL des myosites : série Afro-Caribéenne de 17 patients. Société nationale Française de médecine interne, Paris 2014. (d)
- La maladie de Kikuchi-Fujimoto : épidémiologie en Martinique et caractéristiques dans une population Afro-Caribéenne, Société nationale Française de médecine interne, Paris 2014. (d)

Liste des communications affichées (en premier ou dernier auteur)

- Epidemiology of Behcet's disease in Martinique, FWI. European League Against Rheumatism, Berlin 2012. (p)
- Epidemiology and Characteristics of Antisynthetase Syndrome in the African Descent Population of Martinique. American College of Rheumatology, Boston 2014. (p)
- Characteristics of Primary Sjögren Syndrome in the Black Population of Martinique. American College of Rheumatology, Boston 2014. (d)

TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION 14

II ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES ET SYSTEMIQUES DANS LA CARAIBE ET EN GUYANE. 24

II.1 Données actuelles sur l'épidémiologie des maladies auto-immunes aux Antilles et en Guyane Française : 24

a/ Lupus cutanés chroniques 24

b/ Lupus systémique et maladies/manifestations associées 26

c/ Syndrome des anti-synthétases 29

d/ Maladie de Behcet 29

e/ Principales vascularites des petits et moyens vaisseaux identifiées
comme une maladie 30

f/ Sclérodermie systémique 30

g/ Hypertensions pulmonaires liées aux connectivites 31

II.2 Données actuelles sur les caractéristiques cliniques des maladies auto-immunes et systémiques aux Antilles et en Guyane Française 31

a/ Caractéristiques cliniques du lupus purement cutané aux Antilles et en Guyane Française 31

b/ Caractéristiques cliniques du lupus systémique aux Antilles et en Guyane Française 32

c/ Particularités cliniques des myosites et du syndrome des anti-synthétases aux Antilles et en Guyane Française 34

d/ Particularités cliniques de la maladie de Behcet aux Antilles et en Guyane Française. 35

e/ Particularités cliniques aux Antilles et en Guyane Française des vascularites des petits et moyens vaisseaux individualisées comme une maladie 36

f/ Particularités cliniques de la Sclérodémie systémique aux Antilles et en Guyane Française 36

II.3 Maladies auto-immunes/systémiques et environnement 37

III ETUDES DES MALADIES AUTO-IMMUNES ET SYSTEMIQUES AUX ANTILLES ET EN GUYANE FRANCAISES 38

Objectifs des études 38

III.1 Matériel et méthodes 40

a / Lupus systémique et lupus purement cutanés en Guyane Française 40

b/ Maladie de Kikuchi-Fujimoto dans les Antilles et en Guyane Françaises 41

c/ Ostéonécrose aseptique symptomatique et lupus systémique en Martinique 48

d/ EUROLUPUS dans les néphropathies prolifératives lupiques en Martinique 50

e/ Lupus rénal en Guadeloupe 59

f/ Syndrome des anti-synthétases aux Antilles et en Guyane Française 60

f/ Atteinte ORL des myosites aux Antilles 63

g/ Vascularites des petits et moyens vaisseaux aux Antilles 65

h/ Sclérodémie systémique aux Antilles Françaises 70

i/ Syndrome de Gougerot-Sjögren primaire en Martinique 77

III.2 Epidémiologie 79

	12
III.2.1 Lupus systémique en Guyane Française	79
III.2.2 Maladie de Kikuchi-Fujimoto	100
III.2.3 Syndrome des anti-synthétases en Martinique	102
III.2.4 Maladie de Behcet en Martinique	104
III.2.5 Principales vascularites des petits et moyens vaisseaux identifiées comme une maladie (micropolyangéite, granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophile avec polyangéite, périartérite noueuse) aux Antilles	121
III.2.6. Epidémiologie de la sclérodermie systémique en Guadeloupe et en Martinique	125
III.2.7. Hypertension artérielle pulmonaire des connectivites en Martinique	128
III.3 Caractéristiques cliniques des maladies	150
III.3.1 Lupus cutanés chroniques en Guyane Française	150
III.3.2. La prise en charge des atteintes rénales prolifératives du lupus systémique en Martinique : le protocole EUROLUPUS dans une population d'origine Africaine	156
III.3.3 Atteinte rénale du lupus systémique en Guadeloupe	164
III.3.4. L'ostéonécrose aseptique est un marqueur de gravité du lupus systémique en Martinique	171
III.3.5. Maladie de Kikuchi-Fujimoto dans les départements Français d'Amérique	176
III.3.6. Syndrome de Gougerot-Sjögren primaire en Martinique	184
III.3.7. Syndrome des anti-synthétases dans les départements français d'Amérique	188
III.3.8 Sclérodermie systémique dans les DFA	193

III.3.9 Principales vascularites des petits et moyens vaisseaux identifiées comme une maladie (micropolyangéite, granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophile avec polyangéite, périartérite noueuse) aux Antilles	221
a / Périartérite noueuse	221
b/ Les vascularites à ANCA : Micropolyangéite, Granulomatose éosinophile avec polyangéite et Granulomatose avec polyangéite	223
III.3.10 Atteintes ORL des myosites	227
III.4 L'interaction des maladies virales prévalentes aux Antilles et en Guyane avec les maladies auto-immunes et systémiques	232
III.4.1 Dengue et biothérapies en Martinique	232
III.4.2 Chikungunya et maladies auto-immunes	235
IV CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES GENERALES	236
Références bibliographiques	243
Annexes	251

Ce travail a été préparé dans le laboratoire d'accueil EA 3593 « épidémiologie des parasitoses tropicales » dirigé par le Professeur Mathieu Nacher et réalisé au sein du centre de compétences maladies auto-immunes systémiques rares et vascularites dirigé par le Pr Serge Arfi à l'hôpital Pierre Zobda Quitman de Fort de France au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique.

I. INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes et systémiques sont un groupe de maladies hétérogènes qui ont en commun d'avoir une physiopathologie encore imprécise, de toucher de nombreux organes et donc d'être prises en charge par de nombreux spécialistes d'organe. Ils sont, du fait de leur caractère systémique, ce qui signifie touchant plusieurs organes, la cible privilégiée de la médecine interne.

On devrait plutôt dire syndromes auto-immunes et systémiques, car ce premier terme suppose selon Littré, « une énumération de symptômes offerts par le malade sans les rapporter à une affection déterminée », alors que le terme maladie nécessite, toujours selon la même source, « une cause précise connue ou non, une ou plusieurs cibles définie(s) et une évolution suivant de façon plus ou moins stéréotypée un dessin primordial dit forme typique ». Même si la cause est entendue dans le cas des maladies auto-immunes (bien qu'il n'y ait par exemple, que des interrogations et bien peu de réponse sur le rôle des maladies infectieuses, surtout virales et parasitaires, dans l'émergence des maladies auto-immunes), la cible précise reste encore à définir puis démontrer, restant pour l'instant à l'état d'hypothèses malgré les grandes avancées physiopathologiques de ces dernières années pour beaucoup de maladies systémiques, principalement auto-immunes.

De nombreux paramètres innés comme acquis sont à même de faire varier l'expression de ces affections qualitativement comme quantitativement: l'ethnicité est en cela particulièrement connue comme pourvoyeuse de différences phénotypiques par exemple dans le lupus systémique, la sclérodermie systémique ou la polyarthrite rhumatoïde. Les deux premières maladies sont retrouvées plus fréquentes dans les populations originaires d'Afrique noire, alors que la dernière est beaucoup moins fréquente au

contraire. En plus, ces paramètres peuvent modifier la fréquence de l'affection mais aussi sa présentation clinique ou son évolution.

Ces mécanismes sont nombreux et incluent :

- le **background génétique** commun à une population. Par exemple, la présence d'allèles G1 et G2 dans le gène APOL1, très fréquents dans les populations Afro-Américaines et exceptionnels chez les Européens, a été considérée en grande partie responsable de l'insuffisance rénale terminale compliquant de façon fréquente les néphropathies lupiques chez les patients lupiques d'origine Africaine contrairement aux Européens [1].
- Cette base génétique peut être modifiée par le **métissage**, apportant des allèles ou des polymorphismes à une population qui ne les avaient pas originellement de façon fréquente. Il peut par là *augmenter ou diminuer la fréquence* d'une maladie dans une population. Par exemple, la présence de gènes d'origine européenne apparus par le métissage (les allèles de l'épitope partagé liés à HLA-DRB1, peu fréquent dans les populations subsahariennes et plus fréquents dans les populations européennes) chez les Afro-Américains va augmenter le risque de polyarthrite rhumatoïde chez ces derniers [2]. De même, la proportion d'allèles de gènes d'origine Africaine est plus importante dans la population Trinidadienne avec un lupus systémique que dans la même population sans lupus, permettant de conclure à un sur-risque de cette maladie lié au background génétique d'origine ethnique [3]. Le métissage peut aussi être en partie responsable de *variations dans la présentation clinique* d'une maladie. En effet, dans une population d'Afro-Américains, latino-Américains du Texas et de Puerto-Rico, et d'Européens Américains ayant un lupus systémique, le rôle de la mixité raciale dans l'apparition d'une néphropathie lupique était

estimé à 36.8% alors que les conditions socio-économiques du patient comptaient pour 14.5% [4].

- Un autre paramètre qui théoriquement est susceptible d'influence sur les caractéristiques d'une maladie dans une population est la **dérive génétique**, sur lequel il n'y a aucune donnée pour les maladies auto-immunes et systémiques.

- Un phénomène tel que la **sélection naturelle** a déjà été fortement suspecté ou considéré comme responsable de l'émergence de maladies auto-immunes : en effet, le paludisme va considérablement modifier par avantage sélectif (les allèles rendant inactif le gène améliorent la survie des enfants impaludés) la fréquence de certains allèles de polymorphismes de gènes comme FCGR2B qui code pour un récepteur contrôlant l'activation de l'immunité liée aux complexes immuns circulants. Or cet allèle est un facteur de risque de lupus systémique parmi les plus forts [5,6].

- L'**interaction** de l'immunité **avec l'environnement** (soit des gènes directement ou par un mécanisme épigénétique, soit par action directe sur les effecteurs de l'immunité) est aussi une voie pour expliquer des modifications dans la fréquence et l'expression des maladies auto-immunes et systémiques. Plusieurs acteurs de l'environnement peuvent être mis en cause :

(1) les *expositions chimiques* et les *polluants* en particulier ; si on se base sur les connaissances épidémiologiques actuelles, il est frappant de constater que le lupus systémique est une maladie surtout fréquente dans les populations d'origine subsaharienne et asiatiques vivant dans les villes de l'hémisphère nord, dont elles ne sont pas originaires. La sclérodermie systémique comme le lupus systémique sont plus fréquents chez les personnes exposées aux silices [7,8]. Ces pollutions à type de fines particules retrouvées en ville, et dues aux

émissions des voitures comme des industries, sont fortement suspectées de modifier l'évolutivité du lupus systémique en étant responsables de poussées [9]. L'exposition professionnelle est elle aussi susceptible d'augmenter le risque de développer une sclérodermie chez les hommes [10]. Le tabac double le risque de polyarthrite rhumatoïde chez les porteurs d'anticorps anti-peptides citrulinés [11]. On pourrait aussi évoquer le rôle des substances chimiques particulières que sont les médicaments, susceptibles d'augmenter le risque de développement de lupus systémique quand il s'agit d'œstrogènes utilisés comme hormonothérapie substitutive chez des femmes ménopausées [12].

(2) Les *micro-organismes* ont un rôle ambigu avec le lupus systémique : ils sont les principaux responsables de la mortalité dans les cohortes récemment décrites, mais ont aussi probablement la capacité à activer, surtout pour les virus, la maladie sous-jacente et donc d'en modifier l'évolution. Cette notion classique est très peu abordée dans la littérature [13,14]. Il y a un lien fort entre l'activité du lupus systémique et toutes les infections plus qu'avec la dose de corticoïdes [15]. Le rôle du porphyromonas gingivalis au niveau gingival a été souligné dans la citrullination des protéines grâce à un outil enzymatique qu'il possède, les anticorps anti-peptides citullinés étant marqueurs diagnostics et pronostiques très importants de la polyarthrite rhumatoïde [16].

(3) Très peu de *facteurs nutritionnels* ont pu être reliés à l'apparition d'un lupus systémique : La consommation de thé noir et d'alcool est possiblement responsable d'une diminution de fréquence de la maladie chez ceux qui en boivent régulièrement [17].

Ces trois premiers mécanismes sont susceptibles de contribuer à la modification de l'expression d'une maladie qui a pu être constatée selon le lieu géographique. Par exemple, la maladie de Behcet est retrouvée à une

prévalence moindre dans la population Turque immigrée en Allemagne que ce qu' en Turquie [18].

- De plus en plus, **l'épistasie ou interaction gène-gène** a un impact reconnu dans la fréquence du lupus systémique. La combinaison d'allèles rs6684865 dans le gène TNFRSF14 et rs4809330 TNFRSF6B confère un risque supérieur de polyarthrite rhumatoïde [19]. La combinaison des allèles T (rs7574865) du gène STAT4, G (rs4917014) du gène IKZF1, A (rs1128334) du gène ETS1 confère un risque supérieur de lupus systémique par rapport aux autres allèles de ces gènes, résultat répliquable dans les populations Africaines, Européennes et asiatiques [20]. De nombreuses autres combinaisons d'allèles géniques ont été retrouvées conférant un risque supérieur de lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, mais aussi de sclérodermie systémique [21].

La grande Caraïbe est un espace géographique, sous ensemble du continent américain, situé autour de la mer Caraïbe comprenant 30 îles soient indépendantes, soient rattachées à un pays. Ce bassin comprend en plus les versants caraïbe de l'Amérique centrale et du sud, et incluent volontiers les plaines côtières du Venezuela, de Colombie et le plateau des Guyanes. Cette région géographique comprenait environ 39 millions d'habitants en 2009. La majorité des petites îles des Antilles ont des densités importantes de population avec plus de 200 habitants par km².

Les départements Français d'Amérique comprennent environ 1 million d'habitants sur trois territoires différents :

- la Guadeloupe et la Martinique sont des îles de surface respective 1628 et 1128 km² avec environ 400000 habitants chacune, devenues urbaines avec de

fortes densités de population (Martinique : 348 hab/km² ; Guadeloupe : 247 hab/km²), avec quelques industries.

- La Guyane Française avec une surface de 83 846 km² pour environ 250000 habitants amenant à une densité de population très faible (3 hab/km²), parfois localement forte comme sur Cayenne. En dehors du centre spatial situé à Kourou, il n'y a pas d'industrie lourde en Guyane.

La population des Antilles Française est d'origine majoritairement Africaine avec une contribution de gènes européens à hauteur de 30% [22]. Une autre estimation, car les statistiques ethniques ne sont pas permises par la loi, évalue que les racines Africaines sont présentes chez 90% des populations des départements français d'Amérique, au moins partiellement [23]. La population de la Guyane Française est plus diversifiée sur le plan de l'origine géographique ancestrale avec des communautés amérindiennes, asiatiques conséquentes en nombre. La population reste probablement majoritairement originaire d'Afrique subsaharienne même si les groupes culturels se sont scindés au fur et à mesure : créoles guyanais, noirs marrons, créoles des îles de la Caraïbe.

Il y a des différences claires dans la fréquence du lupus systémique entre les populations européennes et les populations d'ascendance subsaharienne, tant dans la fréquence 2 à 3 fois supérieure, que dans l'expression clinique et biologique [24]. En Martinique par exemple, nous avons montré que le Lupus systémique avait une fréquence et une gravité particulière [25]. Par exemple, la fréquence des atteintes rénales chez les patients d'origine Africaine est beaucoup plus grande (plus graves de surcroît avec une proportion beaucoup plus grande de formes membrano-prolifératives au pronostic plus sévère) de même que la fréquence particulière de l'anticorps anti-Sm, marqueur le plus spécifique de la maladie peu fréquent chez les patients Européens ayant un

lupus systémique [25, 26]. Cette constatation persiste même en éliminant tous les biais qui pourraient être attribués aux comparaisons d'études épidémiologiques, de méthodologies souvent très différentes. On retrouvera aussi des phénotypes cliniques et biologiques en fréquence relative très différents entre les patients sclérodermiques dans les populations originaires d'Afrique noire ou les sclérodermies cutanées diffuses avec anticorps anti-topoisomérase 1 très fréquent, contrairement aux populations européennes beaucoup plus fréquemment touchées par une forme systémique cutanée limitée associée à l'anticorps anti-centromère. Les deux principales formes de sclérodermie systémique sont en proportions inverses dans les deux populations amenant un profil clinique différent, mais aussi en partie responsable d'un pronostic différent [27].

Dans ces maladies aux physiopathologies très compliquées et encore mal comprises, l'étude des différences est à même d'aider à rechercher des pistes physiopathologiques inédites.

Dans les départements français d'Amérique, il existe un système de santé de bon niveau, avec des moyens qui permettent de mettre en évidence des maladies rares, surtout quand on compare avec les pays environnants. Il y existe plusieurs centres nationaux de référence et de nombreux centres de compétences prenant en charge un panel large de pathologies rares, notamment les maladies auto-immunes, et les vascularites qui constituent le principal des maladies et syndromes systémiques, d'origine auto-immune ou non. La prise en charge est d'autant plus facilitée qu'il est possible avec financement par le système national de soins, la sécurité sociale, d'envoyer les patients quand les capacités diagnostiques ou thérapeutiques sont

insuffisantes. Quelques malades ont accès à des centres de haut niveau, ce qui est très peu le cas des malades des autres îles de la Caraïbe. Cette organisation laisse donc à penser que le recueil des maladies rares est volontiers exhaustif dans les départements Français d'Amérique.

La géographie va aider aussi les épidémiologistes, par le caractère très captif de ces populations. Elles sont naturellement susceptibles d'échapper au comptage en partant sur la métropole, mais seront après diagnostic ré-adressées aux centres experts locaux du fait de l'organisation des filières dans les maladies rares.

Les départements Français d'Amérique sont donc des zones privilégiées pour réaliser des travaux épidémiologiques, les mieux à même de caractériser précisément et sans le biais d'un recrutement exclusivement hospitalier. Celui-ci est utile quand il n'y a pas d'autre description d'une maladie, mais concentre les malades les plus graves et introduit des biais dans la description de la maladie. La description la plus exacte et complète possible doit aussi inclure les patients de toutes les spécialités concernées par la maladie: les cohortes néphrologiques de vascularites des petits vaisseaux sont naturellement associées à un pronostic plus grave, car il s'agit d'un critère reconnu de gravité dans la plupart des maladies auto-immunes et systémiques. Quelques exceptions peuvent être soulignées, qui concernent les maladies constamment graves comme le sont les vascularites que nous allons étudier. Celles-ci sont retrouvées, car diagnostiquées, quasi exclusivement en milieu hospitalier. La deuxième exception est la maladie qui nécessite une connaissance ou une technicité particulière pour être mise en évidence. Ces raisons sont souvent associées.

L'objectif de ce travail est de faire le panorama de ces maladies auto-immunes et/ou systémiques avec une évaluation épidémiologique, d'en décrire le tableau clinique et évolutif à base épidémiologique car beaucoup ne sont pas évaluées dans les populations de la Caraïbe. Quelques-unes d'entre elles n'ont même jamais été décrites sur le plan épidémiologique ou clinique dans une population d'origine Africaine, voire carrément jamais décrite dans la littérature mondiale.

On va évaluer par ailleurs si des éléments environnementaux comme les virus présents aux Antilles et en Guyane comme la dengue ou le chikungunya sont susceptibles de modifier l'évolution de ces maladies.

II ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES ET SYSTEMIQUES DANS LA CARAIBE ET EN GUYANE.

II.1 Données actuelles sur l'épidémiologie des maladies auto-immunes aux Antilles et en Guyane Française

a/Lupus cutanés chroniques

L'épidémiologie du lupus purement cutané, c'est-à-dire sans atteinte systémique, restait inconnue jusqu'à la publication de Durosaro à la Mayo Clinic réalisée rétrospectivement en 2009 dans une population nord-américaine sur une période allant de 1976 et 2005 [28]. Cette publication donnait une incidence de 3.56 (IC95% 2.94–4.18) du lupus cutané chronique sur une population d'origine quasiment exclusivement européenne dans le comté de Rochester. Aucune vérification de la réalité de la maladie chez des patients inclus, aucune utilisation de critères homogènes prédéfinis, et aucune vérification de la coexistence d'un lupus systémique n'étaient mises en place dans cette étude menée exclusivement sur fichier. Une étude épidémiologique concernant le lupus systémique précédemment réalisée dans le comté de Rochester, permettait de montrer une incidence très proche des deux principales formes de lupus dans la même région des Etats Unis.

Aucun travail n'avait jusque lors abordé la fréquence du lupus purement cutané dans une population ethniquement différente, en particulier celles d'origine Africaine, alors que le lupus systémique y est très particulier et totalement différent de chez les Européens. Aucune étude n'avait notamment examiné dans la région Caraïbe et en Amérique du sud l'épidémiologie du lupus purement cutané. En matière de lupus purement cutané, on pouvait donc

penser qu'il y avait les mêmes différences potentielles en matière de fréquence entre Européens et ces populations issues principalement d'Afrique que pour le lupus systémique. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective par recouplement de sources sur 5 ans de 1995 à 1999, incluant une vérification de chaque cas en Guyane Française [29] (voir figure 1). Celle-ci avait montré une incidence annuelle moyenne statistiquement peu différente des lupus purement cutanés en Guyane Française (2.59/100000 habitants ; IC 95% 1.5–4) de celle du comté de Rochester, avec toutes les limites des comparaisons entre deux études épidémiologiques de méthodologies très différentes.

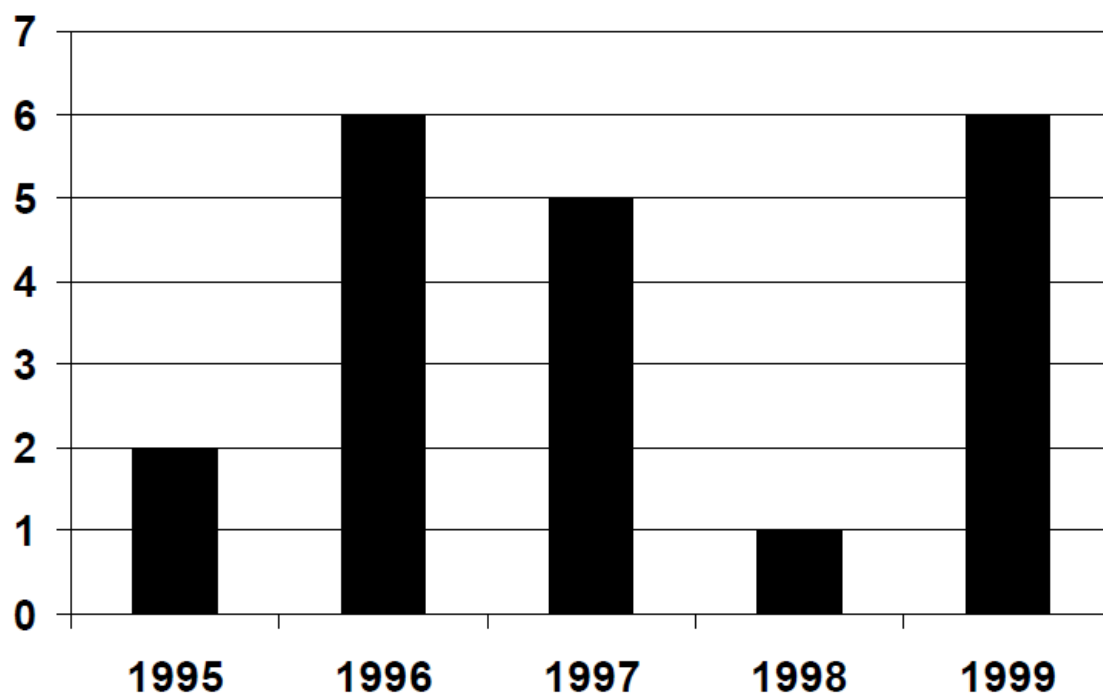


Figure 1 : Nombre de cas incidents de lupus purement cutanés entre 1995 et 1999 en Guyane Française.

b/ Lupus systémique et maladies/manifestations associées (maladie de Kikuchi-Fujimoto, ostéonécrose, atteintes rénales)

Les Antilles ont bénéficié de plusieurs études de l'épidémiologie du lupus systémique (voir tableau I). La première avait été réalisée par Graham Hugues en Jamaïque, mais ne restait qu'une évaluation [30]. JC Nossent à Curaçao permit la première vraie évaluation de la fréquence du lupus systémique dans la région, trouvant des chiffres moins élevés que dans les villes du nord de l'Europe et des Etats Unis, ce qui amena plusieurs équipes à formuler l'hypothèse du gradient de prévalence du Lupus systémique entre l'Afrique noire et les Etats Unis (et l'Europe): cette maladie était supposée peu fréquente en Afrique noire sur des arguments indirects (ou elle n'a surtout pas pu être étudiée, mais se rencontre, très fréquemment dans les villes du nord des Etats Unis et d'Europe), avec une prévalence intermédiaire dans la Caraïbe [31-33]. Cela permettait d'émettre l'hypothèse de facteurs d'acquisition innés ou acquis de la maladie entre les deux continents situés dans la Caraïbe. Nous avons réalisé sur la période 1990-2000 une étude épidémiologique rétrospective et prospective sur le lupus systémique en Martinique qui retrouvait des chiffres supérieurs mais assez proche de ceux de Curaçao avec une méthodologie très proche (voir annexe 1) [34]. La contradiction de l'hypothèse du gradient de prévalence est venue de la Barbade et de l'équipe de Cindy Flower qui mettait en évidence sur cette île entre 2000 et 2009 des chiffres élevés tant en prévalence qu'en incidence, beaucoup plus proches de ce qu'on trouvait dans les grandes métropoles des villes de l'hémisphère nord-américain et européen [35]. L'équipe du centre national de référence lupus de la Pitié Salpêtrière fit en 2010 une étude de prévalence prospective nationale sur les fichiers de la sécurité sociale, incluant les territoires d'outre-mer dont la Martinique, la Guyane et la Guadeloupe [36]. Cette incidence est en elle-même

discutable car (1) ne reposant que sur une année, or on sait que le nombre de cas chaque année peut varier du simple au plus du double, (2) sans vérification individuelle du diagnostic, (3) les patients étaient déclarés incidents s'ils n'étaient pas retrouvés dans la base PMSI une des deux années précédentes. En France, les médecins traitants remplissent les demandes à 100%, mais ne savent souvent pas porter le diagnostic de lupus systémique, encore moins différencier les 3 principales formes de lupus. Il est donc probable qu'un nombre important de patients ayant un lupus purement cutané ait été enregistré comme systémique.

Il n'y a qu'une étude épidémiologique du lupus subaigu sans critères de lupus systémique (en Suède), et aucune dans la Caraïbe.

Le lupus systémique est la principale maladie associée à la maladie de Kikuchi Fujimoto. Il s'agit d'une lymphadénite nécrosante touchant les sujets jeunes, d'évolution habituellement bénigne et fugace. Elle est beaucoup plus rarement liée à d'autres pathologies auto-immunes, comme le lupus purement cutané. Décrite en 1972, seulement 1000 cas ont été recensés dans la littérature jusqu'en 1999. L'Asie est le principal contributeur avec près de la moitié des cas décrits. Cela semble moins fréquent en Europe avec environ un quart des cas décrits. A ce jour, il n'existe pas d'épidémiologie de cette maladie au monde. Il n'y a non plus aucune description du lupus systémique dans les populations d'origine Africaine. Nous avons contribué à la plus grande série multicentrique Française [37] (annexe 2) dont la principale conclusion est la présence de cette maladie dans toutes les ethnies, mais aussi une fréquence plus grande que décrite jusque lors du lupus systémique.

Tableau I : Etudes épidémiologiques à base de population concernant les Afrocaribéens ayant un lupus systémique disponibles dans la littérature.

Auteurs	Hopkinson [38]	Nossent [31]	Molokhia [39]	Deligny [34]	Flower [35]	Arnaud [36]		
Pays	UK	Curaçao	UK	Martinique	Barbade	Guadeloupe	Martinique	Guyane
Période	1990	1980-1989	1999	1990-1999	2000-2009	2010		
Ethnie	AC	AC	AC / Africains	AC	AC	AC (M et G) > 90% Origine Africaine (Gu)		
<i>Incidence instantanée dans cette ethnie (IC 95 %)</i>	31.9 (0-69.8)	4.5 (0.4-8.8) H : 1.13 (0.9-3.1) F : 7.86 (2.3-13.2)	ND	4.7 (2,5–6,9) H : 8,5 (7,2–9,8) F : 0,7 (0,3–1,1)	7.96 (6.94–9.10) H : 1.07 (0.59–1.80) F :14.34 (12.43–16.46)	7,09	8.03	11,2
<i>Prévalence instantanée dans cette ethnie</i>	207 (11-302)	H : 8.5 (2.8-14.2) F : 83.8 (65.8-101.8)	F (AC) : 177 (135-220) F (A) :110 (58-163)		-	93,9	126,7	86,2
<i>Nbre de cas (E / AC)</i>	3/19	-/68/-	72 / 20 / 66	245		407	501	125
<i>Tranches d'âge</i>	Toutes	Toutes	15-64 ans	Toutes				
<i>Population de référence</i>	Population européenne	Taux bruts						
<i>Critères de diagnostic</i>	ARA 1982				ACR 1997			

Légendes : AC : Afro-Caribéens, E : Européens. Gu : Guyane, G : Guadeloupe, M : Martinique; F : femme ; H : homme.

c/ Syndrome des anti-synthétases

Cette forme hétérogène de myosite inflammatoire idiopathique n'a même jamais été décrite dans la région Caraïbienne et en Amérique du sud. A l'heure actuelle, il n'y a pas aucune étude épidémiologique dans une population. Ceci ne permet pas de soutenir l'hypothèse de la prédominance d'un anticorps ou d'un autre variable selon l'origine géographique ancestrale.

d/ Maladie de Behcet

Il n'y a aucune description épidémiologique rigoureuse de cette maladie dans une population d'origine Africaine, et donc dans une population de la Caraïbe ou d'Amérique du sud, pour savoir si elle est plus ou moins fréquente que dans les populations européennes, asiatiques où elle a bien été décrite. Les descriptions actuelles montrent une grande fréquence sur l'ancienne route de la soie. Par contre, en Guadeloupe, une estimation de la fréquence à 3/100000 de la maladie a été faite à partir des cas hospitaliers [40]. Cette série décrit en Guadeloupe une fréquence élevée de l'atteinte neurologique, avec toutefois des biais possible du fait du recrutement principalement fait en neurologie. Mais la grande fréquence de cette atteinte a été aussi retrouvée dans une série Française de patients d'origine subsaharienne de la Pitié Salpêtrière [41]. Cette maladie est généralement beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques que chez les Européens. Elle est décrite chez des patients originaires de la région (Jamaïcains de Londres) ou dans d'autres partie de la région que la Guadeloupe (Barbade) à partir de quelques cas cliniques [42,43].

e/ Principales vascularites des petits et moyens vaisseaux identifiées comme une maladie

Aucune donnée régionale n'est disponible dans la littérature sur ces pathologies, il est vrai très peu fréquentes alors que beaucoup d'îles de la Caraïbe ne dépassent pas les 500000 habitants, ce qui à la vue de l'incidence et la prévalence de ces maladies rend improbable la constitution d'une cohorte. Elles sont bien pourtant présentes, comme en témoigne l'existence de quelques rares cas cliniques reportés [44,45]. Plusieurs autres raisons peuvent aussi en partie expliquer la rareté de la description de ces pathologies dans notre grande région : (1) elles empruntent des aspects cliniques volontiers compatibles avec des pathologies plus banales, et (2) la présence de médecins ayant une expertise en la matière dans la région est rare. Ceci conduit sûrement à un sous diagnostic. Il n'y a pas plus de données dans les populations d'origine Africaine vivant ailleurs dans le monde.

f/ Sclérodermie systémique

Aucune étude épidémiologique n'a été réalisée dans la région. Quelques courtes séries de la Barbade (27 malades), de Puerto Rico (24 malades) et de Jamaïcains vivant à Londres témoignent du fait que la maladie y est bien connue [46-48]. Elle n'est pas décrite en région amazonienne, mais retrouvée dans l'état semi-aride de Piauí au nord du Brésil [49]. Il faut aller aux Etats Unis pour avoir une idée du profil clinique et biologique de cette maladie dans une population d'origine subsaharienne. V Steen y trouve plus souvent des formes diffuses, avec une atteinte pulmonaire interstitielle à la fois plus fréquente et plus grave, un pronostic moins bon et des anticorps anti-topoisomérase 1 plus

fréquents par rapport aux Caucasiens [27]. Ces données demandent à être comparées à une cohorte de patients Afro-Caribéens.

g/ Hypertension artérielle pulmonaire des connectivites

La recherche dans la région de publications sur l'épidémiologie de l'hypertension pulmonaire ne concerne que la fréquence dans les populations drépanocytaires tant en Guadeloupe qu'en Martinique [50,51]. Les données épidémiologiques à base de population n'existent que dans moins de 10 publications, dont moins de la moitié possèdent des données concernant des maladies auto-immunes systémiques. Aucune n'abordent ce problème spécifiquement dans les populations issues de la zone subsaharienne.

II.2 Données actuelles sur les caractéristiques cliniques des maladies auto-immunes et systémiques aux Antilles et en Guyane Française

a/ Caractéristiques cliniques du lupus purement cutané aux Antilles et en Guyane Française

Aucune donnée n'est disponible sur ce sujet dans la Caraïbe et en Amérique du Sud. La seule étude menée dans une population noire d'origine Africaine menée au Zimbabwe : sur 37 patients, elle retrouvait pour principales caractéristiques un sex ratio montrant que les femmes sont les plus concernées (5:1) et des lésions cutanées volontiers vitiligoïdes [52]. Le lupus subaigu a été décrit en 1979 par Sontheimer et Gilliam [53]. La série de Jacyk citée au-dessus était antérieure à 1979 et toutes les descriptions de lupus purement cutané faites avant cette publication majeure étaient rendues caduques.

b/ Caractéristiques cliniques du lupus systémique aux Antilles et en Guyane Française

La première vraie description du lupus systémique dans la Caraïbe vient de JC Nossent avec une série à base épidémiologique [31]. Sur 94 patients, c'est surtout la forte fréquence de l'atteinte rénale retrouvée chez 78% des patients, associée à une forte mortalité (survie de 90.5%, 60.1% et 45.7% à respectivement 1, 5 et 10 ans qui marque la présentation de cette maladie. La fréquence de l'atteinte rénale est moindre en Martinique (47%), mais reste très élevée par rapport aux données des patients Européens qui sont plutôt de l'ordre de 20% [34]. Cette fréquence (47%) sera retrouvée par Cindy Flower à la Barbade une décennie plus tard, sur une série prospective nationale réalisée sur 10 ans [35]. Elle a retrouvé aussi les chiffres de mortalité plus proche de ceux de Nossent 20 ans auparavant (95% survie à 1 an, 79.9% à 5 ans mais 68% si présence d'une atteinte rénale) que de ceux de Martinique : probabilité de survie 96,4 % (IC : 94,1–98,7) à cinq ans, 91,8 % (IC : 87,9–95,7) à dix ans. Chez les patients d'origine subsaharienne aux USA et chez des patients Afro-Caribéens vivant en Angleterre, le pronostic rénal de la néphropathie lupique moins bon que chez les Européens, en dehors de tout problème économique [26,54], le rôle de l'accès aux soins faciles et gratuits, de la prise en charge complète de la maladie, épuration extra-rénale incluse, est évident pour expliquer des différences de mortalité sur des populations pourtant très proches : seuls 10% des patients lupiques de la Barbade ont pu bénéficier d'une biopsie rénale, seule à même d'indiquer et adapter le traitement immunosuppresseur pour obtenir une guérison, tout en évitant des sur-médications amenant des sur-risques infectieux non justifiés. Nous avons montré par ailleurs la fréquence particulière des néphropathies les plus

agressives (prolifératives) dans la population martiniquaise qui représentaient selon l'ancienne classification OMS près de 80% des cas sur l'île (figure 2).

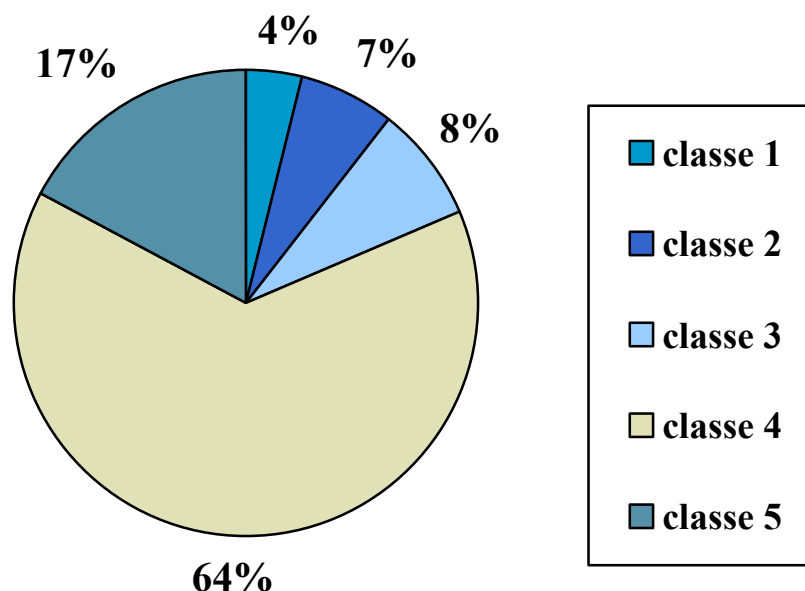


Figure 2 : Type histologique cumulé selon l'OMS aux biopsies rénales chez 76 patients martiniquais ayant bénéficié d'une PBR.

Les principales complications de la forte corticothérapie rendue classiquement nécessaire par ces atteintes rénales graves (mais aussi les atteintes neurologiques et hématologiques, toutefois beaucoup moins fréquentes) sont :

- le diabète cortico-induit, élément particulièrement à risque dans une population où près de 10% de la population adulte devient diabétique.
- les infections parfois très sévères qui sont maintenant la première cause de décès dans les cohortes de lupus.
- Les complications de l'ostéoporose cortico-induite avec les tassements vertébraux, les fractures osseuses.

- L'ostéonécrose aseptique qui est à l'origine d'un handicap potentiellement important pour le patient. Pour cette dernière, il n'existe pas de données dans les populations spécifiquement d'origine Africaine, sachant que la maladie comme le syndrome des anti-phospholipides peuvent en être responsables hors corticothérapie.

c/ Particularités cliniques des myosites et du syndrome des anti-synthétases aux Antilles et en Guyane Française.

La seule étude décrivant les myopathies inflammatoires, tous sous-types confondus, a été conduite dans la Caraïbe et concerne une origine ethnique différente, puisque menée à Puerto Rico sur des patients d'origine Latino-Américaine.

Le syndrome des anti-synthétases est une maladie à tropisme principalement articulaire, musculaire, pulmonaire et dermatologique est associée de façon obligatoire à des auto-anticorps appelés : anti-Jo1 (anti-histidine), anti-PL7 (anti-alanine), anti-PL12 (anti-threonine), anti-OJ (antiisoleucine), anti-EJ (anti-glycine), anti-KS (anti-asparagine), anti-SC (anti-lysine), anti-JS (anti-glutaminine), anti-Ha (ou anti-YRS, antithreonine), anti-tryptophanine, et anti-Zo (anti-phenylalanine). Ceci a une grande importance, car c'est l'auto-anticorps qui va donner le mode de présentation clinique le plus fréquent. Le plus prévalent dans les descriptions actuelles, l'anticorps anti-Jo1, est particulièrement associé à une myosite cliniquement patente alors qu'une pneumopathie interstitielle n'est présente que dans seulement environ la moitié des cas. Les anticorps anti-PL7 et PL12 sont très fréquemment associés à une atteinte pulmonaire sans atteinte musculaire clinique [55]. Le tableau

clinique et le pronostic dans une population vont varier selon la fréquence de l'anticorps dans cette même population. Rapidement après les premières descriptions d'autres auto-anticorps que le Jo1, des présentations cliniques inhabituelles ont été fréquemment mises en évidence dans les populations Afro-américaines: il s'agit de formes dites amyopathiques (pas de déficit musculaire ni d'élévation des enzymes musculaires) ou cliniquement amyopathiques (pas de déficit musculaire, mais élévation des CPK) [56]. Cette maladie n'a jamais été décrite dans la région. On ne sait donc pas si elle y existe. Si elle existe, la question se pose de savoir si elle a des caractéristiques proches des Afro-Américains.

d/ Particularités cliniques de la maladie de Behcet aux Antilles et en Guyane Française.

Il y a quelques données sur la région Caraïbe sur la maladie de Behcet. Il semble y avoir une incidence de l'atteinte cérébrale en Guadeloupe [40]. Cette atteinte est aussi retrouvée plus fréquemment dans d'autres populations originaires de l'Afrique noire et semble constituer une particularité de l'expression de cette maladie dans cette population [41]. Une petite série ophtalmologique de patients Londoniens montre que l'uvéite fait partie du tableau [42]. A la Barbade, Cindy Flower souligne l'utilité du test à l'urate pour le diagnostic [43].

e/ Particularités cliniques aux Antilles et en Guyane Française des vascularites des petits et moyens vaisseaux individualisées comme une maladie.

Il n'y a pas de données sur le sujet, tout au plus quelques cas cliniques ne permettant pas de brosser un tableau habituel ou d'individualiser des aspects particuliers d'une de ces maladies ni dans la région, ni dans une population d'ascendance subsaharienne.

f/ Particularités cliniques de la Sclérodermie systémique aux Antilles et en Guyane Française.

Les données collectées par Cindy Flower à la Barbade sont les seules données de la Caraïbe avec une population majoritairement d'origine subsaharienne concernant une cohorte de taille suffisante (n=27) pour tirer des conclusions [46]. Elle retrouve des aspects typiques de la sclérodermie dans les populations noires, à savoir une grande fréquence des formes diffuses, qui représentent 2/3 des cas. Ceci est très proche de ce qui est trouvé chez les Afro-Américains, et l'opposé des caractéristiques chez les Européens où la forme limitée représente 2/3 des patients [27]. Toutefois, C Flower ne dispose pas des éléments biologiques, en particulier l'anticorps antifibrillarine retrouvé chez 37% des 8 patients Afro-Caribéens de Londres présents dans la cohorte de Carol Black. Ces patients sont eux tous porteurs d'une sclérodermie systémique diffuse [48].

II.3 Maladies auto-immunes/systémiques et environnement aux Antilles et en Guyane Française

Les données de la littérature (sur pubmed) concernant le rôle de l'environnement dans la Caraïbe sont très rares. Il n'y a en effet aucune vraie étude dont le cœur soit l'étude d'un facteur d'environnement sur les maladies systémiques et/ou auto-immunes. Par contre, sur des maladies auto-immunes d'organe comme la sclérose en plaques, avoir vécu en métropole et d'être revenu vivre aux Antilles, l'amélioration de l'hygiène et l'exposition au soleil sont des facteurs de risque potentiels du déclenchement de la maladie [57]. Ce domaine très vaste est donc plein d'interrogations sans réponses dans notre région. Pourtant, les facteurs d'environnement ont été au cœur de l'hypothèse du gradient de prévalence pour le lupus systémique entre l'Afrique noire et les Etats Unis ou l'Europe [32,33].

III ETUDES DES MALADIES AUTO-IMMUNES ET SYSTEMIQUES AUX ANTILLES ET EN GUYANE FRANCAISES

OBJECTIFS DES ETUDES

La région Caraïbienne est une zone où il y a assez peu de données sur les maladies auto-immunes et/ou systémiques, et pourtant les études existantes montrent que, non seulement elles y existent, mais qu'en plus certaines y sont fréquentes comme le lupus systémique. Cette région est même suspectée d'être une zone où des facteurs exogènes vont accélérer l'acquisition d'un lupus systémique, comme évoqué dans l'hypothèse du gradient de prévalence [32,33]. De nombreuses maladies n'ont jamais été décrites, non seulement dans la région mais aussi dans les populations d'origine subsaharienne, comme le Sjögren primaire, la maladie de Kikuchi-Fujimoto, les vascularites comme la périartérite noueuse, la granulomatose avec polyangéite, la granulomatose éosinophile avec polyangéite, la micropolyangéite ou la maladie de Behcet. De nombreux aspects de certaines maladies systémiques sont là aussi peu abordés voire non décrits dans la région ou dans la diaspora Africaine. Pourtant, le fait que la Martinique soit une île, induit que la population est relativement captive. Le système de santé qui permet la prise en charge de toutes les pathologies sans notion de financement pour le patient, avec des médecins connaissant ces pathologies rares faisant partie du réseau ou filières de soins mis en place au niveau national lors du plan santé-maladies rares concourt à obtenir sur une maladie les informations exhaustives dans une population. Ces études sont les seules à même d'avoir une vision exacte et précise de la présentation d'une maladie, c'est-à-dire sans le biais induit par le recrutement exclusivement hospitalier qui concentre surtout les malades graves.

La fréquence de certaines maladies permet aussi de tester de nouvelles combinaisons de traitement reconnues dans le monde, mais sans qu'aucune validation n'ait été réalisée dans une population d'origine Africaine. C'est par exemple le cas du protocole EUROLUPUS, pour qui les débats sont vifs dans le monde des spécialistes du lupus sur son efficacité dans cette population en l'absence de données concluantes.

Enfin, certaines maladies infectieuses qui n'étaient pas ou plus présentes dans le monde occidental, réapparaissent et pointent à la porte de ces pays. Leur émergence a de fortes chances de voir le jour, du fait du développement considérable des voyages. Les Antilles et la Guyane sont particulièrement concernées par plusieurs maladies virales émergentes, comme le chikungunya et la dengue. Elles font partie du monde occidental et y disposent à la fois des derniers traitements (tout au moins pour les départements Français d'Amérique) et de grosses cohortes de maladies rares de type auto-immun. Décrire l'évolution de ces viroses sur ces maladies, dans le cadre de traitements particuliers comme les biothérapies, l'évolution de ces maladies lorsque les malades contractent une de ces maladies est un enjeu que peu de zones géographiques peuvent faire avant l'émergence de ces maladies dans le monde occidental.

L'objectif principal de ce travail est donc d'accumuler un nombre conséquent de données sur ces maladies dans la région, tant sur la présentation, l'évolution, des aspects particuliers de ces maladies, mais aussi les modifications que peuvent y apporter des éléments environnementaux comme les virus tropicaux que sont la dengue et le chikungunya.

Ceci permettra de rechercher par la suite, le rôle des divers facteurs innés ou acquis évoqués dans l'introduction dans les aspects particuliers de ces maladies aux Antilles et en Guyane.

III.1. MATERIELS ET METHODES

Du point de vue de l'organisation et de la présentation de cette thèse, les études seront présentées successivement sur le versant épidémiologique (quand il existe), puis vient dans une deuxième grande partie où elles sont toutes regroupées la description de la maladie ou d'un de ses aspects. La méthodologie de chacune des études est regroupée dans ce chapitre. Toutefois, si le manuscrit d'une étude est inséré dans la thèse, les trois chapitres méthodes/épidémiologie/description ne seront pas séparés et seront présentés en un bloc dans le chapitre regroupant soit l'épidémiologie s'il y a lieu ou celui détaillant les descriptions. Pour chaque étude, les investigateurs seront nommés

a/ Lupus systémique et cutanés purs en Guyane Française

Je suis le principal investigateur de cette étude, l'assistant de recherche clinique, l'auteur exclusif du manuscrit. Pour les statistiques, une partie ont été réalisées par Guillaume Béraud, PH en médecine interne à Poitiers.

Pour récupérer tous les cas de lupus systémique et de lupus purement cutané, nous avons recoupé plusieurs sources :

(1) le département d'informatique médicale des deux principaux hôpitaux de Guyane (Cayenne et Saint Laurent du Maroni) en utilisant les codes ICD9 710.0 et 695.4, ICD 10 L93 et M32.

(2) les fichiers des praticiens publics ou privés en dermatologie (n=7), médecine interne ou rhumatologie (n=7), néphrologie (n=2), pédiatres des deux principaux hôpitaux (n= 6).

(3) les fichiers d'anticorps antinucléaires de l'institut Pasteur de Guyane.

Les données suivantes furent collectées: date des premiers symptômes, première et dernière consultation (le patient sera défini comme perdu de vue s'il n'est pas vu en 1998), présence d'une autre maladie auto-immune dans la famille, traitement, critères cliniques et biologiques du lupus selon les critères de l'ACR 1997 [58], les résultats de la biopsie rénale quand elle a eu lieu selon la classification OMS, les autres manifestations cliniques ou biologiques attribuables au lupus mais non présentes dans les critères de l'ACR 1997, l'évolution, les infections, les complications liées aux médicaments, le décès et sa date s'il y a lieu. Les anticorps antinucléaires sont considérés comme positifs s'ils sont à un titre d'au moins 1/320. Seuls les patients ayant 4 critères de l'ACR seront inclus sur l'étude du lupus systémique. Les critères utilisés pour le lupus purement cutané sont explicités dans l'article page 151.

b/ Maladie de Kikuchi-Fujimoto aux Antilles et en Guyane Françaises

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique avec recoupement de sources.

Le critère nécessaire d'inclusion dans l'étude épidémiologique comme celle des caractéristiques de la MKF était l'existence d'une histologie ganglionnaire

répondant aux critères de Diebold [59], concluant à une lymphadénite nécrosante étant probable ou compatible avec une maladie de Kikuchi-Fujimoto. Les patients étaient alors considérés comme ayant une preuve histologique de MKF.

Pour rentrer dans l'étude épidémiologique de la MKF, les patients devaient habiter en Martinique au moment de la biopsie positive, quelque soit leur origine ethnique et qu'il s'agisse d'une récurrence ou d'un premier épisode de MKF.

Pour rentrer dans l'étude des caractéristiques propres aux patients d'origine africaine, seuls ceux d'origine Afro-caribéenne (par auto-déclaration) ayant une histologie positive étaient inclus, où que soit réalisée la biopsie.

Les critères d'exclusion étaient : les patients ayant un diagnostic clinique compatible retenu par le clinicien mais sans preuve histologique.

Sources de données

Le recrutement des patients a été réalisé dans tous les départements via trois sources:

- la base de données informatique anatomo-pathologique via le logiciel DIAMIC utilisant le codage ADICAP (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique) avec le code OHS7110 représentant la lymphadénite nécrosante de Kikuchi,

- le département d'information médicale (DIM) en interrogeant le PMSI MCO

(Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie) en utilisant le code CIM 10 I881

(Lymphadénite chronique, sauf mésentérique), R590 (adénopathies localisées), R590 (adénopathies généralisées) ;

- les médecins spécialistes des différents hôpitaux.

La Guyane

Le recueil des patients n'a été réalisé qu'au Centre Hospitalier de Cayenne qui est le principal hôpital du département, en interrogeant :

- la base de données via le codage ADICAP dans le seul laboratoire d'anatomie pathologique du département utilisé depuis 2006 et en fonction de la provenance de la pièce histologique, les autres hôpitaux du département (centre médico-chirurgical de Kourou (CMCK) ; centre hospitalier de l'Ouest Guyanais de Saint-Laurent du Maroni) étaient contactés pour examiner les dossiers médicaux ;

- le DIM (PMSI utilisé depuis 2007)

Mais, les médecins internistes des 3 hôpitaux de la Guyane ont été interrogés.

La Guadeloupe

Le recueil des patients a été réalisé qu'au Centre hospitalier universitaire de Pointe à Pitre (CHUPAP) qui est le principal hôpital de l'île en interrogeant :

- la base de données informatique d'anatomie pathologique utilisée depuis 1995

- le DIM (PMSI disponible depuis de 2006).

La Martinique

Le recueil des patients a été réalisé :

- Au Centre hospitalier universitaire de Martinique, en contactant:

1) le laboratoire d'anatomie pathologique auquel sont rattachés les différents centres hospitaliers de l'île,

2) le Département d'Informatique Médicale,

3) le centre de compétences maladies auto-immunes rares,

4) le seul service d'hématologie de l'île.

- Au seul autre laboratoire d'anatomie pathologique de l'île qui est privé et crée en 1985: le centre de Pathologie Patio de CLUNY 97233 Schoelcher, dirigé par le Dr SULPICY

F/ Définitions

- La date de début des premiers symptômes sera considérée comme la date où apparaissent les premiers signes compatibles avec la MKF lors de tout épisode accompagné d'une preuve histologique, la plus précise possible, et si peu de précisions étaient disponibles, la date était ramenée au 01 ou 30 du mois.

- Le délai diagnostique était le délai entre la date d'apparition des premiers symptômes de l'épisode de MKF identifié que ce soit au 1er épisode ou lors d'une récurrence et la date du rendu du compte-rendu histologique de la biopsie ganglionnaire réalisée lors de cet épisode de MKF (en semaines).

- Le délai d'apparition de la maladie auto-immune suite au diagnostic de la MKF, ou de la MKF après le diagnostic de maladie auto-immune était le délai entre la date de diagnostic de la maladie auto-immune (définie comme la date où était présent les critères de la maladie) et de la MKF, et vice versa (en années).

- Les maladies auto-immunes étaient définies par des critères internationaux :

a) Lupus érythémateux systémique défini par les critères de l'ACR modifié de 1997 [58];

b) Le syndrome de Gougerot Sjögren primaire défini par les critères du Groupe de consensus américano-européen [60];

c) L'arthrite juvénile idiopathique définie par les critères ILAR (International League of Associations for Rheumatology) de 1993 [61].

- Les adénopathies cervicales « diffuses » étaient définies par des adénopathies cervicales présentes dans plus de 2 sites c'est-à-dire l'atteinte des chaînes cervicales (spinale, jugulo-carotidienne, sous maxillaire, et sus claviculaire principalement) associée à l'atteinte de la chaîne occipitale et/ou l'atteinte de la chaîne cervicale de façon bilatérale.

- La sévérité de la MKF n'était pas clairement définie par des critères dans la littérature. Nous avons déterminé les critères de sévérité à partir de patients ayant une MKF entraînant le décès. Nous considérons comme une MKF sévère tous patients ayant : un terrain fragile (grossesse, immunodéprimé, transplantation d'organe), une atteinte neurologique, une atteinte cardiaque ou un SAM selon les critères de Henter [62].

- La récurrence était « probable » lors d'un épisode d'adénopathies transitoires précédente ou postérieure au diagnostic de MKF avec prise en charge médicale mais sans biopsie ganglionnaire réalisée et « certaine » si cette récurrence est prouvée après biopsie.

- Le suivi de chaque patient a été compté à partir de la date du diagnostic jusqu'à la date de la dernière consultation par les spécialistes de la pathologie ou du décès.

Les données démographiques recueillies étaient : l'âge au diagnostic, le sexe, l'ethnie, la durée du suivi.

Les données cliniques recueillies étaient :

- les antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes,
- les signes généraux : asthénie, amaigrissements, fièvre, sueurs,
- les caractéristiques des adénopathies (localisation, sensibilité),
- autres symptômes : des lésions cutanées, des arthralgies, une douleur pharyngée, une organomégalie et n'importe quel autre signe clinique précisé dans le dossier,
- les critères des maladies auto-immunes potentielles précédemment définies,
- les traitements pour la MKF ou la maladie sous-jacente si elle existe,

Les données biologiques recueillies étaient :

- la présence d'un syndrome inflammatoire avec la vitesse de sédimentation (VS) à la 1ère heure si > à 20 mm/1ère heure, Protéine C réactive (CRP) > 5mg/l

- les leucocytes dont une leucopénie est définie par des globules blancs (GB) $< 4000/\text{mm}^3$, une hyperleucocytose par des GB $> 10000/\text{mm}^3$; les polynucléaires neutrophiles (PNN) ($N=1500 - 7000/\text{mm}^3$) et les lymphocytes ($N= 1000 - 4000/\text{mm}^3$)
- l'hémoglobine (Hb) avec une anémie définie arbitrairement par une Hb $< 12\text{g/dl}$ dans les deux sexes,
- les plaquettes avec une thrombopénie définie par des plaquettes $< 150000/\text{mm}^3$,
- les transaminases dont l'Aspartate aminotransférase (ASAT) et Alanine aminotransférase (ALAT) avec la recherche d'une cytolyse hépatique : ASAT $> 30 \text{ UI/l}$ et ALAT $> 35 \text{ UI/l}$,
- les LDH dont la normale est $< 250 \text{ UI/L}$,
- les auto- anticorps : les FAN, les Ac anti- DNA natifs,
- les sérologies diverses dont toxoplasmose, parvovirus B19, EBV, CMV, VIH, HTLV1
- la recherche de tuberculose soit par les BK (bacilles de Koch) tubages, Intradermoréaction (IDR), quantiféron ou recherche de BK ganglionnaire.

Les données histologiques recueillies étaient : la biopsie ganglionnaire et toutes les histologies présentes dans le dossier au moment du diagnostic principalement biopsie cutanée, myélogramme.

La date du rendu du compte rendu de la biopsie ganglionnaire était également recueillie. Les différentes formes ne seront pas détaillées car précisées que dans quelque cas, de plus n'apportant aucun élément diagnostique, clinique et pronostique supplémentaire.

Les données iconographiques recueillies comportaient les résultats d'échographie, de TDM, de TEP scanner ou autres.

Statistiques

Les données quantitative étaient exprimées en moyenne avec les extrêmes en utilisant le logiciel Excel (Microsoft) et les données qualitatives en unité et en pourcentages. Le taux d'incidence annuelle moyenne brute de la maladie (c'est à dire non adaptée à la structure de la population) a été calculé sur une période de 23 ans de 1991 à 2013 inclus. Le nombre annuel moyen de patients découverts a été porté au numérateur et la population recensée en 2011 au dénominateur. L'incidence a été rapportée pour 1000000 habitants. L'intervalle de confiance de l'incidence a été calculé par une approximation de la loi binomiale à l'aide de la loi normale. La comparaison des données MKF avec ou sans lupus a été calculée par la loi de Fisher du fait des faibles effectifs. La valeur significative de « p » a été choisie à 0.05. Les chiffres de population utilisés sont issus du recensement de la population française de 2011 par l'INSEE disponible sur www.insee.fr. Ces seuls chiffres ont été choisis car la variation de la population martiniquaise entre 1993 et 2011 est en augmentation modeste de 5%.

Nous avons consulté la Commission nationale informatique liberté (CNIL) qui nous a accordé en 2014 l'utilisation des données des patients. Le consentement écrit des patients et la présentation du projet au comité régional de protection des personnes n'était pas nécessaire dans notre étude observationnelle rétrospective.

c/ Ostéonécrose aseptique symptomatique et lupus systémique en Martinique

L'investigateur principal de cette étude est Serge Arfi qui a rentré les données. L'écriture, l'interprétation des données a été réalisée par Serge Arfi et moi-même, les statistiques par le CIC EC et moi-même.

Nous avons rétrospectivement repris les fichiers des patients ayant un lupus systémique suivi par les internistes, rhumatologues, néphrologues au CHU de Martinique. Tous les patients ayant un lupus systémique depuis au moins trois ans étaient inclus. Ils étaient séparés en deux groupes, un ayant eu une ostéonécrose aseptique il y a au moins trois ans, et ceux n'en ayant pas eu.

Le lupus systémique était diagnostiqué par les critères de l'ACR 1997. L'ostéonécrose aseptique symptomatique était diagnostiquée par au moins un des examens suivants : radiographie, scintigraphie, tomodensitométrie ou IRM de l'articulation. Elle était classée selon les 4 stades de Ficat par le même observateur (Serge Arfi) [63]. Les patients ayant eu une ostéonécrose ou un lupus systémique depuis moins de trois ans seront exclus.

Seront recherchées les informations suivantes dans les dossiers :

- critères ACR 1997 [58],
- âge de début du lupus et âge lors de l'inclusion dans l'étude, décès,
- délai entre le début du lupus et l'ostéonécrose (et date de cette dernière),
- présence d'une dialyse,
- utilisation de fortes doses de corticoïdes (1 mg/kg/j et/ou bolus de solumédrol \geq 500 mg) dans le passé,

- pose d'une prothèse chirurgicale suite à l'ostéonécrose, et toutes complications immédiates et à distance de cette chirurgie (avec date des évènements),
- les patients seront considérés perdus de vue s'ils n'ont pas été vus en consultation ou hospitalisés depuis 1 an.

Les comparaisons entre les 2 groupes se feront par le test exact de Fischer avec un p accepté comme significatif à 0.05.

d/ EUROLUPUS dans les néphropathies lupiques prolifératives en Martinique

Je suis l'investigateur principal de cette étude. Le recueil de données a été réalisé par Charles Cartou et moi-même, il en est de même pour l'interprétation des données, les statistiques et l'écriture.

La population étudiée correspond aux patients de plus de 18 ans, traités dans le service de médecine Interne et Rhumatologie du CHU de Martinique, ainsi que dans le service de néphrologie et les autres services de médecine interne du CHU de Martinique. Les différents choix possibles de traitements d'attaque de la néphropathie lupique (cyclophosphamide intraveineux type EUROLUPUS ou classique NIH « court » ou per os par du mycophénolate mofétil) sont proposés aux patients, sauf dans le cas d'une autre atteinte rendant nécessaire le traitement ancien NIH (500 à 750 mg/m² mensuels 6 mois). Le choix des patientes est respecté et elles ne sont incluses que si elles font le choix de l'EUROLUPUS.

Les patients sont inclus s'ils présentent :

a/ un lupus systémique selon les critères ACR 1997 [58]:

b/ une néphropathie lupique classe III_a, III_{a/c} +/-V, IV_a, IV_{a/c} +/- V, ou V isolé sur la ponction biopsie rénale selon l'ISN RPS [64].

Nous enregistrons les **données cliniques** suivantes:

a/M0 (début de l'étude clinique=inclusion), les caractéristiques de base :

- âge de début du LES
- délai d'apparition de la néphropathie lupique après le diagnostic de LES
- le poids du patient (en kg)
- la taille en mètre
- la présence ou non d'une hypertension artérielle, définie par une tension artérielle systolique supérieure à 140 mmHg, ou une tension diastolique supérieure à 90 mmHg, et ce, au repos, lors d'une consultation, hypertension reconstrôlée à distance.

b/M0, M3, M6 (soit à l'inclusion, au 3^e mois et au 6^e mois) et A1, A2 et A3 (soit lors de la 1^o année du suivi, la 2^o et la 3^o) :

- une atteinte extra-rénale du lupus, ainsi qu'une recherche à l'interrogatoire de la compliance au traitement per os.
- la posologie de Prednisone en mg/j.
- le **SLEDAI** qui est un score composite de critères cliniques et biologiques, reconnu comme corrélé à l'activité du lupus.

La **surveillance biologique** s'intègre au rythme de surveillance clinique, avec une surveillance systématique, à M0, M3, M6, A1, A2 et A3, des paramètres biologiques suivants :

- créatinémie en $\mu\text{mol/l}$, débit de filtration glomérulaire (DFG) par calcul du MDRD (73) en ml/min/1,73 m^2 , protéinurie en g/24 h , le taux d'anticorps anti-ADN, le taux sérique du fragment du complément C3 et C4 en g/l , la vitesse de sédimentation à la première heure en mm , l'hématurie définie par à une quantification de globule rouge supérieure à $10^4/\text{mm}^3$ sans germe à l'ECBU, albuminémie en g/l

Seuls les patients ayant une des classes de néphropathie suivantes sont inclus : IIIa, IIIa/c +/-V, IVa,, IVa/c +/- V, et V isolé.

Modalités du traitement :

Si c'est leur choix après avoir reçu une explication éclairée sur les trois modalités possibles de **traitement d'attaque**, les patients sont alors traités de leur néphropathie lupique selon le protocole EUROLUPUS classique. En structure d'hospitalisation de jour, on procède donc à 6 perfusions consécutives de cyclophosphamide intraveineux, à la posologie de 0,5 g tous les 15 jours pour une durée totale de 3 mois, et pour une dose totale de 3 g de cyclophosphamide.

Les bolus de corticoïdes, contrairement aux études précédentes, ne sont pas systématiques dans le protocole du service au départ du traitement d'attaque. En effet, dans l'objectif de limiter les doses de corticoïdes, seuls les patients ayant un aspect clinique et biologique rénal ou extra-rénal menaçant pour le clinicien suivants en bénéficient :

- débit de filtration glomérulaire effondré,
- signes extra-rénaux associés : atteinte neurologique centrale du lupus, thrombocytopénie (inférieure à $50\,000/\text{mm}^3$), anémie hémolytique, pneumonie lupique, myocardite lupique et vascularite cutanée lupique ne répondant pas aux corticoïdes à faible dose.

S'ils sont utilisés, les bolus de Solumedrol (Méthyl prednisolone) sont de 750 à 1000 mg en intraveineux, par 24 h, répétés sur 3 jours.

Il y est associé une corticothérapie orale initiale par Prednisone à la posologie de 0,5 mg/kg/j, sauf situation listée plus haut pour les bolus. Dans ce cas, les patients peuvent bénéficier d'une plus forte dose journalière (1 mg/kg/j) initiale avec une décroissance de 10% par mois environ.

La corticothérapie est poursuivie à cette posologie au cours du premier mois de la cure de CYC IV, suivie d'une décroissance de la posologie de 5 mg/semaine jusqu'à la posologie totale de 10 mg/j, puis poursuite de la décroissance de 2,5 mg/semaine.

Le Mesna[®] (UROMITEXAN) est initialement associé au CYC en prévention de la cystite hémorragique, mais après avis directement auprès du promoteur d'EUROLUPUS et plusieurs œdèmes de Quincke qui lui sont imputables, celui-ci n'a plus été utilisé.

Le **traitement de maintien** est assuré soit par un relais à base de MMF (qu'il soit du Mycophénolate mofétil soit Cellcept[®], soit du Myfortic[®] (Mycophénolate sodique) ou encore par de l'AZA, comme dans le protocole EUROLUPUS. Le choix entre les trois possibilités de traitement de maintien

dépend de la tolérance connue ou supposée des patients à ces immunosuppresseurs. A partir des résultats d'ASPREVA montrant une supériorité du MMF sur l'AZA en maintenance de la rémission, tous les patients reçoivent du MMF [65]. Même s'ils bénéficient d'une information initiale, les patientes présentant un risque de grossesse sont mises plus volontiers sous AZA. Le choix entre le Mycophénolate mofétil et le Mycophénolate sodique dépend essentiellement de la tolérance digestive, avec possibilité de switch.

Définitions de l'échec primaire du traitement:

La définition de l'échec du traitement choisie reprend celle du protocole original EUROLUPUS [66] et associe:

a/ absence de réponse (pour les patients ayant une atteinte sévère, définie par une fonction rénale altérée ou un syndrome néphrotique) :

- pour les patients avec une créatinine de base entre 114 $\mu\text{mol/l}$ et 228 $\mu\text{mol/l}$, l'absence de réponse est définie par l'impossibilité de la créatinine à être en dessous de 114 $\mu\text{mol/l}$ à 6 mois.

- pour les patients avec une créatinine de base à 228 $\mu\text{mol/l}$ et plus, l'échec est défini par une absence de diminution de 50 % de la créatinine de base à 6 mois.

- pour les patients sans atteinte de la fonction rénale (créatininémie inférieure à 114 $\mu\text{mol/l}$) mais avec syndrome néphrotique, l'échec est défini par la persistance du syndrome néphrotique à 6 mois.

b/ absence de réponse au bout d'un mois avec augmentation des corticoïdes dans le cadre d'une récurrence sévère (syndrome néphrotique ou atteinte de la fonction rénale).

c/ ascension de la créatininémie, avec doublement du taux sérique par rapport au taux le plus faible obtenu au cours de l'ensemble du suivi et confirmé sur 2 dosages à 1 mois d'intervalle.

Définitions de la rémission partielle et complète :

La **rémission complète** correspond à une protéinurie inférieure à 0,5 g/24 h et à une fonction rénale normale ou proche de la normale (avec une variation inférieure à 10 % du débit de filtration glomérulaire s'il est précédemment anormal).

La **réponse partielle** correspond :

- à une réduction supérieure ou égale à 50 % de la protéinurie,
- et à un niveau sous-néphrotique de la protéinurie (soit inférieur à 1 g/24 h) associé à une fonction rénale normale ou proche de la normale, de préférence à 6 mois du début du traitement, et au pire 1 an après l'initiation du traitement.

L'entrée en rémission partielle inclut nécessairement que le patient ne remplisse pas les critères d'échec pour la fonction rénale.

Définitions de la rechute/récidive :

La rechute correspond à une néphropathie lupique sous traitement après une phase de rémission complète ou partielle, et/ou une augmentation de la créatininémie de plus de 33 % de son taux de base sur une période de 1 mois, ou une augmentation de la protéinurie, soit de type réapparition d'un

syndrome néphrotique (si la rémission est partielle), soit une augmentation de la protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h, sans dépasser 1 g/24 h si le patient est en rémission complète. Ceci correspond aux définitions utilisées dans le protocole original EUROLUPUS [66].

Autres paramètres : perdu de vue, compliance, effets secondaires :

a/ Les patients inclus sont considérés comme **perdus de vue pour l'étude** s'ils ne sont pas vus en consultation de contrôle sur une période supérieure à 6 mois, ou si les données nécessaires à l'étude ne peuvent être récupérées.

b/ La **compliance des patients**, ou **adhérence thérapeutique**, définie par Price en 2008 : elle nécessite une appropriation réfléchie de la part du patient de la prise en charge de sa maladie et de ses traitements, une persistance de la mise en pratique du comportement prescrit, et elle est évaluée par un interrogatoire médical ou/et de façon indirecte par la surveillance des taux sériques des médicaments [67].

c/ Les **effets secondaires** comprennent :

- les **infections** virales ou bactériennes représentant près de 2,4 à 77 % dans les études,

- L'**aménorrhée** est un des effets secondaires du traitement des néphropathies lupiques ; dans une revue récente de la littérature, la prévalence varie de 0 à 71 %. La présence d'une aménorrhée est donc recherchée chez les patientes à 3 ans, mais ceci est compliqué par l'utilisation selon la demande de leuproréline à but de protection ovarienne,

- Les œdèmes de Quincke sous mesna.

Ces effets secondaires sont recherchés pour tous les patients sur l'ensemble de la période de suivi.

Traitement de rattrapage/sauvetage :

En cas d'échec primaire du traitement ou de récurrence, un traitement respectivement de sauvetage et de rattrapage est proposé aux patients.

Ils bénéficient alors, soit d'un traitement per os à base de MMF s'inspirant de l'étude ASPREVA, à raison de 3 g de MMF pendant 3 mois à 6 mois, soit d'un traitement intraveineux, c'est-à-dire à nouveau un protocole EUROLUPUS, ou encore du protocole historique de type NIH avec du CYC à raison de 1 g tous les mois pendant 6 mois.

Critères d'exclusion :

Les patients n'ayant pas eu de ponction biopsie rénale sont exclus, ainsi que tous les patients présentant une néphropathie lupique de classe I, II, III_c, IV_c, ou V sans protéinurie, et VI à la biopsie. Il en est de même pour les patients ayant continué un traitement par MMF à la posologie d'induction, soit 3 grammes par jour.

Critères de jugement :

Le **critère de jugement principal** est l'obtention d'une rémission partielle ou complète, tout au long de leur suivi sur 3 ans.

Les **critères secondaires** comprennent :

- l'apparition d'une récurrence, comme décrite ci-dessus.

- le fait d'être dialysé ou non.
- les effets secondaires du traitement
- l'apparition d'infection sévère ou non, définie comme sévère nécessitant l'emploi de traitement antibactérien, antiparasitaire et antiviral (54).
- la compliance par interrogatoire

Méthode et analyse statistique :

a/ Recueil de données :

Le recueil de données s'effectue sur des patients consécutifs, suivis dans le service de médecine interne du CHU de Martinique, correspondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ci-dessus. Le premier patient de la cohorte a été inclus le 1^{er} novembre 2008, et le dernier inclus le 1^{er} avril 2014.

Les patients en échec sont comptés dans l'effectif total, les patients en récurrence ont leurs données censurées à partir de la récurrence, et bénéficient d'un traitement de rattrapage, soit par augmentation du MMF (pour correspondre à la cible thérapeutique de maintien), soit par une seconde induction de type NIH ou EUROLUPUS ; par la suite, ils sont exclus des données.

Les patients n'ayant pas fini la durée d'évaluation à M3 ont leurs données censurées à M1, et sont exclus de l'effectif.

b/ Statistiques et éthique :

Sur le plan statistique, les principaux calculs se basent sur la moyenne des écarts-types standard, à partir du module statistique du logiciel Microsoft

Excel®. La courbe de survie de type Kaplan-Meier a été faite à partir du logiciel R, logiciel statistique collaboratif disponible sur Internet.

Comme il s'agit d'une étude observationnelle ouverte d'un traitement ayant l'autorisation de mise sur le marché, aucune demande auprès du Comité de protection des personnes (CPP) n'a été faite, ce, d'autant que cette comparaison s'est limitée strictement aux recommandations classiques de suivi de cette pathologie rentrant strictement dans du soin courant.

e/ Lupus rénal en Guadeloupe

Je suis l'investigateur principal, celui qui a réalisé le recueil, l'interprétation des données et l'écriture des données.

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective menée au CHU de Pointe à Pitre sur l'année 2000. Le CHU est le seul à pratiquer des biopsies rénales sur l'île en 2000. Les patients ont été recrutés à partir du service de néphrologie en 2000 sur les critères d'une biopsie rénale associée avec la présence des critères ACR 1997 de lupus systémique [58].

L'objectif est de décrire l'atteinte rénale dans la population Guadeloupéenne.

On recueillera pour chacun des patients :

- les critères ACR
- Le résultat de la PBR selon les critères de l'OMS
- Les dates de début du lupus et de l'atteinte rénale
- l'existence d'une épuration extra-rénale
- les paramètres néphrologiques suivants : syndrome néphrotique, créatininémie, hématurie, HTA

- Les complications infectieuses, iatrogènes.

Les survies seront calculées selon la méthode de Kaplan Meier. L'intervalle de confiance de l'incidence a été calculé par une approximation de la loi binomiale à l'aide de la loi normale. La comparaison des données a été calculée par la loi de Fisher du fait des faibles effectifs.

f / Syndrome des anti-synthétases aux Antilles et en Guyane Française

Je suis l'investigateur principal et j'ai réalisé l'interprétation des données de cette étude. Le recueil des données et l'écriture ont été faits par Katlyne Polomat et moi-même.

Inclusion des patients :

Il s'agit d'une étude dans un premier temps prospective en Martinique réalisée par le centre régional de compétences maladies auto-immunes systémiques rares avec le centre national de référence maladies neuromusculaires rares du centre hospitalier universitaire de Martinique. Nous avons recueilli de façon systématique toutes les données décrites ci dessous des syndromes des anti-synthétases incidents et prévalents vus depuis 2006 et jusque 2011. Un recoupement de source a été mis en place pour recueillir l'ensemble des cas :

- Toutes les atteintes pulmonaires interstitielles sont envoyées à la seule unité de pneumologie de l'île par les généralistes ou les pneumologues quand il n'y a pas de diagnostic précis. Ces patients ont été systématiquement vus par le service de médecine interne de l'île.

- Le centre de compétence maladies auto-immunes systémiques rares est systématiquement contacté pour les patients avec une myosite inflammatoire par le centre de référence.

- Le laboratoire d'immunologie du CHU est le seul laboratoire à pratiquer les tests permettant de diagnostiquer tous les syndromes des antisynthétases. Il contacte systématiquement le centre de compétence maladies auto-immunes systémiques rares quand un de ces tests est positif et le patient est alors vu par un des cliniciens de ce centre.

Dans un second temps, nous avons demandé à nos collègues (dermatologues, médecine interne, pneumologues, rhumatologues) des autres départements de Guadeloupe et de Guyane Française de nous signaler les patients porteurs d'un syndrome des anti-synthétases qu'ils suivent sans que nous les connaissions et de nous fournir les données selon le même canevas.

Définition des cas :

Un patient sera inclus s'il présente un des anticorps spécifique du syndrome des antisynthétases et au minimum une des manifestations suivantes :

- arthralgies de rythme inflammatoires ou arthrites
- pneumopathie interstitielle
- un syndrome myogène
- mains de mécaniciens

La date du diagnostic sera considérée comme celle du premier symptôme attribuable à la maladie, ou à défaut la première consultation permettant le diagnostic. Les patients seront considérés comme incidents si le tableau clinique survient en 2006 et plus tard. Les patients seront considérés comme

prévalents si un autre diagnostic était porté et s'il y a des éléments cliniques permettant de penser que la maladie avait commencé avant 2006. Seuls les patients vivant en Martinique au moment du diagnostic seront inclus comme incidents dans l'étude épidémiologique.

Nous utiliserons le terme de cliniquement amyopathique quand un patient se présente sans anomalie de la force musculaire et une élévation des CPK sériques supérieure à 3 fois la normale à la première consultation. Il sera considéré comme amyopathique en l'absence de trouble de la force musculaire et d'élévation des CPK sériques au-delà de 3 fois la normale à la première consultation.

Un patient sera considéré comme perdu de vue s'il n'est pas venu en consultation ou en hospitalisation depuis 1 an.

La présence d'une myocardite sera définie si les patients ont des signes cliniques d'insuffisance cardiaque et une échocardiographie et/ou une IRM compatibles. Une atteinte ORL de la myosite est définie par des signes compatibles et une consultation par un ORL qui le confirme.

Données recueillies:

- Données cliniques initiales: pneumopathie interstitielle, arthrites, arthralgies de rythme inflammatoire, mains de mécaniciens, myosite, fièvre,
- Données biologiques initiales : dosage des CPK sériques, CRP, Anticorps antinucléaires, anticorps anti-synthétases,
- Scanner thoracique

Statistiques et éthique:

Pour le calcul de l'incidence, le numérateur est le nombre annuel moyen de patients incidents en Martinique entre 2006 et 2013 et le dénominateur la population de Martinique en 2011 (source INSEE). La prévalence est calculée par le nombre de patients encore en vie et suivis à la date du 31 décembre 2001 au numérateur et de la population Martiniquaise en 2011 au dénominateur. Les chiffres sont rapportés pour 100000 habitants.

Aucune demande auprès des comités de protection des personnes n'a été effectué car il s'agit d'une étude non interventionnelle et que la prise en charge ne s'éloigne en rien des standards de suivi de cette pathologie (même en l'absence de recommandations).

f/ Atteintes ORL des myosites aux Antilles

Les patients inclus dans cette étude avaient l'association d'au moins une maladie auto-immune systémique et une atteinte ORL.

Celles-ci seront définies par :

- les critères internationaux du lupus systémique ACR 1997 [58],
- une définition des myosites par un déficit rhizomélique et, soit une association d'un auto-anticorps spécifique des myosites (anti-synthétases, anti-SRP, anti-PmScl, MI2, MDA5, HMGCoAReductase) avec des CPK supérieurs à 3 fois la normale des CPK, soit la présence d'une biopsie musculaire allant dans le sens d'une polymyosite, d'une dermatomyosite, d'une myosite à inclusion ou d'une myosite nécrosante,

- Une connectivite mixte quand il y a association de plusieurs maladies remplissant les critères internationaux.

Nous avons toutefois considéré en l'absence de signe spécifique de myosite que le lupus systémique était responsable de l'atteinte musculaire, sans appeler cette manifestation connectivite mixte.

- La coexistence de signes ORL ou digestifs hauts et l'examen soit par un ORL, soit par une orthophoniste qui confirme l'existence d'une atteinte ORL.

Les patients n'ayant pas l'association des deux conditions examen ORL positif et critères prédéfinis d'une des maladies auto-immunes systémiques seront exclus. De même, les patients ayant des arguments pour une sclérose latérale amyotrophique, un accident vasculaire cérébral en particulier du tronc, une myasthénie seront exclus.

Les renseignements suivants seront recherchés :

- âge et date de début de la ou des maladies auto-immune, des premiers symptômes musculaires, et ORL,

- Utilisation préalable de médicaments,

- Signes ORL : dysphagie voire aphagie, dysphonie, fausses routes, vomissements, sensation de blocage, nécessité de « manœuvres » pour faire passer le bol alimentaire, toux pendant les repas,

- Options thérapeutiques : corticothérapie orales à fortes doses (1 mg/kg/j) ou en bolus, immunosuppresseurs, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, rituximab,

- Complications immédiates comme pneumopathie bactérienne, arrêt respiratoire, encéphalopathie hypercapnique,

- passage en unité de soins intensifs, en réanimation, intubation oro-trachéale
- Signes cliniques des myosites inflammatoires auto-immunes, du lupus systémique,
- Décès
- Amélioration des signes musculaires et délai
- Disparition des signes ORL définis en terme de temps comme la première consultation ou date d'hospitalisation où il n'y a plus de signe.
- Présence de séquelles permanentes ORL définies comme la persistance au-delà d'un an de signes ORL alors que les signes musculaires ont régressé complètement au moins une fois entre temps.
- Présence d'une récurrence et son délai défini comme la réapparition de signes ORL et de signes musculaires après régression complète

g/ Vascularites des petits et moyens vaisseaux aux Antilles

Il s'agit d'une étude rétrospective et observationnelle portant sur 1 centre, incluant le service de médecine interne du centre hospitalier universitaire de Martinique, qui est centre de compétence régional maladies auto immunes systémiques rares et vascularites. Nous avons recherché les dossiers de patients atteints vascularite des petits et des moyens vaisseaux pris en charge au CHU de Martinique entre janvier 1996 et janvier 2014. Les patients inclus devaient avoir été diagnostiqués ou suivis en Martinique, être d'origine Africaine par auto déclaration, et présenter une polyangéite microscopique, périartérite noueuse, une granulomatose avec polyangéite, une granulomatose éosinophile avec polyangéite selon les critères de l'ACR.

Les critères d'exclusion étaient :

- les vascularites ANCA positives d'origine médicamenteuse.
- diagnostic de polyangéite microscopique, périartérite noueuse, une granulomatose avec polyangéite, une granulomatose éosinophile avec polyangéite ne reposant pas sur les critères ACR.
- données manquantes dans les dossiers empêchant de réunir les critères d'inclusion.

Les sources qui nous ont permis de détecter les cas vascularite des petits et moyens vaisseaux étaient :

- Le département d'informatique du centre hospitalier universitaire de Martinique, les dossiers ont été identifiés à partir du codage PMSI. Les codes suivants ont été utilisés: M313, M301, M317, M308, M300.
- L'interrogation des praticiens et logiciels services concernés par cette maladie (médecine interne, rhumatologie, néphrologie, dermatologie, neurologie, maladie cardiologie, pédiatrie et pneumologie).

Pour chaque pathologie, les critères diagnostiques correspondaient aux critères aux critères ACR sauf pour la micropolyangéite:

Pour la **périartérite noueuse**, les patients devaient avoir au moins 3 critères parmi [68]:

- perte d'au moins 4 Kg sans cause diététique retrouvée
- livedo reticularis
- orchite non infectieuse non traumatique

- myalgies, faiblesse musculaire ou douleurs des membres
- mono, multi ou polynévrite
- pression artérielle diastolique > 90 mmHg
- Insuffisance rénale organique: urée > 0.4 g/L, créatinine > 15 mg/L sans cause infectieuse
- marqueur sériques de l'infection par le virus de l'hépatite B.
- anomalies de l'artériographie coelio-mésentérique ou rénale: présence de : sténoses artérielles ou d'anévrismes n'étant pas d'origine athéromateuse en rapport avec une dysplasie fibromusculaire.
- infiltrats de granulocytes ou cellules mononuclées dans la paroi de vaisseaux de petit et de moyen calibre.

Certains critères excluaient le diagnostic de périartérite noueuse : présence d'une glomérulonéphrite ou d'une hémorragie intra alvéolaire.

Pour **la granulomatose avec polyangéite** [68], les patients au moins 2 critères parmi :

- inflammation nasale ou buccale : ulcérations buccales douloureuses ou non, écoulement nasal purulent ou sanglant écoulement nasal purulent ou sanglant
- anomalies radiographiques pulmonaires à type de nodules fixes, d'infiltrats ou d'image excavées
- anomalies du sédiment urinaire: micro hématurie (> 5 hématies/champ) ou cylindres hématiques

-inflammation granulomateuse histologique dans la paroi d'une artère ou péri, voire extravasculaire (artère de moyen calibre ou artériole)

Pour la **granulomatose éosinophilique avec polyangéite** , les patients devaient avoir 4 critères parmi :

-asthme

-éosinophilie > 10%

-neuropathie, ou mononeuropathie, polyneuropathie,

-infiltrats pulmonaires labiles

-anomalies naso-sinusiennes

-infiltrat extra vasculaire à éosinophiles sur les biopsies.

Pour la micropolyangéite, nous avons pris en compte la définition issue de la conférence de Chapel Hill publiée en 1994 [69], et revisitée [70].

Les patients devaient présenter (combinaisons variables):

-une glomérulonéphrite rapidement progressive associée ou à une hémorragie intra-alvéolaire, avec des signes de vascularite systémique.

-une preuve histologique d'atteinte des petits vaisseaux associée ou non à une glomérulonéphrite pauci immune.

-tout autre symptôme prouvant l'atteinte des petits vaisseaux.

Les formes frontières étaient classées à part, tout comme les atteintes limitées. La date de diagnostic correspondait au moment où le patient remplissait les critères diagnostiques. Les patients étaient considérés comme perdus de vue

s'ils n'étaient plus vus en consultation de suivi ou en hospitalisation depuis plus d'un an.

La rémission était définie par la stabilisation ou l'amélioration de fonction rénale, la disparition des cylindres hématiques, ou régression significative de l'hématurie, la disparition des symptômes systémiques (extra-rénaux) de vascularite.

La maladie résistante était définie par la dégradation progressive de fonction rénale avec sédiment urinaire anormal, la persistance ou l'apparition de nouveaux symptômes systémiques extra rénaux de vascularite malgré un traitement immunosuppresseur.

La rechute était caractérisée par l'apparition d'au moins un des critères suivants: une aggravation rapide de la fonction rénale associée à anomalie du sédiment urinaire, urinaire, une biopsie rénale montrant des lésions nécrosantes ou croissants actifs urinaire, hémoptysie ou hémorragie alvéolaire apparition/expansion de nodules pulmonaires sans infection, vascularite des voies respiratoires pulmonaires sans infection, vascularite des voies respiratoires ou digestives objectivée par endoscopie ou par biopsie, uvéite iridocyclite, nouvelle multinévrite, vascularite nécrosante objectivée sur la biopsie de n'importe quel organe.

Les données suivantes ont été recueillies : âge d'entrée dans la maladie, date du décès, critères l'ACR pour les caractéristiques cliniques et ou date de la dernière consultation, la durée de suivi, les différentes atteintes d'organes, la date de rechute, l'examen anatomopathologique, biologie des ANCA (détection par immunofluorescence indirecte puis ELISA), cryoglobuline, sérologie VIH,

VHB, VHC, HTLV 1 et 2, fonction rénale, sédiment, CRP, le traitement, les complications infectieuses, maladies associées, BVAS au diagnostic.

Une infection était considérée comme grave comme grave s'il y avait eu emploi de traitement antibiotique, antiviral ou antifongique.

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à l'aide d'un tableau de recueil de données standardisées (fichier Excel). Les données ont été remplies dans une fenêtre Excel afin de réaliser des calculs de moyennes et des calculs de proportion.

Les demandes officielles ont été faites à la CNIL (commission nationale de l'informatique et des libertés) avant de récupérer les dossiers sélectionnés par le Département d'Informatique Médical.

i/ Sclérodermie systémique en Martinique et en Guadeloupe

Nadège Cordel et moi-même étions coinvestigateurs principaux sur cette étude. Les données ont été recueillies principalement par Hélène , aidée de Marie Elise Truchetet, moi-même. L'interprétation des données a été réalisée par Hélène, Nadège Cordel et moi-même de même que l'écriture. Les statistiques ont été réalisées par la DRCI de Pointe à Pitre et moi-même.

Critères d'inclusion

Les patients ont été inclus dans l'étude à partir des critères suivants :

- Patient atteint de sclérodermie systémique répondant aux critères ACR (Tableau I), y compris les patients ayant une ou plusieurs autre(s) connectivité(s) associée(s) [71].
- Diagnostic de sclérodermie systémique porté entre le 01/01/2000 et le 31/12/2011 : la date de diagnostic correspond à la date de première conclusion médicale de sclérodermie systémique répondant aux critères ACR.
- Age du patient supérieur ou égal à 15 ans à la date de diagnostic définie précédemment.
- Patient vivant depuis plus de six mois sur le territoire de Guadeloupe et/ou Martinique à la date de diagnostic définie précédemment.

Critères d'exclusion

Les données des patients ont été exclues de l'étude si le dossier médical était introuvable ou mal renseigné, ne permettant pas de définir si les critères d'inclusion étaient respectés.

Mode de sélection des dossiers / recueil des données

Les dossiers des patients atteints de sclérodermie ont été sélectionnés grâce aux moyens suivants :

Pour chaque dossier identifié, les critères d'inclusion ont été étudiés. Les données étaient intégrées dans l'étude si et seulement si le dossier remplissait l'ensemble des quatre critères d'inclusion.

Patients suivis dans un centre hospitalier :

Les dossiers des patients hospitalisés ont été identifiés par la requête informatisée des codages effectués par les praticiens hospitaliers au niveau du Département d'Information Médicale (DIM) avec les critères suivants

- Diagnostic sclérodermie (code M.34) en tant que « diagnostic principal » ou « diagnostic associé » ou « diagnostic relié »
- Période d'étude du 01/01/2000 au 31/12/2011.

Cette recherche a été effectuée au niveau des deux centres hospitaliers de Guadeloupe (CHU Pointe à Pitre Abymes et CH Basse Terre), et au niveau des trois centres hospitaliers de Martinique (CHU Fort de France, CH Trinité et CH Lamentin).

Patients suivis par un médecin libéral spécialiste, en cabinet ou en clinique :

Les dossiers des patients suivis uniquement en consultation à l'hôpital ont été identifiés grâce aux fichiers informatisés. Les médecins (rhumatologues, dermatologues, pneumologues, gastro-entérologues) ont été contactés par téléphone (recherche des spécialistes via l'annuaire téléphonique). Les dossiers ont été identifiés grâce aux fichiers informatisés, en précisant une date de diagnostic entre 01/01/2000 et 31/12/2011. Pour les patients suivis conjointement à l'hôpital et en médecine libérale, seul le dossier hospitalier a été considéré.

En Guadeloupe, ont été contactés : 11 dermatologues sur 11, 8 gastro-entérologues sur 9, 5 pneumologues sur 5, 9 rhumatologues sur 10.

En Martinique, ont été contactés : 11 dermatologues sur 11, 4 gastro-entérologues sur 5, 5 pneumologues sur 5, 5 rhumatologues sur 6

Données recueillies

Les **données démographiques** et de **suivi** suivantes ont été recueillies :

Sexe du patient, date de naissance, Année des 1^{ers} symptômes (date (année) des premiers symptômes rapportés à la SSc, sauf phénomène de Raynaud. Il n'a pas été possible de recueillir la date de début du syndrome de Raynaud.), année de diagnostic (date (année) de la première conclusion diagnostique de sclérodémie systémique répondant aux critères ACR), date des dernières

nouvelles (date de la dernière consultation ou hospitalisation), Nouvelles à la date de point de prévalence (données de survie/décès obtenues à la date de point 30/06/2012 (obtenues par contact téléphonique du patient ou du médecin référent), patient

perdu de vue (les nouvelles d'un patient supposé vivant n'ont pas pu être recueillies à la date de point), date de décès, décès attribuable à la sclérodermie (si la cause du décès est connue, il est évalué le lien possible avec la maladie sclérodermique), phototype (patient ayant un phototype IV, V ou VI d'après la classification de Fitzpatrick : phototype I : peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux ; phototype II : peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs ; phototype III : peau claire, cheveux blonds ou châtain ; phototype IV : peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés ; phototype V : peau foncée, yeux foncés ; phototype VI : peau noire), antécédents personnels du patient (cancer, Grossesse).

Facteurs d'exposition :

Profession (seront considérées comme à risque : exposition professionnelle à la silice et/ou aux solvants et/ou aux hydrocarbures), catégorie socio-professionnelle, selon l'INSEE, habitat (rural si la commune a moins de 2000 habitants ou urbain si la commune a moins de 2000 habitants), renseigné par rapport à l'adresse du patient à la date du diagnostic), présence /absence de tabagisme actif.

Atteintes viscérales cumulées au cours de l'évolution de la sclérodermie systémique :

- Score de Rodnan modifié (score maximal rapporté au cours de la maladie), ulcères digitaux : calcinose, télangiectasies, forme œdémateuse.

Douleurs articulaires, arthrite(s), érosions sur les radiographies standards, acro-ostéolyse sur les radiographies standard.

- La présence d'une atteinte musculaire est définie par l'élévation des CPK supérieure et/ou égale à deux fois la limite supérieure de la normale, et/ou des signes en faveur d'une myosite à la biopsie musculaire.

Fibrose pulmonaire (sur le scanner pulmonaire haute-résolution), DLCO (valeur de capacité de transfert du CO minimale, en pourcentage de la valeur théorique), capacité vitale fonctionnelle minimale. La fibrose pulmonaire sévère est définie par une diminution de DLCO < 60% théorique et de la CVF < 70% théorique, et/ou l'oxygénodépendance.

- HTAP : présence/absence d'hypertension artérielle pulmonaire mesurée à l'échographie trans-thoracique (PaPs > 35 mmHg), confirmée par cathétérisme cardiaque droit (si réalisé) : PaPm > 25 mmHg avec Pcap ≤ 15 mmHg (HTAP précapillaire).

- Cardiomyopathie sans précision, péricardite, troubles de conduction et/ou troubles du rythme, myocardite.

- Atteinte digestive haute (symptômes rapportés de la bouche à l'estomac), atteinte digestive basse (du duodénum à l'anus), atteinte digestive légère (reflux gastro-oesophagien clinique et/ou inflammation de la muqueuse digestive à la fibroscopie et/ou dilatation œsophagienne (TDM), sans critère d'atteinte modérée et/ou sévère), atteinte digestive modérée (présence d'ulcérations de la muqueuse digestive en fibroscopie, sans critère d'atteinte sévère, atteinte digestive sévère (indication chirurgicale et/ou dénutrition et/ou pseudo-obstruction intestinale chronique)

- Dénutrition (définie par une perte de poids de plus de 5% en un mois ou de plus de 10% en 6 mois, ou par un indice de masse corporelle inférieur à 20 kg/m² si moins de 70 ans 21 si 70 ans et plus).
- Protéinurie isolée ou autre atteinte
- Nombre d'organe(s) atteint(s)
- Atteinte viscérale sévère (Fibrose pulmonaire sévère comme définie précédemment, Hypertension Artérielle Pulmonaire, Atteinte digestive sévère comme définie précédemment, Atteinte cardiaque, Crise rénale).
- Antécédent thromboembolique (artériel ou veineux)

Biologie, immunologie (données cumulées) : anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ECT), anti-Scl70, anti-centromère, anti-U1RNP, anti-Sm, anti-ADN natifs. Anticorps anti-cardiolipine ou anti- β_2 GP₁ ou anticoagulant circulant, Sérologie HTLV1.

Autres maladies auto-immunes associées chez le patient : Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire (définie selon les critères proposés par Vitali [60]), Polyarthrite rhumatoïde (définie selon les critères ACR/EULAR 2010 [72]), Thyroïdite auto-immune (définie par une valeur de TSH en dehors des limites de la normale et la présence d'anticorps anti-thyroglobuline et/ou anti-thyropéroxydase), syndrome des anti-phospholipides (définie selon les critères dits de Sydney [73]), Lupus systémique: (définie selon les critères ACR 1997 [58]), Dermatomyosite/polymyosite (définie sur les critères proposés par l'ENMC [74]).

- Antécédents familiaux de maladie auto-immune.

Ensembles des traitements et leurs complications (données cumulées) :

- Ligne de traitement immunosuppresseur/ immunomodulateur : Méthotrexate, MMF, cyclophosphamide, autogreffe de cellules souches, azathioprine, immunoglobulines IV.
- Traitement reçu au moins une fois, sans description de durée, sans description de posologie (sauf pour la dose de corticothérapie maximale quotidienne : ≤ 15 mg/jour ou > 15 mg équivalent prednisone).
- Complications iatrogènes : Infections, ostéoporose, nécrose osseuse, diabète cortico-induit, insuffisance surrénalienne chronique.

A la date de point de prévalence du 30/06/2012, des nouvelles de tous les patients ont été prises soit en consultation, soit par téléphone en contactant le patient lui-même, son médecin généraliste ou son médecin spécialiste référent.

Méthodes statistiques :

Les données ont été recueillies à partir d'un formulaire de saisie élaboré sous le logiciel Epi-Info V3.5.3

L'incidence a été calculée tout d'abord à partir des estimations INSEE de janvier 2012 fournissant, comme dénominateur, associant le nombre d'habitants martiniquais et guadeloupéens de plus de 15 ans. Le nombre de patients incidents moyens sur la date de l'étude a été prise pour numérateur. Une standardisation a ensuite été effectuée sur la population mondiale. Les intervalles de confiance ont été calculés en utilisant une approximation valide pour un nombre de cas supérieur à 50.

Les caractéristiques de la population ont été exprimées sous forme de moyennes et d'écart-type pour les variables quantitatives, et d'effectifs et de fréquences pour les variables qualitatives. Les analyses comparatives de moyennes entre 2 groupes d'individus ont été réalisées à l'aide du test de

Student ou de Mann-Whitney, la comparaison de fréquences a été effectuée à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher (selon le type de distribution des variables ou les effectifs des groupes étudiés). L'analyse de survie a été réalisée selon la technique de Kaplan Meier. Le test du Log-Rank a été utilisé afin de comparer les différentes courbes de survie obtenues en fonction de certains facteurs d'intérêts. L'ensemble de ces analyses a été réalisé à l'aide du logiciel SPSS V17.0. Pour l'ensemble des tests effectués, le risque d'erreur pris en compte était de 5% ($\alpha = 0,05$).

Sur le plan éthique, le caractère non interventionnel et rétrospectif n'a pas rendu nécessaire d'avis du comité de protection des personnes.

j/ Syndrome de Sjögren primaire en Martinique

Nous avons recueilli rétrospectivement l'ensemble des dossiers des patients suivis en médecine interne et rhumatologie pour un syndrome de Sjögren primaire. Celui-ci est défini par les critères américano-Européens qui constituent le critère d'inclusion. Les patients ne présentant pas l'ensemble des critères, notamment virologiques, seront exclus.

Dans les dossiers, nous recueillerons les données suivantes :

Démographiques : âge, sexe, début de la maladie (comptée comme soit la date du diagnostic, soit la date du premier signe attribuable au Sjögren hors phénomène de raynaud), date de dernière visite, décès.

Cliniques : douleurs articulaires inflammatoires avec gonflement ou non, fibromyalgie, neuropathie périphérique, atteinte néphrologique, pancréatique ou pulmonaire, sérite, phénomène de Raynaud, myalgies, atteinte du système nerveux central, vascularite, complications infectieuses glandulaires, adénopathies, complication par un lymphome.

Biologiques : anomalies de la numération formule sanguine, syndrome inflammatoire (CRP et vitesse de sédimentation), cryoglobulinémie, cytolysse hépatique, élévation des enzymes musculaire sériques, anticorps antinucléaires, spécificité des anticorps anti-extrait de cellules thymiques, anticorps anti-centromères, sérologie HTLV-1.

Présence d'une autre maladie auto-immune: thyroïdienne (définie par l'association d'un dysfonctionnement biologique thyroïdien et d'auto-anticorps spécifiques des thyroïdites auto-immunes), neuromyéélite optique (définie par l'existence d'une myélite ou d'une névrite optique associée à un anticorps anti-aquaporine 4, ou l'association des deux manifestations), hépatite auto-immune (définie par une anatomopathologie compatible ou d'une cytolysse hépatique associée à un auto-anticorps spécifique des hépatites auto-immunes), cytopénies auto-immunes (purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique auto-immune ou syndrome d'Evans), syndrome des antiphospholipides [73].

Traitements locaux ou généraux.

Nous comparerons par la suite ces données à celles de la plus grosse série de patients disponibles dans la littérature, celle de Ramos Cazals, dont les patients sont d'origine Européenne [75].

III.2 Epidémiologie

III.2.1 Lupus systémique en Guyane Française

La Guyane Française est une région importante pour l'étude du lupus systémique, car elle cumule plusieurs caractéristiques à la fois : il s'agit d'une population majoritairement d'origine subsaharienne, soumise au paludisme et à peu de pollution, beaucoup moins urbaine mais bénéficiant d'un système de santé permettant un diagnostic aisé des maladies compliquées. Nous avons donc mené une étude de l'épidémiologie et des caractéristiques du lupus systémique dans ce département, en vérifiant la réalité de chaque cas ce qui n'est pas la méthode utilisée par le centre national de référence lupus de la Pitié Salpêtrière qui s'est appuyé sur les données de la sécurité sociale et les déclarations de prise en charge longue maladie remplies par les médecins traitants. Nous avons de même évité l'écueil de ne mesurer une incidence que sur une année, qui ne tient pas compte des variations annuelles retrouvées dans toutes les études réalisées sur cette maladie et qui peut faire varier le nombre de cas quasiment du simple au triple.

EPIDEMIOLOGY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN AFRICAN DESCENT
POPULATIONS: LOW INCIDENCE IN FRENCH GUIANA

Christophe Deligny¹,
Dominique Sainte Marie²,
Emmanuel Clyti²,
Guillaume Beraud³,
Katlyne Polomat¹,
Serge Arfi¹
Pierre Couppié²

¹Service de médecine interne 3C/5D, Centre régional de compétences « maladies auto-immunes systémiques rares », Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, Martinique, France.

²Service de dermatologie, centre hospitalier André Rosemon, Guyane Française, France.

³Service de médecine interne et maladies infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

Corresponding author :

Christophe Deligny, Service de médecine interne 3C/5D Centre hospitalier la Meynard, CHU de Martinique. BP 632, 97261 FORT DE FRANCE cedex, France.

Email: christophe.deligny@chu-fortdefrance.fr

ABSTRACT

Objectives: To determine the incidence, prevalence and characteristics of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in a mainly African descent population of South America.

Methods: We conducted a retrospective epidemiological study with multiple source retrieval to assess all the patients with SLE living in French Guiana (FG).

Results: In FG, the population was 156790 inhabitants in 1999 with an estimation of more than 90% of African descent and 4500 of native American origin. Among 51 patients with SLE, the disease began for 18 between 1995 and 1999 (female: 14; male: 4). The mean annual crude incidence between 1995 and 1999 was 2.29 / 100000 inhabitants (CI95%: 0.5-4) for the whole population and 16.7/100000 (CI95%: 6.12-36.25) in the Native American community between 1993 and 1999. The Prevalence in December 31, 1999 was 21.1 for 100000 inhabitants (CI95%: 14.6-29.5).

Conclusion: We report the lowest incidence of SLE ever reported in an African descent population living in a malaria endemic region, and a high incidence in the population of Native American Indians.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, epidemiology, malaria, French Guiana, Africa

INTRODUCTION

Subsaharian populations have among the highest incidence of SLE in the urban setting of industrialized countries from the northern hemisphere, where they

do not ancestrally originate [1,2]. In Africa, data are scarce, but SLE seems rare [1]. Epidemiology of SLE is unknown for African populations living in outside Africa and industrialized countries.

The role of malaria in SLE has been suspected from decades. [3] Two recent studies give convincing experimental arguments that support the role of this parasitic disease in the emergence of SLE in particular ethnic groups transported outside the regions where malaria is endemic.[4,5] French Guiana (FG) combines unique conditions in the region allowing the early discovery of rare diseases such SLE: health cares are free and easily accessible for all the population; economic features are quite high compared to neighbouring countries; the country is isolated by his geography and the limited development of road travelling facilities to the border countries. This led us to conduct in 2000 a retrospective epidemiological study including all the population of French Guiana to assess the frequency of this disease.

METHODS

Geographical data on French Guiana

French Guiana is a French equatorial overseas part of European Community located in northeastern coast of South America between Brazil, state of Amapa, and Suriname. FG is isolated by the tropical Amazonian forest covering more than 95% of the country, the scarcity of road and of bridges on the rivers naturally separating FG with the 2 border countries. Mean annual temperature is 26.7°C. Amount of sunlight in the area is 2200 hours/year.[6] Population of FG was 156790 inhabitants (77827 females and 78963 males) in 1999.[7] It is essentially of African descent, contrary to majority of the other southern

American countries whose population is Latin American ethnicity. Afro-Caribbean and Maroons issued from the slave trade represented more than 90% of the total population, whereas Amerindians, Asian and French Caucasians less than 10%.[8] Native Indians in FG have been estimated to 4500 inhabitants.[9] FG undergoes a transition to industrial state and Gross Domestic Product (GDP) per capita in 1999 is more than twice those from Amapa state (Brazil) and Suriname.[10] Until then, there is no heavy industrial pollution. Healthcare expenses, even expensive, are supported for all the population by the national health insurance system (French Sécurité Sociale) allowing free treatment of rare diseases such as lupus. French Guiana was in the 90' one of the worst affected territory of South America by malaria.

SLE case ascertainment

We used retrospectively a crosschecking of multiple medical sources to allow the best retrieval of all cases of SLE. Three sources were consulted: (i) department of data processing of the two main hospitals using International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (codes 710.0 and 695.4), and International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (codes L93, M32) classification, (ii) Files of all the physicians of public and private practice in dermatology (n=7), internal medicine or rheumatology (n=7), nephrology (n=2), paediatric practice of the two main hospital (n=6) (iii) Files of antinuclear antibody of Pasteur Institute of French Guiana. The following data were collected: date of the first symptom, first and last consultation (lost of follow up defined if not seen in 1998), medication, existence of another autoimmune disease in the family, clinical and biological 1997 American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE, WHO

classification for renal involvement, non-ACR clinical and biological characteristics, complication of treatment, date of death.[11,12] ANA positivity was considered with dilution above 1/160. Only patients who fulfilled the ACR criteria were included

Statistical analysis

We calculated an average annual crude incidence of SLE for the 1995-1999 period and expressed it for 100000 inhabitants. Incidence were estimated with the number of new cases between 1995 and 1999 as numerator and the population of French Guiana according to the national 1999 census as denominator. [7] About native American Indians, the period 1993-1999 was preferred for incidence calculation because patient number was estimated low and 1993 is the first year we encountered a case of SLE in this community. The total population estimation of Native American indian from FG was given by the conseil général de la Guyane Française.[9] Data of the study have been recorded and analysed with WinPepi (Pepi-for-Windows). 95% Confidence intervals have been calculated using the Poisson distribution. Risk relative CI 95% are calculated by Woolf logit interval.

According to the French law, this study using retrospective methodology does not need any ethic committee's approval. The medical committee of Cayenne hospital approved the study.

RESULTS

Epidemiological and demographic features

All physicians accepted to join the study and 69 patients were found with a careful examination of all their files. Antinuclear antibody (ANA) files of Pasteur institute could not be used, containing insufficient informations to find the patients. Only 51 patients were included in the study as SLE fullfilling the 4 ACR criteria and the others were excluded (figure 1), with 46 women and 5 men (female to male ratio 9.2:1). Mean age for the onset of the disease was 32.2 years old (range 10-69), 32.7 (range 10-69) for women and 29.2 for men (range 17-48). Mean duration of follow up was 5.89 years (range: 0-25) with all cases detected between 1975 and 2000. For 18 patients (female 14; male 4), the disease began between 1995 and 1999 and was included for incidence calculation (figure 2): mean annual incidence of SLE between 1995 and 1999 was 2.29 / 100000 inhabitants (CI95%: 0.5-4): 3.76 / 100000 (CI95%: 2.06- 6.31) for women and 1.05 / 100000 (CI95%: 0.29-2.7) for men. In 1999, 33 patients were alive and followed in outpatient clinics, 13 patients were lost to follow up and five deceased. The crude prevalence of SLE in French Guiana in December 31, 1999 was estimated to 21.1 for 100000 inhabitants (CI95%: 14.6-29.5): 38.6 / 100000 for women (CI95%: 26.3-54.8) and 3.7 / 100000 for men (CI95%: 0.77-10.8). Six patients out of 51 were from Native Indian ethnicity with disease onset between 1993 and 1999: we estimated in this community a mean annual incidence of SLE to 16.7/100000 (IC95%: 6.12-36.25). In this period, with a relative risk of 9.62 (CI95%: 3.7-25.04) when compared with incidence of the non native American indian population.

Clinical and laboratory manifestations

Clinical cumulative features of the 51 patients are in table 1. Six patients (11.8%) had a first-degree relative affected by systemic auto-immune disease

(SLE n=5; polymyositis n=1). No one had drug induced lupus. Two patients had concomitant criteria for SLE and systemic sclerosis. Other less frequent clinical complications included two avascular osteonecrosis. Among two patients who had fibrotic interstitial pneumonia: one was HTLV-1 positive and the other also presented ACR criteria for systemic sclerosis (SSc). In three patients (5.9%) who developed pulmonary hypertension (diagnosed by echocardiography for two and right heart catheterism for one), one had concomitant SSc. Twenty three patients (female 20; male 3, 45.1% of 51) had a renal biopsy with following results according to WHO classification: class I, n=1 (4%); class II, n=3 (14%); class III, n=1 (4%); class IV, n=11 (48%); class V, n=6 (26%), non related to lupus, n=1 (4%).[10] Among these patients with lupus nephritis, 3 needed hemodialysis and one renal grafting, all with class IV nephropathy.

One patient developed an acquired hemophilia. Infectious complications concerned 8 patients: 4 of low severity (including crusted scabies) and 4 severe (including plasmodium falciparum malaria, n=1; fatal cerebral cysticercosis, n=1). Seven patients presented vascular complications: ischemic stroke (n=5 including a probable cerebral vasculitis), one transitory ischemic attack and a myocardial infarction.

Main laboratory features included: ANA 100%, anti-dsDNA antibody (85%), anti-SSA antibody (39.2%), anti-SSB antibody (17.6%), anti-Sm antibody (35.3%) anti-RNP antibody (47.1%).

DISCUSSION

Epidemiology of SLE remains rare in South America with only two publications in Brazil.[13-14] This study is the first to examine the frequency of SLE in an

original African-descent population living in a tropical climate with endemic malaria (conditions that are very similar to the Guinea coast where the African descent population from FG comes through the slave trade) and that also undergo a transition to an industrial economy. Population of FG is ethnically different than the Latin American countries that published the majority of these studies (Brazil, Argentina, Chile, Colombia, Venezuela) on account of multiple reasons: natural barrier that constituted the Amazonian forest, historic large predominance of African descent population in FG, predominant relations with metropolitan France and the French West Indies (FWI). Since Fessel and Siegel's pioneer work, the disease is undoubtedly recognized as more frequent in African descent populations compared with the Caucasian.[15-17] Mean epidemiologic studies on SLE in population of African descent are summarized in table 2.

In the region, the incidence and the prevalence of SLE seems lower in FG than in Natal, Brazil, but the last concern limited proportion of African descent population without exposure to malaria.[13] Compared with the West Indies, the incidence is lower than in Martinique for the female but not for male.[18,19] It seems also lower than in Curacao but confidence intervals do not allow to observe significant differences.[20] Moreover, FG seems to present the lowest incidence of SLE ever found in a population of African ancestry. Several reasons could explain these differences:

(1) A less developed medical organization with less physicians and incomplete access to all fields compared to the majority of previous studies; However the health system in FG includes: (i) health centers with general practitioners even in the main little towns all over the county, (ii) local regular specialised consultations, (iii) from a distance specialised consultations by telemedicine

and if necessary, (iiii) sanitary evacuations by planes to Cayenne hospital or to metropolitan France or Martinique (payed by the national health insurance with no charge for the patient);

(2) Method of cases ascertainment: patients living far from the main cities or hospitals could escape to our searching methodology;

(3) Different genetic background that may play a role in susceptibility to lupus;[21-23].

(4) Original climatic and environmental features (fauna, flora) in a population who lived mainly in rural or semi-rural setting have been evoked as acquisition factors in population of African descent along the slave trade; [24-25]

(5) Equatorial infectious diseases and most of all malaria, that is already know to be a predisposing factor by the selection of small nuclear polymorphism in FCGR2B but has a strongly suspected direct role in the inhibition of emergence from autoimmune diseases;[4,5]

(6) Limited exposure to classical industrial pollution, low exposition to tobacco compared to metropolitan France that could have a role in the emergence of lupus;[26-29]

(7) Possible underestimation of case by memory bias.

Otherwise, if the high frequency of SLE in numerous Native Indian populations of North America is supported by several studies, epidemiology was unknown in South America whereas Amerindian ancestry seems to be a risk factor.[23,30-33] Our data suggest a similar higher rate in the Amerindians of FG that share a similar genetic background.[34] But, there are some limitations to our results: (i) even official, amount of Native Indians population is only

estimation, of this community because ethnic count is not allowed by the French constitution, (ii) a limited number of patients, (iii) comparison of 2 overlapping periods and not exactly the same length. Furthermore, prevalence in FG is also low, but probably reduced by a follow up interruption.

Our SLE patients exhibit close demographic features to African descent patients of other geographical origin: age of disease onset concerning mainly the 20-39 years old class, corresponding to the reproductive-age women, characteristics of African descent patients when compared to the Caucasians.[35] We found only one patient with disease onset over 60 years old, attesting to the relative paucity of late onset lupus in African descent populations contrary to Caucasian populations, especially in the Northern Europe.[36] Main clinical manifestations are similar to the other series of black patients: frequency of renal manifestations (despite population based recruitment including milder form) is noteworthy when compared with Caucasian series.[37] The presence of specific cutaneous lupus manifestations such as mucinosis, tumidus and Rowell syndrome are rarely pointed out in SLE studies. Laboratory expressed classic features in African descent SLE populations with high frequency of antibodies anti-RNP and Sm.[2,37] Infectious complications such as Norwegian scabies, malaria or cerebral cysticercosis are rarely reported in SLE and seems to be related to equatorial climatic and socio-economical conditions in FG.

The careful examination of all files one by one at outclinic patients could not totally avoid the memory bias in ascertainment case. It has to be kept in mind that SLE manifestations in this study are population based and included lower disease activity (generally captured as outclinic patients) as more active disease (also necessitating hospitalisation): conclusion in the comparison with hospital based data could introduce bias. But the relatively low number of patients

weakens conclusions in our study too.

Our data indicated that in FG, an equatorial country with one of the highest GDP per capita of South America, high amount of sunlight and limited classical industrial pollution, with malaria exposure, SLE seems to be rare compared to all other African descent populations already explored. Low incidence of SLE in FG could be partly explain by the role of malaria in inhibiting autoimmune diseases. Homozygosity for the minor allele of FCGR2B is more frequent by selection pressure in populations from countries where malaria is endemic, confers a protection against severe malaria and is linked with SLE in various ethnic groups (African, Asian, Caucasian).[5] This could also partly explain why populations of African origin that left malaria endemic areas, have high incidence of SLE while lupus is supposed rare in Africa, and why highest prevalence rates are found in people of Asian and African extraction living in industrialized countries.[2,24-25]

CONCLUSION

We report the first epidemiology of SLE in a malaria endemic region that is the lowest incidence ever described in an African descent population. This work also suggests that malaria could be a protective factor against SLE in African origin people. In contrast, the native Indians of French Guiana seem to have high incidence, but no definite conclusion can be drawn regarding the limited number of patients. However, the methodology of our study could not exclude bias or underestimation. Other prospective epidemiological study conducted in African or Asian populations exposed to this parasitic disease may help to ascertain this relation.

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors

REFERENCES

- [1] Bae SC, Fraser P, Liang MH. The epidemiology of systemic lupus erythematosus in populations of African ancestry: a critical review of the "prevalence gradient hypothesis". *Arthritis Rheum* 1998;41:2091-2099.
- [2] Tickly M, Navarra SV. Lupus in the developing world – is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:643-655.[1] Greenwood BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet* 1968;2(7564):380-382.
- [3] Greenwood BM, Voller A. Suppression of autoimmune disease in NZB and NZB-NZW F1 hybrid mice by infection with malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1970;64:7.
- [4] Clatworthy MR, Willcocks L, Urban B, et al. Systemic lupus erythematosus-associated defects in the inhibitory receptor FcγRIIb reduce susceptibility to malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:7169-7174.
- [5] Willcocks LC, Carr EJ, Niederer HA, et al. A defunctioning polymorphism in FCGR2B is associated with protection against malaria but susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:7881-7885.
- [6] Situation géographique et climat de la Guyane française, CIRAD. Available in http://plantes-rizieres-guyane.cirad.fr/generalites/situation_geographique_et_climat_de_la_guyane_francaise. Accessed October 13, 2014.
- [7] Population de la Guyane Française. Recensement de mars 1999. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Available in <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales99/departement.asp?annee=1999&dep=973>. Accessed October 13, 2014

- [8] Levinson D. The Americas-French dependencies. *Ethnic Groups Worldwide: a ready reference group handbook*; Phoenix, Arizona: Oryx press; 1998:350.
- [9] Population de la Guyane. Conseil Général de la Guyane. available on <http://www.cg973.fr/-Economie->. Accessed October 13, 2014.
- [10] La Guyane et le commerce transfrontalier. Chambre de commerce et d'industrie de la Guyane. Available in http://www.guyane.cci.fr/fr/international/cooperation_regionale/etudes_chiffres_et_statistiques. Accessed October 13, 2014.
- [11] Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997, 40:1725.
- [12] Churg J, Bernstein J, Glassock RJ: *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease*, 2nd Ed., Tokyo, Igaku-Shoin, 1995, pp 151–155
- [13] Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002;11:528-532.
- [14] Senna ER, De Barros AL, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004;31:594-597.
- [15] Siegel M, Holley HL, Lee SL. Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus. Comparative data for New York City and Jefferson County, Alabama, 1956-1965. *Arthritis Rheum* 1970;13:802-811.
- [16] Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med*. 1974; 134: 1027-1035.
- [17] Jordan JM, Lawrence R, Kington R, et al. Ethnic health disparities in arthritis and musculoskeletal diseases: Report of a scientific conference. *Arthritis Rheum* 2002;46:2280-2286.
- [18] Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, et al. Systemic lupus erythematosus in Martinique: an epidemiologic study. *Rev Med Interne*. 2002;23:21-29.
- [19] Flower C, Hennis AJ, Hambleton IR, et al. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: incidence, clinical manifestations, and survival

in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1151-1158.

[20] Nossent JC. Systemic lupus erythematosus on the Caribbean island of Curacao: an epidemiological investigation. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1197-1201.

[21] Chakraborty R, Kambok I, Ferrel RE. "Unique" allele in admixed populations: a strategy for determining "hereditary" population differences of disease frequency. *Ethnicity Dis* 1991;1:245-257.

[22] Molokhia M, Hoggart C, Patrick AL, et al. Relation of risk of systemic lupus erythematosus to west African admixture in a Caribbean population. *Hum Genet*. 2003;112:310-318.

[23] Seldin MF, Qi L, Scherbarth HR, et al. Amerindian ancestry in Argentina is associated with increased risk for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2008;9:389-393.

[24] Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus* 1995;4:176-178.

[25] Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus [review]. *Arthritis Rheum* 1998;41:1714-1724.

[26] 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;54:3648-3654.

[27] Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:849-857.

[28] Guadeloupe, Guyane Française et Martinique. Panamerican Health Organisation. available on <http://www.paho.org/HIA/archivosvol2/paisesfra/French%20Islands.pdf>
Accessed october 13, 2014.

[29] Morton RO, Gershwin ME, Brady C, et al. The incidence of systemic lupus erythematosus in North American Indians. *J Rheumatol* 1976;3:186-190.

- [30] Atkins C, Reuffel L, Roddy J, et al. Rheumatic disease in the Nuu-Chah-Nulth native Indians of the Pacific Northwest. *J Rheumatol* 1988;15:684-690
- [31] Boyer GS, Templin DW, Lanier AP. Rheumatic diseases in Alaskan Indians of the southeast coast: high prevalence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:1477-1484.
- [32] Peschken CA, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol*. 2000;27:1884-1891.
- [33] Fagundes NJ, Kanitz R, Eckert R, et al. Mitochondrial population genomics supports a single pre-Clovis origin with a coastal route for the peopling of the Americas. *Am J Hum Genet* 2008;82:583-592.
- [34] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 2010;39:257-268.
- [35] Jonsson H, Nived O, Sturfelt, et al. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990;29:185-188.
- [36] Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, et al. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. *Lupus* 2002;11:161-167.
- [37] Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum* 1982;25:55-60.

Table 1: Cumulative clinical manifestations of 51 SLE patients from French Guiana.

Age	Population of FG by age in 1999	Incident cases of SLE 1995-1999 by age (female/male)	Specific mean annual incidence by age 1995-1999 (CI 95%)	Prevalent cases of SLE by age in 1999 (female/male)	Prevalence of SLE in 1999 (CI 95%)
0-19 yo	67860	4 (3 / 1)	1.36	4 (3 / 1)	5.9
20-39 yo	49168	9 (7 / 2)	3.74	24 (22 / 2)	48.8
40-59 yo	30366	5 (4 / 1)	3.2	8 (8 / 0)	26.3
> 60 yo	9396	0	0	0	0
Total	156790	18 (14 / 4)	2.39 (1.42-3.78)	36 (33 / 3)	21.1 (14.6-29.5)

Table 2: Mean crude annual incidence between 1995 and 1999 and prevalence in 1999 by age class of systemic lupus erythematosus in French Guiana.

Cumulative clinical manifestations	Number of patients (%)
Malar rash	14 (27.5)
Discoid lesion	9 (17.6)
Photosensitivity	11 (23.5)
Oral or nasal ulcers	9 (17.6)
Alopecia	9 (17.6)
Cutaneous vasculitis	4 (7.8)
Miscinoses	3 (5.9)
Rowell syndrome	2 (3.9)
Tumid lupus	3 (5.9)
Secondary Sjögren syndrome	11 (21.6)
Raynaud's phenomenon	8 (15.6)
Arthritis	40 (78.4)
Pericarditis	14 (27.5)
Myocarditis	2 (3.9)
Pleurisy	6 (11.8)
Pulmonary embolism	4 (7.8)
Renal manifestations*	33 (64.7)
Seizure	1 (2)
Psychosis	2 (3.9)
Polymyopathy	3 (5.9)
Mononeuritis multiplex	3 (5.9)

Table 3: Population based epidemiology studies in African descent populations with systemic lupus erythematosus.

African-American		Afro-Caribbean	Afro-Caribbean	Afro-Caribbean	African descent		
Siegel [14]	Frenkel [15]	Hutchberg [43]	MacCarthy [44]	Norman [18]	Hopkinson [45]	Deligny [17]	Johnson [46]
USA	USA	USA	USA	Curacao	UK	Martinique (FWI)	UK
1956-1965	1965-1973	1970-1977	1985-1990	1980-1989	1990	1990-1999	1991
New York	Alabama						
M: 1.4 F: 7.54	M: 0.25 F: 2.65	ND	M: 0.7 (0-3) F: 9.2 (6.8-12.5)	4.5 (0.4-8.8) M: 1.13 (0.9-3.1) F: 7.86 (2.3-13.3)	31.9 (0-69.8)	4.7 (2.5-6.9) M: 0.7 (0.3-1.1) F: 8.5 (7.2-9.8)	F: 25.8 (6.9-50.2)
M: 3.03 F: 49.1	M: 0 F: 16.2	F: 282.5 or 410 between 15-64 yo	ND	ND	M: 8.5 (2.8-14.2) F: 83.8 (65.8-101.8)	207 (11-302)	64.2 (56.2-72.2)
26	33	19	223	48	68	3	245
			all				6
							> 18 yo
New York / Jefferson county	Crude data	Baltimore	Crude data	Crude data	Europe n Population	Crude data	West Midlands
No international criteria	1971 ACR criteria	1971 ACR criteria	1982 ACR criteria	1982 ACR criteria	1982 ACR criteria	1982 ACR criteria	1982 ACR criteria

M: male; F: female; ND: not determined; AC Afrocaribbean, A: African.

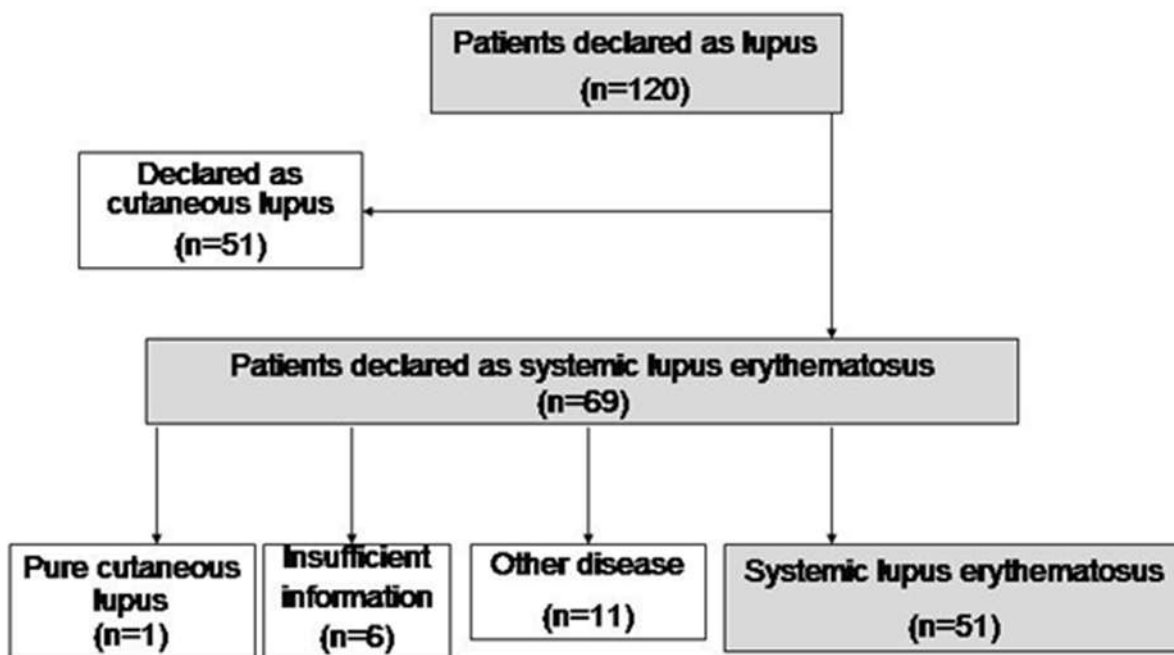


Figure 1: Flowchart of patient selection

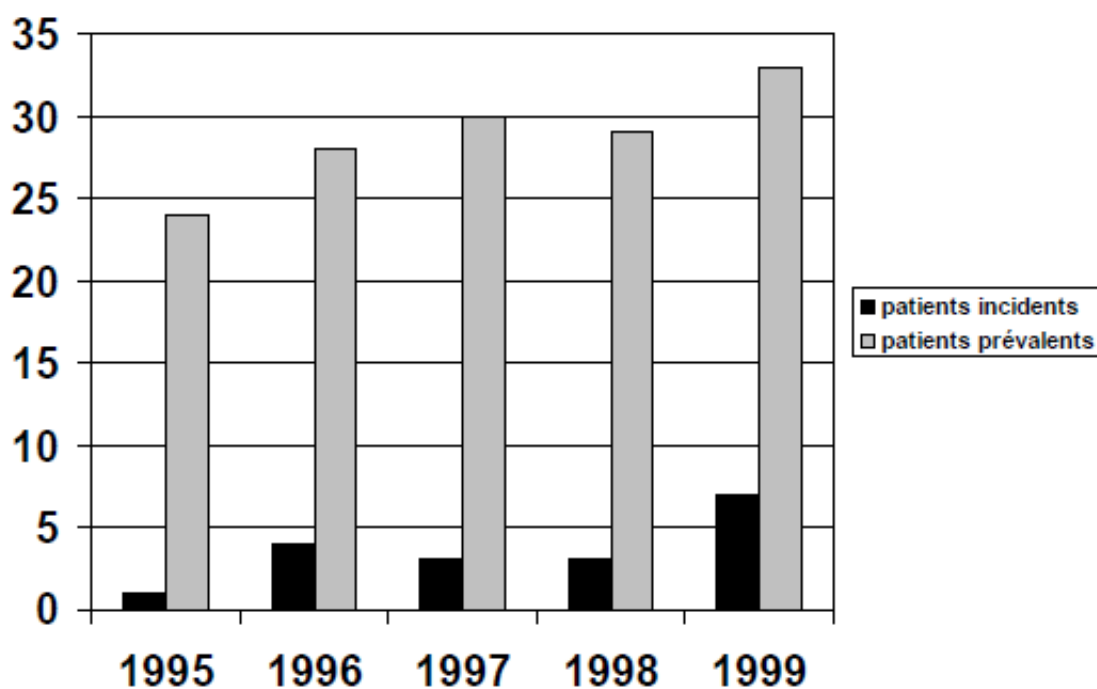


Figure 2: Incidence and prevalence of patients with SLE in French Guiana between 1995 and 1999.

Nous avons donc montré à travers cette étude, une faible prévalence du lupus systémique en Guyane Française, seul lieu où cette maladie a été étudiée dans une population principalement d'origine Africaine, qui soit potentiellement exposée au paludisme.

Quand on compare lupus purement cutané et lupus systémique (figure 3), on voit que les chiffres sont très proches, comme dans le comté de Rochester aux USA.

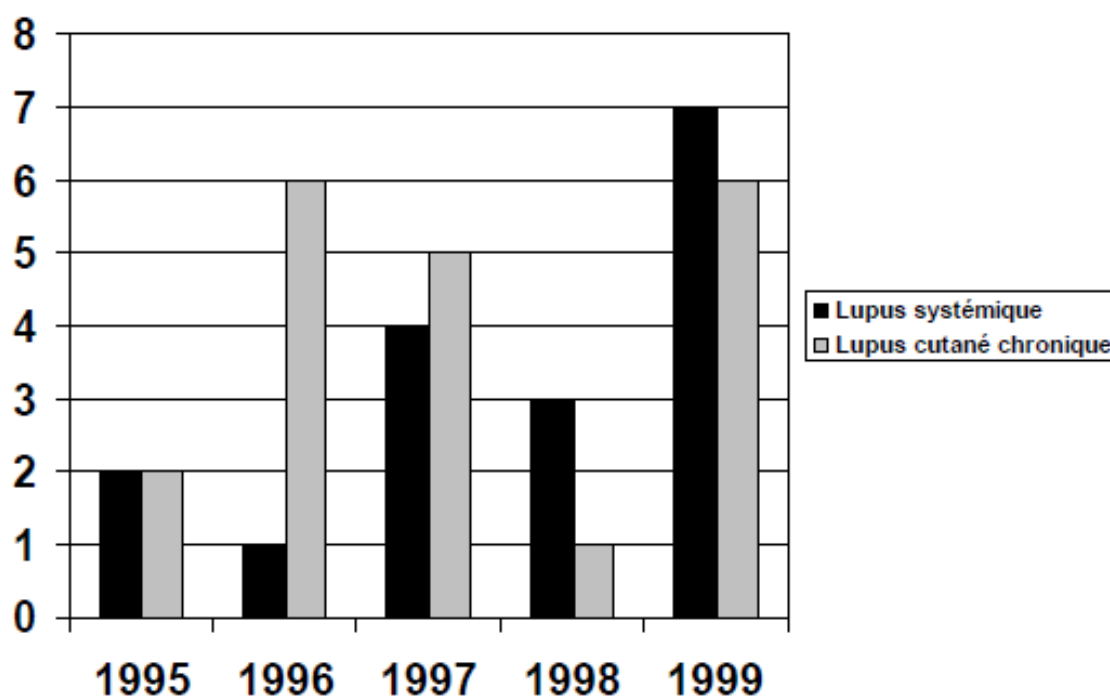


Figure 3: Comparaison du nombre de cas incidents de lupus systémique et de lupus purement cutanés entre 1995 et 1999 en Guyane Française.

III.1.2 Maladie de Kikuchi-Fujimoto.

Comme il n'y a pas de données sur l'épidémiologie de cette maladie au monde, nous avons cherché à mesurer une incidence en Martinique. Il y a eu 24 cas incidents en Martinique dont 16 cas de sexe féminin, entre le 1er Janvier 1991 et le 31 Décembre 2013 avec une moyenne de 1,04 cas/an (figure 4).

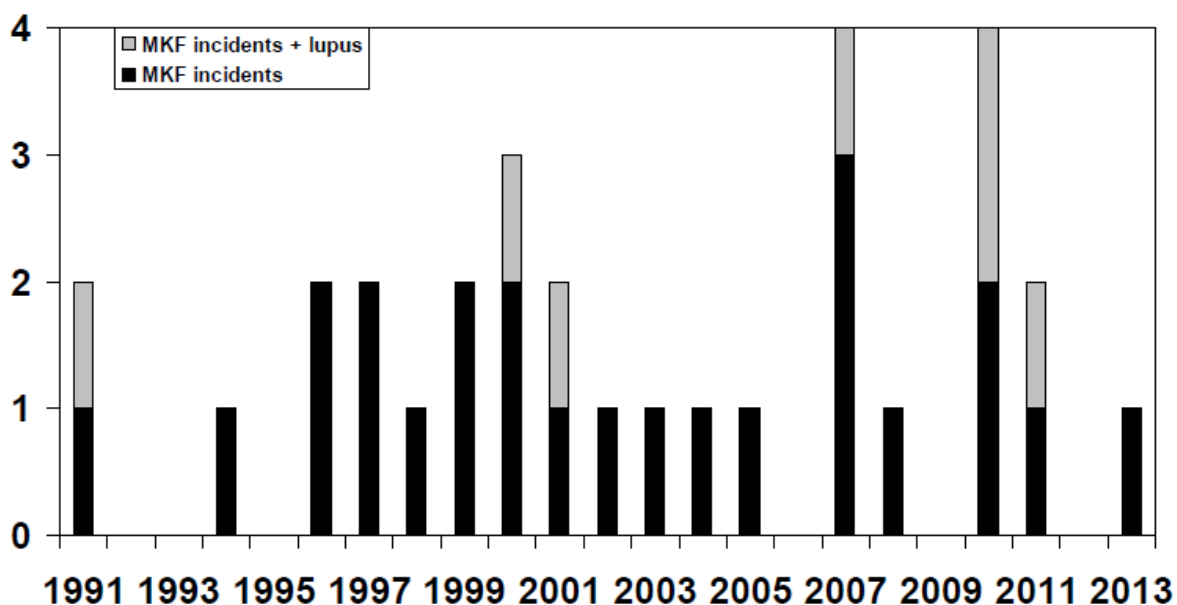


Figure 4 : Apparition de cas de maladie de Kikuchi-Fujimoto avec ou sans lupus systémique en Martinique entre 1991 et 2013. *Ordonnées : nombre de patient(s) ; abscisse : date.*

L'incidence annuelle moyenne brute pour 10^6 habitants était de 2.62 cas (IC 95%: 0-5.6) dans la population générale, de 3,28 cas dans la population féminine et de 1,92 cas dans la population masculine (tableau XVIII). Il existait 6 cas de lupus dont 4 cas de LES, 2 cas de lupus cutané chronique incidents en Martinique soit 25% des cas Martiniquais entre 1991 et 2013. Un septième cas de LES était retrouvé avec un début de la maladie antérieur à 1991, ce qui fait 29.2% des patients ayant une maladie de Kikuchi-Fujimoto liée au lupus.

L'incidence annuelle moyenne brute de l'association lupus systémique-Maladie de Kikuchi-Fujimoto était de 0.44 pour 10^6 habitants dans la population générale martiniquaise entre 1991 et 2013.

Les limites de cette étude sont sûrement à rechercher dans une attitude attentiste (légitime) de certains médecins qui revoient les patients à quelques semaines et donc ne proposeront aux patients de biopsie que si les adénopathies persistent. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic anatomopathologique écrit est de environ 3 mois dans notre série, soit finalement assez raisonnable (environ 2 mois à la biopsie), et en effet proche de ce qui se fait ailleurs : 38 jours à 3 mois. Le biais de mémoire est rattrapé par les registres des 2 unités d'anatomopathologie de Martinique, qui s'ils sont bien tenus, sont à même de compenser le caractère rétrospectif.

Au total, il s'agit de la première évaluation de la fréquence de cette maladie. Elle est très liée en Martinique au lupus systémique.

III.1.3 Syndrome des anti-synthétases en Martinique

Le syndrome des anti-synthétases est variable dans son expression selon la fréquence relative des autoanticorps. Il n'y a dans la littérature aucune donnée sur la fréquence de cette maladie dans une population. Nous avons mené une étude prospective avec pour objectif de décrire l'incidence et la prévalence du syndrome des anti-synthétases en Martinique. Nous avons inclus 18 patients entre 2006 et 2013. La répartition dans le temps et selon les auto-anticorps spécifiques de la maladie de ces inclusions est décrite dans la figure 5. Ceci permettait de calculer une incidence et une prévalence décrites dans le tableau II.

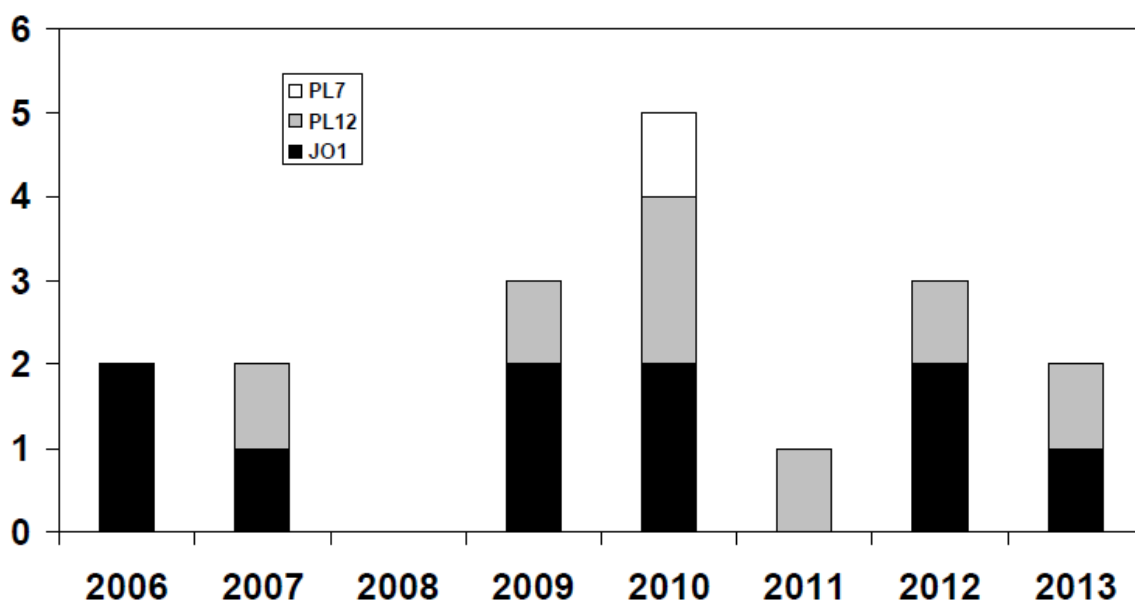


Figure 5 : Nombre de nouveaux syndromes des anti-synthétases dans le temps selon les autoanticorps en Martinique entre 2006 et 2013.

Tableau II : Epidémiologie du syndrome des anti-synthétases en Martinique

Epidémiologie	Total	JO1	PL12/PL7
Incidence annuelle moyenne brute 2006-2013 (pour 10 ⁶ habitants)	5.6	3.1	2.5
Prévalence 2013 (pour 10 ⁶ habitants)	67.5	37.5	30

Aucun patient n'était perdu de vue. Il s'agit de la première évaluation épidémiologique de ce syndrome au monde. L'ensemble des patients avec une pneumopathie interstitielle non expliquée ayant été vus par un spécialiste de cette maladie, la participation du centre national de référence « maladies neuro-musculaires rares » du CHU de Martinique pour les myosites inflammatoires, la participation du seul laboratoire d'auto-immunité de l'île, qui est le seul à faire les DOT myosites, permet de penser que le recrutement est complet. On ne peut extrapoler aux autres populations car le profil des auto-anticorps est totalement différent de ce qui est décrit dans les populations européennes, plus proche des séries asiatiques. Il faudra donc attendre la constitution d'autres études à base de population pour pouvoir être comparées.

III.1.4 Maladie de Behcet en Martinique

1

Epidemiology and characteristics of Behcet's disease in African populations: retrospective study in Martinique.

Christophe Deligny¹, M.D., associate professor
 Lionel Antonio², M.D.
 Guillaume Beraud³, M.D.
 Jocelyn Inamo⁴, M.D., PhD, associate professor
 Aissatou Signate⁵, M.D.
 Patrick Numeric¹, M.D.
 Harold Merle⁶, M.D.
 Emilie Baubion⁷, M.D.
 Georges Jean Baptiste¹, M.D., professor
 Serge Arfi¹, M.D., professor
 Katlyne Polomat¹, M.D.

¹ Internal medicine and rheumatology unit

² Vascular medicine unit

⁴ Cardiology unit

⁵ Neurology unit

⁶ Ophthalmology unit

⁷ Dermatology unit

Centre Hospitalier Universitaire de Martinique, Martinique, French West Indies

³ Internal medicine and infectious diseases

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

Financial support and disclosure: The author have no funding nor disclosure to declare

Corresponding author: Christophe Deligny

Address: Internal Medicine and Rheumatology Unit and "competence center for rare systemic autoimmune diseases and vasculitis", University Hospital Pierre Zobda-Quitman, Fort de France, Martinique, French West Indies, France.

PO Box 632, 97261 FORT DE FRANCE cedex,

Tel 0033+596552255, Fax 0033+596758445,

Mail : christophe.deligny@chu-fortdefrance.fr

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the incidence, prevalence and features of Behcet's Disease in an African origin population, because data are very limited and epidemiology is unknown.

Methods: the study was retrospectively carried out by multiple source retrieval in Martinique, a French Caribbean island of almost 400,000 inhabitants mainly of African ancestry. We used three different sources to identify all Behcet's Disease patients.

Results: We found 32 patients from 1968 to 2011, 19 of which fulfilled the international criteria (definite cases). Sex ratio was 1.91. The mean age of onset was 40.21 years (range 8-64 years) with 28.1% presenting after 50 and 9.4% after 60. Main clinical characteristics were: high frequency of the neurological involvement (40.6%), low rate of uveitis (15.6%), and low rate of vascular disease (15.6%). During the 1997-2011 period, the mean annual incidence was $2.15/10^6$ (95% CI 0.99-3.47) for definite cases, $3.8/10^6$ (95% CI 2.31-5.45) for all patients. The crude prevalence in 2010 was $44.6/10^6$ (95% CI 24.8-66.9) for definite cases and $66.9/10^6$ (95% CI 42.1-94.1) cases for all patients.

Conclusion: This study is the first to show the frequency of Behcet's Disease in populations of African-descent. Including only patients fulfilling international criteria, our study indicates a similar frequency in this population than in the Caucasian populations, but a higher frequency if we included all our definite and probable patients.

INTRODUCTION

Behcet's disease (BD) is a systemic inflammatory disorder with considerable variability in presentation and frequency around the world. It occurs more frequently in the Mediterranean basin, the Middle East, and several Asian countries, but occurs less frequently in Europe and in the United States. Little information is available in the field concerning its prevalence and characteristics in people of African origin. The first important case series, found only 59 patients of African origin with BD in the literature¹ and a recent single centre added 50 more patients². In addition, one study allowed a hospital based estimation of disease frequency in an African descent population: Lannuzel studied the prevalence of BD in Guadeloupe, another French Caribbean island, and estimated the frequency to be at least 3/100,000 in 2002³. Despite the limited data, patients of African origin with BD seemed to have more frequent neurologic involvement and rarely to be HLA B51 positive^{4,5}. To study incidence, prevalence and characteristics of BD in the black diaspora, we surveyed all private and public physicians concerned with BD in Martinique, a sister French Caribbean island, enjoying western conditions with free health care.

METHODS:

Martinique is a French Caribbean island with 403795 inhabitants⁶. The majority of the population is of black African descent (>90%)⁵. Health care is freely provided by the French national health system.

Study setting: in 2009, 2010 and 2011, we undertook a comprehensive review of patients with BD using private and public practice data as well as data from the French National health system. The review included all patients presenting with BD to physicians in Martinique before 2012.

4

Patient definition: We included patients as definite cases if they fulfilled the international study group criteria for BD⁶. In our practice, we also regularly diagnose patients of African descent with BD despite not meeting all of the international criteria. We defined this population as probable BD. We included patients as probable cases if they had recurrent oral ulcers (a minimum of 3 in 12 months) associated with any one of the three following presentations: (1) recurrent genital ulcers plus one of the following: arthritis, erythema nodosum, pseudofolliculitis, positive pathergy test, uveitis, colic or ileocecal ulcerations, vascular disease (superficial or deep vein thrombosis, arterial aneurism), cerebral involvement, epididymitis; (2) two of the precedent criteria; (3) one of the preceding criteria plus HLA B51 positivity and no differential diagnosis. We reviewed the medical files and interviewed patients to determine the following: age at disease onset (defined as first consultation that diagnosed the disease), age at first sign attributable to the diagnosis, the demographic and cumulative clinical disease characteristics, HLA B51 determination, treatment, evolution of the disease, and mortality. It was not possible to provide the ethnic origin of the study patients.

Patient recruitment: We reviewed three different sources to obtain this data. The first source was medical records from the three main hospitals of Martinique (academic Fort de France, Lamentin and Trinité). In France, each patient's hospitalization is associated with a diagnosis code attached to one or more ICD classifications (ICD-9 codes 136.1 and 711.2). For these hospitals, in addition to the inpatient records, we also reviewed the outpatient medical records for all associated ophthalmology, internal medicine (that includes an official competence center for rare systemic autoimmune diseases), dermatology and rheumatology clinics. We thus were able to identify patients with BD seen at these institutions. The second source was the local database of the national health center. The third source was the medical records for the six private practice rheumatologists not associated with the three major hospitals.

5

Additionally, we sent a written questionnaire to all private practice ophthalmologists, vascular medicine physicians, and vascular surgeons to inquire about the presence of BD among their patients. In the absence of any answer, we called individually each of the non-responders to ask them. We included all of the BD patients identified by these private practitioners in our study. We did not contact all the general practitioners in Martinique because we think it is highly unlikely that they diagnose and manage such rare disease without any specialized advice.

Statistics and Ethics:

Total and sex specific incidence were estimated using the number of new cases between 1998 and 2011 as numerator and the population of Martinique according to the national 2008 census as denominator. An exact 95% confidence interval was constructed assuming that the number of annual incident cases followed a Poisson distribution.

No formal ethical acceptance is required for retrospective studies, according to French law.

RESULTS:

Fifty-one patients had the diagnosis of BD through 2 sources (see flow chart in figure 1).

Sources participation: Only two sources were effective for identifying patients with BD. The national health system provided five possible patients but without any basic data that could allow the comparison with other already known patients. Thus, we could not use this as a source for our study. All hospitals and physicians of public practice agreed to provide medical records on patients with the diagnosis of BD. All private practice rheumatologists' patients files were screened in totality either manually or electronically. Answer rate to the questionnaire was 88.3% (25 out of 31) for private ophthalmologist and 100% for vascular medicine and surgery.

Patient's basic characteristics: 32 patients fulfilled the criteria between 1968 and 2011: 19 were definite and 13 probable. Basic and clinical characteristics are available in table 1 and table 2, respectively, allowing comparison between definite and probable cases. Age at diagnosis for all patients is in figure 2. The mean time of follow up for our patients was 9 years. No patients died during this period, but five patients were lost to follow up (see table 1).

Clinical and biological features: Main characteristics of our patients are in table 2. Considering all patients (definite and probable), the large majority had recurrent genital and oral ulcers (84.4%). Nine patients had fever at the onset of their disease. Patients with parenchymal neuroBD express their disease as follows: brainstem involvement (n=7, 3 probable, 4 definite cases) associated in two cases with hemispheric involvement (all probable cases) and the localisation was not possible for 1 probable patient. Four patients had pleiocytosis. All patients had an MRI of the brain. The main manifestations were: pyramidal signs and cerebellar syndrome in half of the patients. No isolated or associated spinal cord involvement was discovered. None of our patients experienced cerebral venous thrombosis. Two patients had headaches without any brain involvement and one varicella-zoster virus associated polyradiculoneuritis. No patient had taken cyclosporin, which has been associated in Japanese patients with progressive chronic neuroBD¹⁰. Joints involved are mainly hand (22%), ankle (16.2%), and knee (16.2%). Only one patient had associated spondylarthropathy. Superficial and venous thromboses were localized only in the lower limb. The sole arterial thrombosis was retinal. Two patients experienced pericarditis and one myocardial aneurysm (6.2% and 3.1%, respectively). One patient had MAGIC syndrome with polyarthritis, erythema elevatum diutinum, pericarditis, pseudofolliculitis, episcleritis, chondritis of nose, ear, and recurrent oral and genital ulcers. HLA B51 positivity was found in 2 probable patients and in none of the definite patients.

Epidemiology: In 2011, 27 patients were alive and consistently followed. The crude prevalence in 2010 was: 66.9 (95% CI 42.1-94.1) cases per 10^6 inhabitants, 44.6 (95% CI 24.8-66.9) cases per 10^6 inhabitants for definite cases, 22.3 (95% CI 9.9-37.1) cases per 10^6 inhabitants for probable cases, 39.2 (95% CI 22.3-59.4) cases per 10^6 inhabitants for women and 27.2 (95% CI 12.4-44.6) cases per 10^6 inhabitants for men. During the 1997-2011 period, 23 diagnoses of probable (n=10) and definite (n=13) BD were made. The crude mean annual incidence during these 15 years was: 2.15/ 10^6 for definite cases (95% CI 0.99-3.47), 1.65/ 10^6 for probable cases (95% CI 0.66-2.81), 3.8/ 10^6 for all patients (95% CI 2.31-5.45), 2.31/ 10^6 for females (95% CI 1.16-3.63) and 1.49/ 10^6 (95% CI: 0.66-2.48) for males.

DISCUSSION:

This retrospective multisources study provides the first epidemiology evaluation in a population of African origin. It also provides a description of BD characteristics in a large cohort concerning the black diaspora. If ethnic differences in the expression of the disease have recently been considered controversial, this is related to the paucity of population-based studies of the BD pattern in various ethnic backgrounds (a population-based study is the only way to describe all expressions of a disease without bias, including severe and benign forms) ⁸. Our study demonstrates some features in our population that could be regarded as original in comparison to other ethnic groups:

- Sex: the feminine predominance of BD, although not statistically significant, could be an explanation for the lower severity of the disease in our population. This particularity was not observed by Savey et al².
- The first main characteristic is the frequency of late disease onset: one third of all patients were diagnosed after 50 years. Moreover, 3 patients (9.4%), all definite cases, experienced

8

BD after 60 years, which is considered exceptional. The mean age at diagnosis of all patients is more elevated than in any large cohort⁷. We provide data regarding the interval between first manifestation and diagnosis (4.9 years) in all our patients, except one, making it unlikely that there was a delay in the diagnosis.

- Uveitis was rare in our study population. We questioned all ophthalmologists to verify this finding. In addition, anterior uveitis is more frequent in the study population as compared to other studies, which found a greater frequency of posterior and panuveitis. Poon et al also found an equivalent proportion of patients with anterior uveitis and panuveitis, unusual in this disease, in a limited number of African and Afro Caribbean origin patients in UK⁴.

- We found two conjunctival ulcers (6.25%), rarely described according to previous series from Turkey (0.9%) and Japan (2.6%)⁹⁻¹⁰. It seemed to be more frequent in India¹¹ and could also be more frequent in the African descent patients.

- The pathergy test positivity varies according to ethnicity. In our population, this test is frequently positive (62.5% but in a low number of patients) which is consistent with findings in old silk road population but differs from what has been found in Asian and Caucasian patients. Thus, pathergy testing could be useful but is underused on our island, lowering the specificity of our diagnosis.

- The relatively high frequency of neuroBehcet in this population is consistent with the 53.8% rate found in neighbouring Guadeloupe: this is slightly higher than in our cohort, but could be explained by the fact that our study included also outpatient data³. NeuroBD appears also to be a more frequent finding in the largest cohort of black African descent patients². Other studies have found the following prevalence of neuroBD in subsaharian patients cohorts: 35.7% of 14 comorian patients, 37.5% of the eight African and Afro-Caribbean patients of Poon et al, 47% of 17 Senegalese patients^{1,4,12-15}. None of our patients experienced cerebral venous thrombosis, and other vascular manifestations were also rare in our patients. In

9

addition, thoracic aneurysms have not been systematically evaluated in all patients, but none of the island's vascular surgeons have identified such manifestations. Thus, the low rate of vascular manifestations could be another characteristic of BD in these populations. The frequency of gastro-intestinal manifestations was consistent with the literature for other ethnic groups, however, for our population the localisation more frequently involved the high colic area rather than ileo-cecal area which was found in other ethnic groups¹⁶. This localization in the high colonic area was also not found in other series of black patients.

- Our patients do not support the higher mortality found in sub saharian patients by Savey et al². This series come from a referral center for this disease that can concentrate more severe patients. In another hand, we do have some lost to follow up patients.

Biology: As was found in Caucasian populations, there seem to be limited relation between HLA B51 positivity and the diagnosis of BD in black patients. Savey et al found a frequency of 29% in subsaharian patients with BD². This is considerably lower to what has been found in other ethnic groups.

Epidemiology: No previous work allows the estimation of BD frequency in a black population. In Guadeloupe (French West Indies), a study by Lannuzel et al³ of academic hospital files, among a very close African descent population, estimated the BD prevalence to be at least $3/10^5$. However, no complementary search was conducted in the other hospitals and with private practice physicians. In a county near Paris, Mahr¹⁷ et al show that the BD frequency was greater in the non-continental than in metropolitan French, with prevalence very similar to ours (6.2). This study though only included three non-continental French patients, comprising two from the French West Indies. Compared to all epidemiological population-based studies performed in Europe (review of all BD prevalence estimation in reference 17), our results find a similar prevalence of BD in the black population of Martinique considering only patients fulfilling international criteria, but a higher prevalence

10

considering all included patients. In Europe, the only study finding a higher frequency of BD was that conducted by Sanchez Burson et al in Spain¹⁸. In comparison, BD frequency in Martinique is lower than in the majority of Asian countries. In the USA, two studies are available both in Olmsted county: the first conducted in 1978 found a low frequency of BD, comparable to that found in Europe, but recently, Calamia et al found a higher prevalence, probably partly related to the increasing proportion of Asian inhabitants¹⁹⁻²⁰.

There is very limited data on the incidence of BD around the world. Our study, including only patients fulfilling ISG criteria, found a frequency close to that of European countries: less than in Western Switzerland using Japanese criteria ($6.5/10^6$) and in Northwestern Spain ($6.6/10^6$), but higher than that in southern Sweden ($1/10^6$ in Swedish origin population and $6/10^6$ in non Swedish origin)²¹⁻²³. In Taiwan²⁴, incidence from 2000 to 2008 was $8/10^6$, higher than in our population but no individual files were reviewed.

Limitations of the study: One limitation of our study is that a significant portion of our patients had “limited disease,” included in the study as probable patients. Other case series have also found that African descent patients seem to have more frequently limited disease²⁵. The long follow-up and the small percentage of patients lost to follow-up allow us to assert that no other diagnosis besides BD appears likely for this group. We are also likely to conclude that several patients defined as probable likely would have met the international criteria for BD but several tests were not performed to confirm the diagnosis. An example is the pathergic test, which was not present in the files of a significant percentage of patients due to it either not having been performed or not included in the medical record.

Another limitation of the study was the insufficient data provided by the national health system. This could lead into an underestimation of BD in Martinique, despite the limited number of patients identified by this source. We also did not review the records of the general

11

practitioners, however, in the French health system, it would be unlikely that these physicians would diagnose and follow BD patients without specialty input. Another limitation could be the lack of awareness of physicians of such a disease in a non-endemic area²⁶. But, the presence of an academic hospital in the island including a competence center for vasculitis and rare systemic autoimmune diseases must have contributed to limit underdiagnosis of BD in our region. Martinican patients could also be diagnosed in metropolitan France, but if they come back to our island, they are usually referred to the competence center.

The prevalence seems to be more influenced by ethnic origin than geography: BD epidemiology in Martinique could likely be extrapolated to all the black diaspora¹⁷.

CONCLUSION

Our study of BD in Martinique suggests that this disease has in the Africans an at least similar frequency than Caucasians and probably higher if we consider frequent cases not fulfilling the ISG criteria. The late age of onset, the paucity of uveitis, the frequency of neuroBD and the absence of a relationship with HLA B51 positivity are the most important features of this disease in black patients.

REFERENCES

1. Liozon E, Roussin C, Puéchal X, et al. Behçet's disease in East African patients may not be unusual and is an HLA-B51 negative condition: a case series from Mayotte (Comoros). *Joint Bone Spine*, 2011, 78: 57-62.
2. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Mar 27;9:42.
3. Lannuzel A, Lamaury I, Charpentier D, Caparros-Lefebvre D. Neurological manifestations of Behçet's disease in a Caribbean population: clinical and imaging findings. *J Neurol*, 2002, 249: 410-418.
4. Poon W, Verity DH, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR. Behçet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol* 2003;87:876-878.
5. Levinson D. The Americas - French dependencies. in: *Ethnic Groups Worldwide: a ready reference group handbook*; Phoenix, Arizona: Oryx press; 1998. p.350.
6. INSEE – Résultats du recensement de la population 2008 – Martinique – Thème : évolution et structure de la population. <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/departement.asp?dep=972&annee=2008>. Accessed October 10, 2014.
7. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078–1080.
8. Lewis KA, Graham EM, Stanford MR. Systematic review of ethnic variation in the phenotype of Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:1-6.
9. Pazarli H, Ozyagzan Y, Bahcecioglu H, et al. in Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent advances in Behçet's disease*. London. Royal society of medical services, 1986:267-268.
10. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M. The incidence of conjunctival pathology in Behçet's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2002;86:140-142.
11. Rohatgi J, Singal A. Ocular manifestations of Behçet's disease in Indian patients. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51:309-313.
12. Dia D, Dieng MT, Sy Ndiaye T, et al. Behçet's disease in Dakar (Senegal): epidemiological and clinical features. *Dakar Med*. 2003;48:64-67.
13. Makene WJ. Behçet's syndrome with central nervous system involvement in a Tanzanian African. *East Afr Med J*. 1969;46:199-203.
14. Savini H, Sagui E, Simon F, Molinier S, Mafart B, Morand JJ. Hemiparesia with cutaneous and mucosal ulcerations in a black-skinned man. *Med Trop (Mars)*. 2008;68:293-295.

15. Jacyk WK. Behçet's disease in South African blacks: report of five cases. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:869-873.
16. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32:178-188.
17. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3951-3959.
18. Sanchez Burson J, Grandal Y, Mendoza M, Montero R, Rejon E, Marengo JL. Clinical characteristics, HLA antigen and mortality in Behçet's syndrome in Spain. In: Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, editors. *8th International Congress on Behçet's disease: program and abstracts*; 1998 Oct 7-9; Reggio Emilia, Italy. Milan: Prex; 1998. p. 102.
19. O'duffy JD. Summary of International Symposium on Behçet's Disease. Istanbul, September 29-30, 1977. *J Rheumatol.* 1978;5:229-233.
20. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:600-604.
21. Ambresin A, Tran T, Spertini F, Herbort C. Behçet's disease in Western Switzerland: epidemiology and analysis of ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10:53-63.
22. González-Gay MA, García-Porrúa C, Brañas F, López-Lázaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol.* 2000;27:703-707.
23. Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:304-310.
24. Yu KH, See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chou MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A nation-wide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:244-250.
25. Golden BD, Goel A, Mitnick HJ. Behçet-type vasculopathy in a patient without the diagnostic features of Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1926-1930.
26. Yazici Y, Erkan D, Ince A, et al. Behçet's disease: does lack of knowledge result in under-diagnosis? *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:81-82.

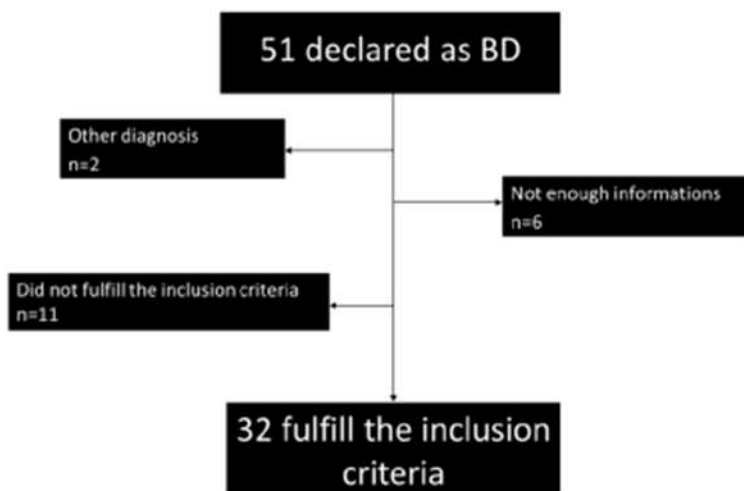


Figure 1: Schematic representation of the study recruitment

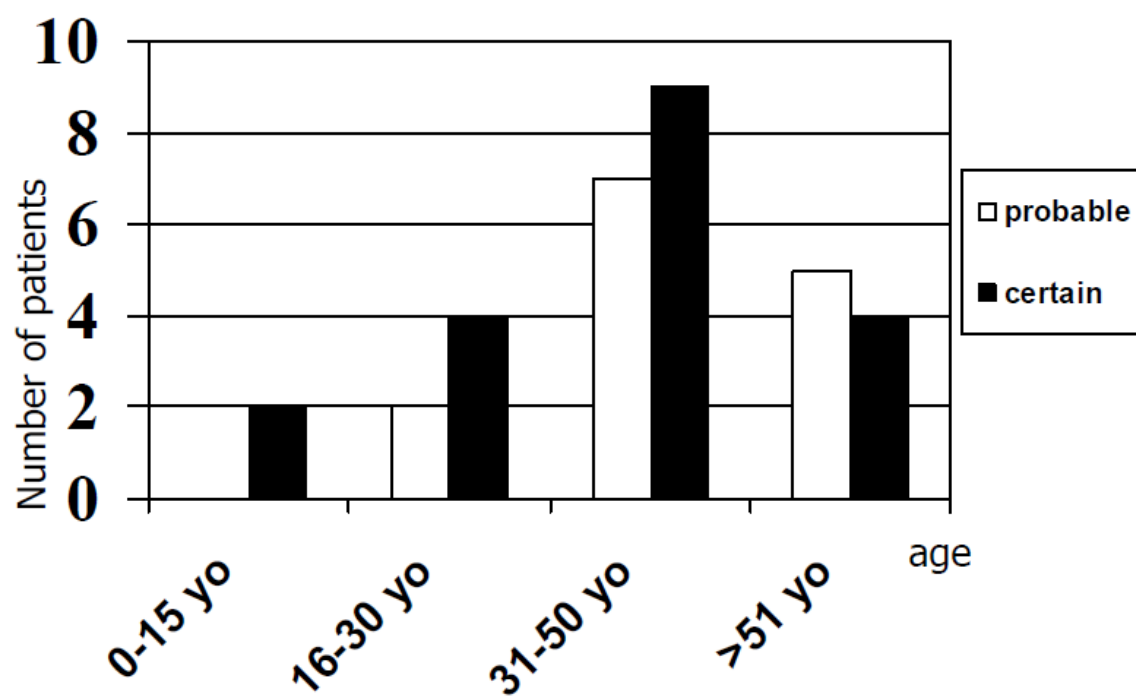


Figure 2: Behcet's disease patients age at diagnosis in Martinique

Table 1: Characteristics of Behcet's disease patients in Martinique.

Characteristics		Probable (n=13)	Certain (n=19)	All (n=32)	
Female/Male		9 (69.2%) / 4	12 (63%) / 7	21/11	
Mean age at diagnosis in years (range)		45.2 (25-57)	36.8 (8-64)	40.21	
Mean delay between first sign /diagnosis in years (range)		5.38 (0-21)	4.55 (0-22)	4.9	
Mean follow up (years)		7.92 (1-17)	9.73 (1-21)	9	
Proportion of lost for follow up		30.7%	5.3%	15.6%	
Oral ulcers		100%	100%	32 (100%)	
Genital ulcers		61.5%	100%	84.4%	
Skin manifestations	pseudofolliculitis	7.7%	61.3%	19	51.4%
	erythema nodosum	15.3%	21%		18.8%
	pathergy test			4/6	66.6%
Ophthalmologic manifestations	anterior uveitis	0	21.1%	5	12.5%
	panuveitis	0	5.3%	1	2.7%
	posterior uveitis	0	5.3%	2	5.4%
	conjunctival ulceration	1 (7.7%)	1 (5.3%)	2	5.4%
Rheumatic Manifestations (n=21)	polyarthritis	7 (53.8%)	7 (36.8%)	14 (43.8%)	
	spondylarthropathy	0	1	1 (2.7%)	46.9%
	Mono/oligoarthritis	0	2 (10.6%)	2 (6.3%)	
Neurologic manifestations	parenchymal	6 (46.2%)	4 (21.1%)	10 (31.25%)	
	non parenchymal	2 (15.4%)	1 (5.2%)	3 (9.4%)	40.6%
	cerebral venous thrombosis		0		
Vascular disease	DVT/SVT	1 (7.7%) / 1 (7.7%)	2 (10.6%)	3 (9.4%) / 1 (3.1%)	
	Arterial thrombosis	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)	
Epididimitis			0		
Gastro- intestinal manifestations	Colon	2 (15.3%)	3 (15.8%)	5 (15.6%)	18.7%
	Ileo-cecal	0	1 (5.3%)	1 (3.1%)	
HLA B51 positivity		2/7 (29%)	0/8	2/15 (13.3%)	

Il s'agit de la première estimation épidémiologique de la maladie de Behcet dans une population originaire d'Afrique noire, comme dans la Caraïbe. Les chiffres semblent indiquer que la maladie est aussi fréquente que dans les populations européennes, probablement plus si on inclut les patients probables. Par contre, cette maladie est moins fréquente dans notre population que dans la plupart des pays asiatiques. Le caractère rétrospectif de ce travail ne permet naturellement pas d'être certain d'avoir recueilli l'ensemble des cas. La présence d'une population captive, d'un centre de compétence « vascularites systémiques » et le réseau national des maladies rares, la limitation du nombre de spécialistes susceptibles de diagnostiquer la maladie laisse penser que le recueil a été aussi complet que possible. Le caractère rétrospectif a par contre sûrement contribué par le manque de certaines données, à laisser certains patients comme probables.

III.1.5 Principales vascularites des petits et moyens vaisseaux identifiées comme une maladie (micropolyangéite MPA, granulomatose avec polyangéite GPA, granulomatose éosinophile avec polyangéite EGPA, périartérite noueuse PAN) aux Antilles.

Puisqu'il n'y a aucune donnée dans les populations originaire d'Afrique noire, et à fortiori aux Antilles, nous avons réalisé une étude au sein du centre de compétences « vascularites systémiques » portant sur les 4 principales vascularites identifiées comme une maladie touchant les petits et moyens vaisseaux.

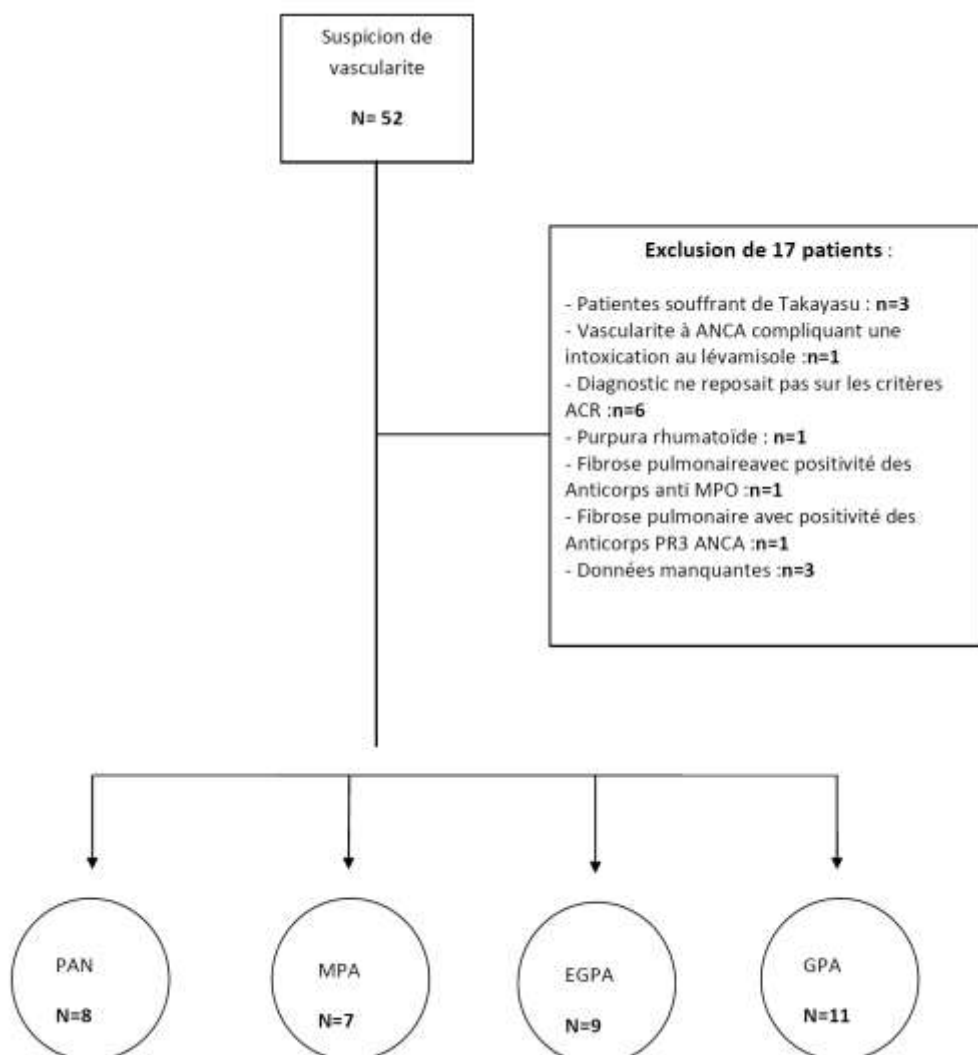


Figure 6 : diagramme de flux d'inclusion et exclusion des patients suspectés à Fort de France d'une des 4 principales vascularites

Aux Antilles, un total de 52 dossiers a été retrouvé avec la mention que le diagnostic était une des quatre vascularites étudiées en 18 années. Le diagramme de flux à la figure 6 permet de voir les raisons pour lesquelles 17 dossiers ont été exclus.

Parmi les dossiers sélectionnés, on incluait 8 patients souffrant de PAN, 11 de GPA, 9 d'EGPA et 7 de MPA. Les tableaux III et IV résument les résultats obtenus dans les Antilles françaises.

Tableau III: EGPA, GPA, PAN et MPA réparti en fonction de l'âge au diagnostic dans les Antilles Françaises

Tranche d'âge	EGPA	GPA	MPA	PAN
0-19	1	0	0	0
20-39	0	3	2	3
40-39	8	4	4	4
>60	0	4	1	1
Total	9	11	7	8

Concernant l'âge au diagnostic, on constate un début préférentiel dans la 4^{ème} décennie pour l'EGPA, la MPA et la PAN. Pour la GPA, le pic de fréquence se situe dans la 4^{ième} et la 5^{ième} décennie.

La prévalence et l'incidence sont dans le tableau V.

Tableau IV : répartition selon le sexe EGPA, GPA, PAN et MPA dans les Antilles Françaises,

	EGPA	GPA	MPA	PAN
H	5	6	2	5
F	3	5	5	3
sexe ratio	1.67	1.2	0.4	1.67

Tableau V: Incidence annuelle moyenne entre 1995 et 2013 et prévalence en 2013 des principales vascularites systémiques primitives en Martinique

	Incidence annuelle	Prévalence instantanée
GPA	1,73/1 000000	27/1 000 000
EGPA	1,34/1 000 000	22,3/1 000 000
MPA	1,34/1 000 000	12/1 000 000
PAN	1,24/1 000 000	14,9/1 000 000

Notre étude confirme la plus faible fréquence des principales vascularites des petits et des moyens vaisseaux. Dans la littérature, l'incidence annuelle globale de la GPA est de 0.37 à 12/1 000 000 (contre 1,73/1 000000 dans notre série), 2.6 à 18/1 000 000 pour la MPA (contre 1,34/1 000 000 dans notre population), 0.5 à 4.2 /1 000 000 pour l'EGPA (contre 1,34/1 000 000 au sein de notre groupe), 1.1 à 77 /1 000 000 pour la PAN (contre 1,24/1 000 000 dans les Antilles françaises).

La tendance est identique quand on compare les prévalences respectives : 23,7 à 112 pour la GPA (contre 27/1 000 000 dans notre série), 9 à 94/1 000 000 pour la MPA (contre 12/1 000 000 dans notre population), 2 à 38 pour l'EGPA (contre 22.3 au sein de notre groupe) et 2 à 31 pour la PAN (contre 14.9 dans les Antilles françaises). Il est intéressant de constater que la prévalence la plus élevée se situe au sein des patients ayant une EGPA, c'est la série qui comportait le plus de patients caucasiens.

Les chiffres sont très différents d'un pays à l'autre et d'une ethnie à l'autre. Par exemple, Mc Mahon avait décrit une très forte incidence de PAN (77/1 000 000) dans sa population (indiens d'Alaska) [76] . Cependant, la population était petite et tous les patients étaient infectés par le VHB. Il n'y a aucun chiffre concret publié chez les patients originaires d'Afrique sub saharienne. Dans la littérature, on retrouve seulement des cas rapportés.

Il a été démontré l'existence d'un gradient nord-sud pour la GPA, cependant les chiffres publiés par Gibson et al en Nouvelle Zélande ont tendance à contredire cette donnée [77].

Nous pouvons évoquer le sous diagnostic de cette pathologie, notamment dans ses formes les plus graves nécessitant la réanimation où le diagnostic pourrait être méconnu. Mais, la proximité du centre de compétence, les relations quotidiennes entre la réanimation et ce centre, l'existence d'une unité spécialisée dans l'autoimmunité plaident pour le contraire.

Les 4 grandes vascularites étudiées ici semblent donc moins fréquentes dans notre population d'origine Africaine en Martinique.

III. 1.6 Epidémiologie de la sclérodermie systémique en Guadeloupe et en Martinique

Un total de 257 dossiers ont été déclarés comme sclérodermie sur les deux îles. Quarante-vingt deux furent inclus, remplissant les critères. Les raisons de l'exclusion des autres dossiers sont détaillées dans la figure 7.

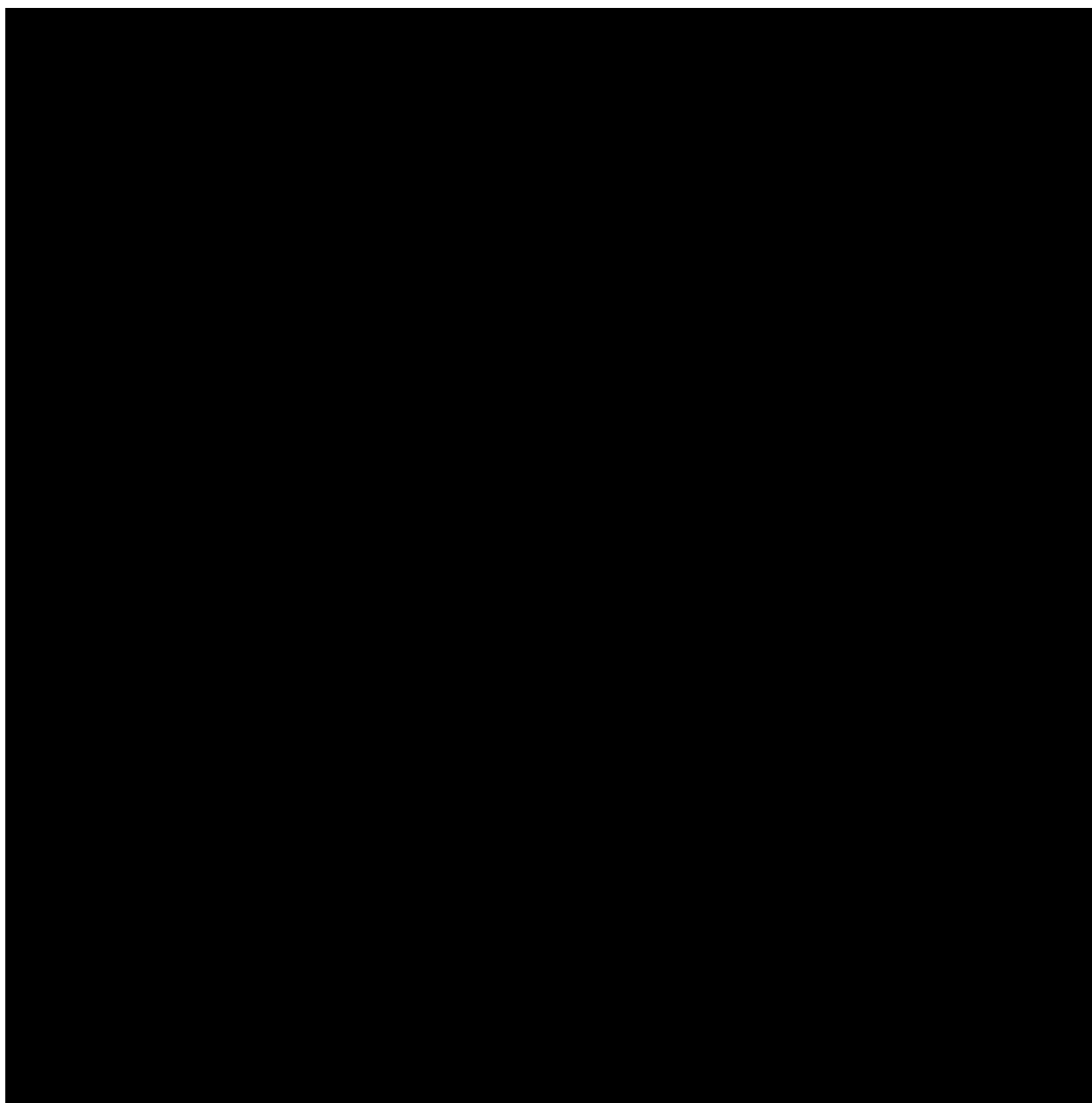


Figure 7: diagramme de flux du recrutement des patients sclérodermiques en Guadeloupe et Martinique

Incidence

Trente-neuf et quarante-trois nouveaux cas ont été identifiés en Guadeloupe et Martinique respectivement, sur la période d'étude de 12 ans (2000-2011), soit une incidence brute de la sclérodermie systémique aux Antilles françaises de 2000 à 2011 de 11,0 (IC 95% : 8,6-13,4) cas par million d'habitants par an. Cette incidence, standardisée sur la population mondiale, était de 10,3 (IC95% : 8,2-12,4) cas par million d'habitants par an. En Martinique et en Guadeloupe, l'incidence annuelle moyenne brute entre 2000 et 2011 était respectivement de 11.49 et 10.01 cas par million d'habitants de plus de 15 ans. L'incidence brute chez les femmes était de 17,5 cas par million d'habitantes par an (IC95% : 13,4-21,6).

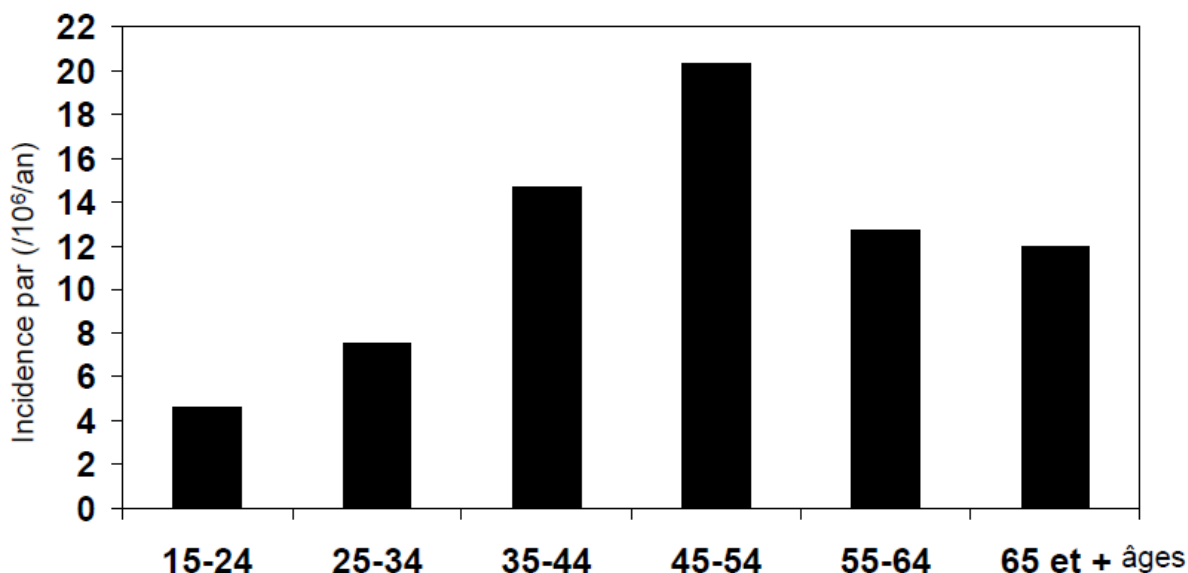


Figure 8 : Taux d'incidence spécifique des patients des Antilles Françaises atteints de sclérodermie par tranche d'âge au moment du diagnostic.

L'incidence de cette maladie rare dans notre étude confirme la forte représentation de la maladie aux Antilles et en particulier chez le sujet noir, même si des études européennes récentes révèlent des chiffres d'incidence plus élevés.

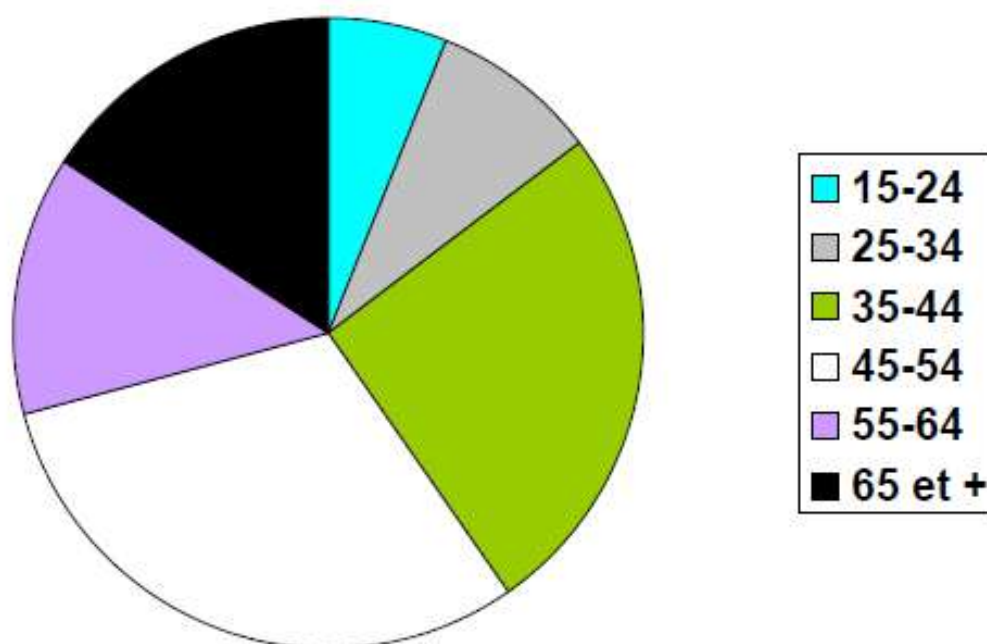


Figure 9 : Répartition par tranche d'âge des 82 patients atteints de SSc au moment du diagnostic.

III.1.7 Hypertension artérielle pulmonaire des connectivites en Martinique

Nous avons l'impression d'une grande fréquence de cette atteinte que nous rencontrons souvent en pratique clinique quotidienne. En regardant dans la littérature si notre impression était partagée par des praticiens exerçant dans une population proche de la nôtre, nous nous sommes aperçus qu'il n'y avait aucune donnée. Nous avons donc rétrospectivement recherché parmi l'ensemble des patients hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique ceux ayant à la fois une connectivite et une hypertension pulmonaire, mais aussi chez les praticiens privés susceptibles de voir de tels malades. Précisons qu'il n'y a pas d'autre centre pour réaliser les cathéters cardiaques droits en Martinique, qui reçoit par ailleurs beaucoup de patients de la Guadeloupe et de la Guyane Française avec une suspicion d'hypertension pulmonaire toutes étiologies confondues.

Incidence and prevalence of connective tissue disease-associated pulmonary hypertension in the Afro-Caribbean population of Martinique, French West Indies.

Christophe Deligny¹, M.D, associate professor. christophe.deligny@chu-fortdefrance.fr

Guillaume Beraud², M.D. beraudguillaume@gmail.com

Katlyne Polomat¹, MD. katlyne.polomat@chu-fortdefrance.fr

Serge Arfi¹, M.D., professor. serge.arfi@chu-fortdefrance.fr

Franck Michel³, PharmD. franck.michel@chu-fortdefrance.fr

Véronique Dehlinger¹, M.D. Veronique.dehlinger@chu-fortdefrance.fr

José Zecler⁴, M.D. jose.zecler@chu-fortdefrance.fr

Georges Jean Baptiste¹, M.D., professor. georges.jeanbaptiste@chu-fortdefrance.fr

Jocelyn Inamo⁵, M.D., PhD., associate professor. jocelyn.inamo@chu-fortdefrance.fr

¹Service de médecine interne et rhumatologie 5D, Centre régional de compétences « maladies autoimmunes systémiques rares et vascularites », hôpital Pierre Zobda Quitman, CHU de Martinique, CS 90632, 97261 Fort de France cedex, Martinique, France.

²Service de médecine interne et maladies infectieuses, université de Poitiers, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers.

³Pharmacie hospitalière, hôpital Pierre Zobda Quitman, CHU de Martinique, CS 90632, 97261 Fort de France cedex, Martinique, France.

⁴Service de pneumologie, hôpital Pierre Zobda Quitman, CHU de Martinique, CS 90632, 97261 Fort de France cedex, Martinique, France.

⁵Service de cardiologie, Centre de compétence « hypertension artérielle pulmonaire », hôpital Pierre Zobda Quitman, CHU de Martinique, CS 90632, 97261 Fort de France cedex, Martinique, France.

Corresponding author: Christophe Deligny, Service de médecine interne et rhumatologie 5D/3C Centre hospitalier Pierre Zobda Quitman, CHU de Martinique, CS 90632, 97261 FORT DE FRANCE cedex, Martinique, France. Tel 0033+596552255, Fax 0033+596758445, email : christophe.deligny@chu-fortdefrance.fr

ABSTRACT

Epidemiology of Pulmonary Hypertension associated with Connective Tissue Diseases (CTD-PH) remains unknown among African origin people, despite a difference in the prevalence of autoimmune diseases. We aimed to estimate incidence, prevalence and assess characteristics of CTD-PH in the African descent population of Martinique.

A retrospective study based on a cross-analysis of patients' files from 5 different sources throughout the island. PH was diagnosed on right heart catheterization (RHC), and, when not available, on a set of echocardiographic criteria.

Eighteen incident patients were diagnosed between 2001 and 2008. Patients diagnosed by catheter approach (83.3%) and echocardiography (16.7%) were respectively considered as definite and probable. Leading CTDs were systemic sclerosis (38.9%) and mixed or undifferentiated CTD (27.8%). The overall mean annual incidences in Martinique between 2001 and 2008 for CTD-PH were 7.92 per million in the population aged more than 19 years (95% confidence interval (CI): 6-9.88) and 3.52 per million for definite CTD-PAH (pulmonary arterial hypertension) (95%CI: 2.25-4.88). In December 2008, prevalence of CTD-PH was 45.75 (95% CI: 33-59).

Incidence of PH-CTD tends to be higher in Martinique and less frequently related to systemic sclerosis than in Caucasian populations.

Keywords: pulmonary hypertension, epidemiology, Afro-caribbean region, lupus, scleroderma, myositis

1. Introduction

Pulmonary Hypertension is a rare life-threatening condition, characterized by high pressure in small arterial pulmonary vasculature related to its progressive obliteration. This pathology corresponds to numerous causes including major connective tissue diseases, especially systemic sclerosis (SSc), systemic lupus erythematosus (SLE), mixed CTD accounting for 15 to 31% of all PH [1]. Epidemiology of pulmonary hypertension as well as CTD-PH has remained rare in the literature despite the increasing interest shown in this problem over the last 15 years and evidenced by the development of specific treatments [2-6]. There exists only highly limited data regarding the role of ethnicity in this pathology except for the finding that racial proportions seem similar to the general population in the US idiopathic PAH national registry [2]. However, it was recently shown that African-American people were slightly overrepresented in a US multicenter PH registry, REVEAL, including all group 1 PH aetiologies (also pulmonary arterial hypertension, PAH) [7]. And yet, major differences of ethnic origin in the epidemiology of CTD are well-established. For example, SLE is a frequently encountered disease in our Afro-Caribbean population [8]. French national organization for rare diseases includes several regional centres covering all the country, attached to one or more national centre of reference. In Martinique, a French West Indies region with African-descent population, units treating PAH and autoimmune diseases, are located in the academic hospital where work in multidisciplinary teams is aimed at managing PH. Moreover, Martinique enjoys health care and socioeconomic conditions comparable to western countries that facilitate the early and complete discovery of such rare and difficult-to-diagnose diseases. According to our clinical impression, such conditions were frequently encountered in our daily practice. Therefore, we decided to conduct a retrospective epidemiological investigation to assess the frequency and allow for description of CTD-PH in our population.

2. Patients and methods

2.1. Study population

Martinique is a French island, part of the European community, located in the West Indies. In 2008 its population comprised 397 693 inhabitants with more than 90% of African descent [9, 10]. Health care is free and easily accessible to the entire population. The country has the same medical organization as in metropolitan France including an academic hospital.

2.2. Case research

In 2009 we consulted multiple sources to retrieve all cases of CTD-PH: (1) files of the regional centre for PH; (2) files of the regional centre for rare autoimmune diseases; (3) files of hospitalized patients by department of the academic hospital using ICD-9 code 416.0; ICD-10 code I27.0, M30–M36; (4) files of specific pharmaceutical specialties used in PH, the mandatory drugs being delivered exclusively by a hospital pharmacy in France; (5) files of all the rheumatologists of the island screened in their totality. Public rheumatologists (n=7) were electronically screened as were the private practice rheumatologists who had electronic files (n=4). The remaining 2 private practice files were manually screened. All told, an estimated number of more than 600,000 files were screened.

2.3. Case ascertainment and definitions, inclusion criteria

Cases were ascertained using the ACR definition criteria for SSc, SLE, dermatopolymyositis/polymyositis (DM/PM), Rheumatoid Arthritis (RA) except for limited SSc (without cutaneous involvement) and Amyopathic Dermatomyositis. Patients were considered as Mixed CTD if they fulfilled criteria for more than one of these diseases. They were classified as Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) if signs and symptoms

were consistent with a CTD but did not fulfil the classification or diagnostic criteria for any one of the defined CTD. Other classic causes of PH were systematically searched by: questioning on past medication, haemoglobin electrophoresis, HIV serology, liver enzyme test, lung tomodensitometry and in the event of obesity, hypoventilation tests. All the patients were seen at least once by a public internist or rheumatologist.

Criteria for PH by RHC were: mean pulmonary arterial pressure > 25 mmHg at rest and pulmonary capillary wedge pressure (pcwp) < 15 mmHg. We were unable to diagnose on exercise PH.

Inclusion criteria for diagnosis by echocardiography were systolic pulmonary arterial pressure ≥ 50 mmHg associated with at least NYHA class II dyspnea. SSc patients are screened annually while in other CTD an echocardiography was performed only if the patient felt dyspnoea. Patients with positive echocardiography and negative RHC were excluded.

Disease onset of CTD was considered as the first date where criteria were fulfilled or the day of the first echocardiography or first RHC that allowed for establishment of the diagnosis for PAH.

A patient was included if he (i) had the criteria for the previously cited CTD, (ii) had the criteria for PH, (iii) lived in Martinique during the study, (iv) PH or CTD diagnosis had taken place between 2001 and 2008. He was considered as a definite case if he was diagnosed by RHC and only probable if the diagnosis of PH was made by echocardiography.

Patients with PH onset between 2001 and 2008 were considered as incident cases. PH was considered as respiratory associated-PH if forced vital capacity of less than 60% or interstitial pneumonia involved more than 1/3 of the chest on CT scan at PH onset.

2.4. Statistical analysis

In order to compare with the other studies available, we performed a crude incidence and prevalence calculation on the more than 19-year-old population, assumed to be 284171 inhabitants, using data from the national census of 2007 [9]. Crude 95% Confidence Intervals (95% CI) were calculated by binomial distribution. Continuous variables such age were compared with Mann-Whitney/Wilcoxon test as the number of patients in each group was lower than 30, and age hadn't a normal distribution. Categorical data were compared with Fisher test.

2.5. Ethical considerations

As the study was designed to define current care and because methodology was retrospective, no formal ethics approval was required.

3. Results

A total of 43 patients were found by multiple source retrieval with supposed CTD-PH from 1976 until 2009. Systematic research in private and public rheumatologists' and internists' files failed to find any supplementary patients not already known. Only 18 patients aged 20 years old and more, living in Martinique were included as incident cases of CTD-PH between 2001 and 2008 (figure 1). Major basic characteristics are in table 1. A large majority of patients (15/18; 83.3%) were diagnosed by RHC. Mean PAPm was 37.85 mmHg (range 26-70). One on the 3 probable patients had no time to benefit from this procedure, dying after 2 days from the very severe initial presentation of a JO1 positive antisynthetase syndrome (systolic pulmonary arterial pressure >120 mmHg in echocardiography). Mean follow-up was 10.8 years (range 0 to 31); definite 11.1 and probable 9.3 years. Only one patient in 18 (5.5%) was considered lost for follow-up, seen for the last time in 2007. RHC details were located in 87.7% of all definite cases, and chest tomodensitometry or spirometry results in all patients.

3.1 Disease duration

Mean time between the onset of CTD and PH was 8.1 years (range 0 to 27). This mean time was clearly lower in PAH compared to Respiratory-associated CTD-PH: 2.5 versus 13.75 years while the World Health Organization functional classes were comparable in both groups (respectively class II: 3 versus 2; class III: 5 both; class IV: 1 versus 2) ($p=1$). SSc and Undifferentiated/Mixed CTD were the groups in which PH was discovered latest (respectively 12.15 and 12 years) despite a systematic almost annual screening of all SSc. SSc had higher frequency of respiratory associated PH (71.4%) compared to Undifferentiated/Mixed CTD (40%) and the other groups (SLE, DM/PM and RA together: 33%). Surprisingly, two definite incident patients initially considered as idiopathic PAH following multiple and regular subsequent examinations, were secondarily diagnosed with CTD respectively after 4 and 9 years. Our SSc patients had a higher age at PH diagnosis (59.5 yo) than other CTDs combined (51.8 yo).

Six incident patients on 18 (33%) died during the 2001-2008 interval in a mean delay of 3.16 years (range 0-5 years) mainly in the respiratory-associated PH group (5/9; 55%) while the PAH group seemed to have a less severe prognosis (1 death /9; 11.1%) ($p=0.131$).

3.2. Underlying diseases

The main CTDs encountered in our patients are in table 2: SSc (38.9%) and Undifferentiated/Mixed TCD (22.2%) were the leading causes. Respiratory-associated PH constituted half of 18 patients (table 2). Two patients (11.1%) had both CTD and other conditions known to be associated with PH: SSc and sickle cell disease in 1 case; mixed CTD, sleep-disordered breathing, pulmonary embolism and previous benfluorex exposure in for 1 other, both being definite cases. No familial history of PH was found among our patients.

3.3. Epidemiology

Total mean annual incidence from 2001 to 2008 of probable, definite and all CTD-PH, also including respiratory-associated and PAH, was 7.92 per million inhabitants aged more than 19 years (95% confidence interval: 6-9.88). All other specific mean annual incidences are indicated in table 2. Prevalence for probable and definite cases in December 31, 2008 was 45.75 per million (65%CI: 33-59). For definite CTD-PAH, prevalence at the same time was 21.11 per million (95%CI: 13-31).

3.4. Treatment

Only definite cases received specific treatment for PAH: bosentan (n=8), epoprostenol (n=2), sinitasentan (n=1) or a combination of epoprostenol and bosentan (n=1). The six remaining cases did not receive any specific treatment. Eight patients benefited from 12 immunosuppressive treatments, all among definite cases. Seven received intravenous (IV) cyclophosphamide, two mycophenolate mofetil and three azathioprine. Five respiratory-associated PH (3 SSc, 2 mixed CTD) patients were treated for interstitial lung disease, one of these SSc patients developing further PH under immunosuppressive therapy. One PM/DM-PAH patient dramatically improved with a combination of high oral dose corticosteroids and azathioprine. One Undifferentiated CTD-PAH greatly improved with high oral dose corticosteroids, IV cyclophosphamide and switched to azathioprine. One SLE-PAH received and became normal with corticosteroids alone.

4. Discussion

This retrospective 8 year-study was designed to assess the frequency and all aspects of CTD-PH in a population of African descent, never explored before. We consequently chose to

provide data on respiratory-associated PH that are excluded in most studies (see table 3), even though it constitutes a life-threatening condition, as seen in our cohort with 55% deceased in a short median time. Interstitial lung disease is probably more severe and frequent in black SSc populations than in the Caucasians [11].

We would like to consider diagnosis by echocardiography alone as probable, and to preserve the pivotal role ascribed to RHC, of which patients are designated as definite cases.

This is the first epidemiological description of PH to combine approaches from private and public physicians in a multiple-source combination strategy: all cases have been retrieved in the main academic hospital, where RHC was carried out for most of them. Concomitantly, all files from rheumatologists of private practice have been screened so as to be certain that no case has been forgotten. Moreover, any cases entailing follow-up in metropolitan France would require on-flight oxygen delivery, a procedure for which a medical opinion from the regional centre is mandatory. If a patient comes from metropolitan France, he is also directed to the only specialized centre of the island according to the French Network on Pulmonary Arterial Hypertension.

Each case has been individually confirmed by both the cardiologist in charge of the PH centre and one of the rheumatologists/internists of the regional centre for CTD. Despite this extensive approach, original in the field, we could have missed some records of undiagnosed PH as described by Wigley et al [12] in the absence of regular echocardiographic screening. Indeed, with the exception of SSc, which was generally screened at least annually according to international guidelines [13], echocardiography in the other CTDs was only performed in the presence of dyspnoea.

4.1. Basic characteristics

Our population is relatively aged for CTD, which reflects the possibly long delay between CTD and PH onset, particularly in SSc, the major CTD encountered in our cohort. The predominantly female sex ratio reflects the frequency of such diseases in this gender. The proportion of CTD in group 1 of PH could also be an explanation for the major difference in sex ratio noted between white and black races in the REVEAL registry [7].

4.2. Hemodynamic and functional characteristics

The mean initial PaPm (37.5 mmHg) in our patients seems very low compared to others registries, all of them giving data over 48 mmHg [14, 15]. This probably reflects the particular attention given to this group of patients in a specialized center, in particular systematic screening for SSc or search for PH in case of dyspnea or in case of another CTD by an echocardiographer specialized in PH, given the existing cooperation between the PH and CTD competence centers. Moreover, while the vast majority of these patients are followed in the CTD competence centre, the other patients are easily referred to the academic hospital located in close proximity to most of the specialized physicians. This is in accordance with the slightly lower proportion of WHO functional classes III/IV noted in our definite patients (66% versus 71-80% in all other registries) [7].

4.3. Underlying CTD

SSc represented a relative low proportion of this population-based PH cohort with less than 40% of all patients compared with the other epidemiologic studies: 76% in the French and British registries [4, 15] and 81% in the north of Israel [6]. This could also reflect ethnic differences: frequency of each CTD and a different proportion of PHs among each CTD in the black population of Martinique compared to Caucasians, the one racial group having been studied up until now. If the presence of a competence centre for systemic autoimmune

diseases allows for recognition of PH in a wide variety of CTDs, the work among teams and the coexistence of both disease competence centres in the same place favours the discovery in a higher proportion of patients with the two concomitant diseases. This also helps to bring to the fore difficult-to-diagnose CTDs such as amyopathic DM with anti-KU antibody or limited systemic sclerosis, which were found in 2 of our patients. Mixed/Undifferentiated CTDs were found in a high proportion compared to the other available data. Frequency of these diseases was observed in a high cumulative proportion (23%) of a large hospital cohort in the US [16] and also accounted for the highest proportion of PH among all CTDs (5.02%) in a Japanese population-based study [17]. This disease likewise accounted for respectively 5 and 8% of all cases of CTD-PH in a tertiary centre in northern Israel and in all specialized centres from UK and 15% of all cases of CTD-PH in a hospital-based cohort in the Philippines [18], but was seldom encountered in any CTDs with a limited follow-up period in a tertiary centre from India [19]. The single published population-based study in Norway revealed a low cumulative frequency of PH (3.4%) in Mixed CTD [20]. Surprisingly, SLE has a limited impact on PH frequency despite a high prevalence of the disease in our island [7] with 245 prevalent patients in 2000. However, our data do not seem pronouncedly different from those of Yochida et al, who found that 0.9% of the total Japanese SLE population was affected by PH; in another study SLE accounted for 8% of all cases of CTD-PH in the British registry [15]. The frequency of DM/PM seems difficult to assess because 2 out of the 3 patients were only probable cases of PH. PH in these two diseases remains very rare [21].

SSc is the primary cause of interstitial lung disease-PH (55.6%) in our CTD-PH cohort from Martinique. Data can support wide variations according to the interstitial lung disease definition. Pulmonary involvement is found in 71.4% of our SSc with PH. In the literature, isolated PAH is generally more represented than interstitial lung disease associated-PH in SSc: for example, it is 4.5 times more frequent in the population-based British registry [15].

In a specialized French multicentre prospective study, respiratory associated disease is 4 times less frequent than isolated PAH in SSc and 2.3 less frequent in a cohort of SSc with echocardiography diagnosed PH in a tertiary centre from Japan [22, 23].

Concerning the other coexisting (non CTD) PH conditions, our proportion seems close to the French registry's data (4.3%) [4].

4.3. Disease duration

The time between CTD onset and PH discovery was lower in the isolated PAH cases than in the respiratory-associated PH despite the annual screening of most SSc patients that constituted 62.5% of the last group. The reason is probably that PH was the initial manifestation allowing for discovery of CTD in 3 patients (SLE, n=2; SSc sine scleroderma, n=1) and was found in the first year for 2 additional patients (DM/PM, n=2). All 5 patients had no lung involvement. It could also be imagined that consequent interstitial lung disease commonly takes years to be constituted and to possibly lead to chronic hypoxemia-related PH.

African-American SSc patients from a specialized centre from the USA that included PAH and respiratory-associated PH mostly diagnosed with echocardiography, presented at a younger age with PH compared to Caucasians (49 yo) [24]. Our SSc patients had almost the same age (59.5 yo), at PH diagnosis as Caucasians but their diseases were frequently respiratory-associated.

One particular characteristic is that 2 patients first experienced PAH and subsequently presented with CTD. This is unusual and unpublished.

4.4. Epidemiology

We report a higher incidence of CTD-PH than any of those reported in the other available epidemiologic studies, all of which involve predominantly Caucasian populations (see table 3). Definite CTD-PAH tends also to be more frequent in our population than in most population (all Caucasian) studied. Prevalence in Martinique is higher than in the French and Spanish registry (respectively 2.3 and 2.5 per million) but closer to the Scottish study (10 to 15 per million according to diagnosis procedure) [4-5,25]. Several particularities could explain this high level in our African-descent population: (1) The frequency of some CTD are known to be elevated in African-descent populations, particularly in SLE and probably SSc [26,27]. (2) The frequency of respiratory-associated PH in SSc: in the Afro-American community, SSc is more frequently complicated by interstitial lung diseases, which are more severe than in the Caucasians [11]. Interestingly, the proportion of non-whites in SSc patients of the British study was higher with respiratory-associated disease than in isolated CTD-PAH (20% versus 4%) [15]. (3) The proportion of PH could differ among existing CTD according to ethnic background. It is well-known that African-American SSc patients have more frequent and earlier PH compared to Caucasians [24,28-29]. (4) The combination of 2 specialized centres treating the 2 diseases constitutes an ideal situation for epidemiological studies insofar as it facilitates retrieval of complete data on all the patients. (5) The good collaboration between physicians of various specialities likewise helps. (6) The geography of Martinique and the predominance of one structure facilitate recognition by all inhabitants and medical practitioners. (7) African-descent population may show truly increasing frequency of PH whatever the underlying etiology [7].

On the other hand, PH is more prevalent with age, and the population of Martinique is presently actually composed of an increasing but lower proportion of elderly people compared to metropolitan France [9,30].

4.5. Limitations in the study

Most of the limitations are liable to increase the number of patients, and therefore raise the already high incidence. The first limitation is the retrospective nature of the study and the missing data. However, we examined all files including manual ones in one screening if appropriate, in order to carry out complete retrieval of all cases. Moreover, a large amount of files estimated at 1.5 times the total population of Martinique, have been examined. We assumed not to have checked the files of cardiologists and pneumologists in private practice because they referred such patients to the competence centre. Moreover, the existence of specific treatments only available by public practitioners, the exclusive practice of RHC in the regional centre, the limited chance that CTD diagnosis may be done without rheumatologists/specialists in internal medicine and the survey of all rheumatologist of private practice files allows us to think that there are no or very few missing patients. No RHC exercises were performed, so the total number of patients may have been underestimated. Individual evaluation of each case of PH, the wide use of RHC, and the categorization into definite/probable groups are open to avoid overestimation. However, the study is based on a limited number of cases and its conclusions are correspondingly weakened.

5. Conclusion

We performed an 8-year retrospective study that emphasises the higher incidence of PH in connective tissue diseases in the African-descent population of Martinique, which could be due to real ethnic epidemiologic differences in CTD rather than to a methodological procedure that takes account of private and public sources as multidisciplinary aspects of this complex disease. PH related to CTD respiratory-associated complication is often life-threatening in this population. To better understand and ascertain this high PH incidence in a population of African origin, it could be interesting to conduct other epidemiologic studies on

the subject in areas where 2 or more of these ethnic communities live together, above all in the USA.

Take Home messages:

- Few studies focusing on pulmonary hypertension epidemiology are available, and none are available on Black diaspora.
- PH related to connective tissue diseases is more frequent in our population and probably in other African-descent populations.
- Systemic Sclerosis is less frequently responsible in our population than already described.
- Mixed connective tissue disease is also frequently implicated in the frequency of CTD-PAH in Martinique.

Acknowledgement: We also wish to thank Jeffrey Arsham, an American medical translator, for having reviewed our original English language text.

Grant support: none

Competing Interests: none

Contribution: Christophe DELIGNY, Katlyne POLOMAT and Jocelyn INAMO designed the study. Christophe DELIGNY, Guillaume BERAUD, Katlyne POLOMAT, José ZECLER, Serge ARFI, Franck MICHEL, Véronique DEHLINGER, Georges JEAN-BAPTISTE and Jocelyn INAMO performed the study. Christophe Deligny, Guillaume BERAUD, Katlyne POLOMAT analyzed the data. Christophe DELIGNY, Guillaume BERAUD & Jocelyn INAMO wrote the paper. All authors accepted the final version of the manuscript.

References

- [1] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Deleroix M, Denton CP, Gregory Elliott C, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 (2009) 43–54S.
- [2] Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 206 (1987) 216-23.
- [3] Abenhaim M, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 335 (1996) 609-16.
- [4] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary hypertension in France. Results from a national registry. *Am J Resp Crit Care Med* 173 (2006) 1023-30.
- [5] Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 30 (2007) 104-9.
- [6] Fruechter O, Yegla M. Underlying aetiologies in pulmonary hypertension in 191 patients: A single center experience. *Respirology* 13 (2008) 825-31.
- [7] Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, Krichman A, Liou TG, Raskob GE, Wason P, Feldkircher K, Turner M, McGoon MD. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*. 139 (2011) 128-37.
- [8] Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Théodose C, Garsaud AM, Numéric P, Ranlin A, Jean-Baptiste G, Arfi S. Systemic lupus erythematosus in Martinique: an epidemiologic study. *Rev Med Interne*. 23 (2002) 21-9.
- [9] INSEE Institut National de la Statistique Résultats du recensement de la population - 2007- Martinique. Available at <http://www.recensement.insee.fr/chiffresCles.action?codeMessage=5&zoneSearchField=MA RTINIQUE&codeZone=972-DEP&idTheme=3&rechercher=Rechercher>. Accessed January 7, 2014.
- [10] Levinson D. The Americas - French dependencies. in: *Ethnic Groups Worldwide: a ready reference group handbook*; Phoenix, Arizona: Oryx press; 1998. pp.350.
- [11] Mc Nearney TA • Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, Tan FK, Zhou X, Ahn C, Feghali-Bostwick CA, Fritzler M, Arnett FC, Mayes M. Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis: Associations With Genetic, Serologic, Sociodemographic, and Behavioral Factors. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 57 (2007) 318–26.

- [12] Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 52 (2005) 2125-32.
- [13] British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 86 (2001) Suppl 1:11-3.
- [14] Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*. 30 (2007) 1103-10.
- [15] Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 (2009) 179:151-7.
- [16] Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol* 12 (2000) 386-90.
- [17] Yoshida S, Katayama M. Pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Nippon Rinsho*. 59 (2001) 1164-7.
- [18] Santos Estrella PV, Lin YC, Navarra SV. Pulmonary arterial hypertension among Filipino patients with connective tissue diseases. *Mod Rheumatol*. 17 (2007) 224-7.
- [19] Haroon N, Nisha RS, Chandran V, Bharadwaj A. Pulmonary hypertension not a major feature of early mixed connective tissue disease: a prospective clinicoserological study. *J Postgrad Med*. 51 (2005) 104-7.
- [20] Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg O, Lexberg AS, Time K, Dhainaut AS, Bertelsen LT, Palm O, Irgens K, Becker-Merok A, Nordeide JL, Johnsen V, Pedersen S, Proven A, Garabet LS, Garen T, Aalokken TM, Gilboe IM, Gran JT. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology (Oxford)*. 52 (2013):1208-13.
- [21] Minai OA. Pulmonary hypertension in polymyositis-dermatomyositis: clinical and hemodynamic characteristics and response to vasoactive therapy. *Lupus*. 18 (2009) 1006-10.
- [22] Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, Mouthon L, Hatron PY, Jegou P, Allanore Y, Tiev KP, Agard C, Cosnes A, Cirstea D, Constans J, Farge D, Viallard JF, Harle JR, Patat F, Imbert B, Kahan A, Cabane J, Clerson P, Guillemin L, Humbert M; Itinér AIR-Sclérodermie Study Group. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum*. 60 (2009) 1831-9.
- [23] Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K, Soma Y, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 39 (2000) 1269-71.

- [24] Beall AD, Nietert PJ, Taylor MH, Mitchell HC, Shaftman SR, Silver RM, Smith EA, Bolster MB. Ethnic disparities among patients with pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 34 (2007) 1277-82.
- [25] Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sánchez MA, Barberà JA: REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 40 (2012) 596-603.
- [26] Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 9 (2010) 277-87.
- [27] Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 37 (2008) 223-35.
- [28] Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH Jr, Burns CJ, Johans JR, Cooper BC, Keroack BJ, Wasko MC, Lacey JV Jr, Schottenfeld D. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum.* 40 (1997) 734-42.
- [29] Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest.* 124 (2003) 2098-104.
- [30] Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova JI, Waldman T, Joish V, Williamson T. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States. *Curr Med Res Opin.* 27 (2011) 1763-8.

Figure 1: schematic representation of CTD-PH patient selection after multiple source retrieval in Martinique.

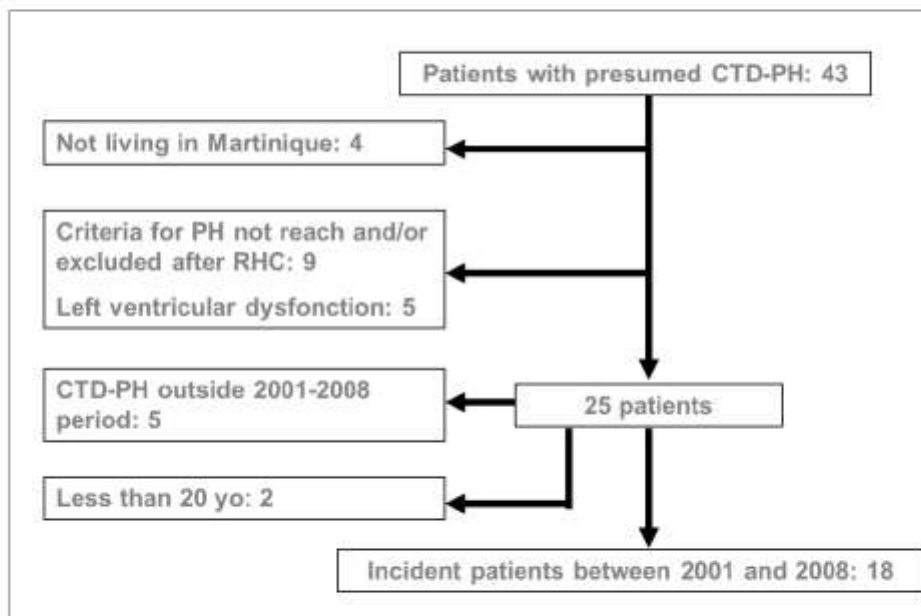


Table 1: Basic characteristics of 18 incident Afro-Caribbean CTD-PH cases in Martinique.

	Number female/male	mean age at CTD onset (range)	mean age at PH onset (range)
Probable	3/0	44.7 (34-55)	51 (33-64)
Definite	13/2	43.1 (18-83)	55.5 (25-79)
Total	16/2	43.3 (18-83)	54.75 (25-79)

Table 2: CTD proportion according to PH status in incident CTD-PH cases and mean annual specific CTD-PH incidence in the over 19-year-old population of Martinique. Resp-PH: respiratory associated, PAH: pulmonary arterial hypertension. Incidence per million inhabitants.

Case definition according to diagnosis procedure	PH status	SSc		MCTD/UCTD		DM/PM		SLE		RA		all	
		n	incidence	n	incidence	n	incidence	n	incidence	n	incidence	n	incidence
Probable	Resp-PH	-	-	-	1	0.44 [0-1.00]	-	-	-	-	-	1	0.44 [0-1.00]
	PAH	-	-	1	0.44 [0-1.00]	1	0.44 [0-1.00]	-	-	-	-	2	0.88 [0.25-1.63]
	Together	-	-	1	0.44 [0-1.00]	2	0.88 [0.25-1.63]	-	-	-	-	3	1.32 [0.63-2.13]
Definite	Resp-PH	5	2.20 [1.25-3.25]	2	0.88 [0.25-1.63]	-	-	-	-	-	-	7	3.08 [1.88-4.38]
	PAH	2	0.88 [0.25-1.63]	2	0.88 [0.25-1.63]	1	0.44 [0-1.00]	2	0.88 [0.25-1.63]	1	0.44 [0-1.00]	8	3.52 [2.25-4.88]
	Together	7	3.08 [1.88-4.38]	4	1.76 [0.88-2.75]	1	0.44 [0-1.00]	2	0.88 [0.25-1.63]	1	0.44 [0-1.00]	15	6.60 [4.88-8.38]
All	Resp-PH	5	2.20 [1.25-3.25]	2	0.88 [0.25-1.63]	1	0.44 [0-1.00]	-	-	-	-	8	3.52 [2.25-4.88]
	PAH	2	0.88 [0.25-1.63]	3	1.32 [0.63-2.13]	2	0.88 [0.25-1.63]	2	0.88 [0.25-1.63]	1	0.44 [0-1.00]	10	4.40 [3-5.88]
	Together	7	3.08 [1.88-4.38]	5	2.20 [1.25-3.25]	3	1.32 [0.63-2.13]	2	0.88 [0.25-1.63]	1	0.44 [0-1.00]	18	7.92 [6-9.88]

Table 3: Characteristics of CTD-PH in the available studies

	Study period	Diagnosis procedure	Inclusion criteria	Methodology	Sources	Respiratory associated-PH	CTD-PH incidence (/10 ⁶)	Age
France ^f (2008)	2002-2003	KT	PaPm > 25 mmHg	prospective	Specialized centers	Excluded	> 0.44	≥18 yo
Scotland ^g (2007)	1986-2001	Echo-KT	Coding data	retrospective	National register hospitalizations	Non excluded	2.1	16-65 yo
		KT	PaPm > 25 mmHg	retrospective	Specialized centers	Excluded	2.8	
Israel ^h (2008)	1998-2005	Echo	PaPs: 45 mmHg	retrospective	Specialized centers and hospitalizations	Non excluded	3.08	all
		KT	PaPm > 25 mmHg					
UK ⁱ (2009)	2001-2008	KT	PaPm ≥ 25 mmHg	retrospective	Specialized centers	Non excluded	0.68-1.51	all
This study Martinique	2001-2008	KT	PaPm ≥ 25 mmHg	retrospective	Private and public physicians *	Excluded	3.52 (IC: 2.25-4.88)	More than 19 yo
		Echo-KT	PaPs: 50 mmHg		Specialized centers	Non excluded	7.92 (IC: 6-9.88)	

Nous avons donc trouvé dans la population Martiniquaise une fréquence plus importante de l'hypertension pulmonaire liée aux connectivites que dans la majorité des études réalisées chez les Européens. Ceci était assez logique compte tenu de la grande fréquence de beaucoup de ces pathologies auto-immunes dans les populations originaires d'Afrique noire. Mais la surprise vient de la faible proportion de lupus systémique dans cette étude, alors que cette pathologie est notre principal problème quotidien.

III.3 Caractéristiques cliniques des maladies

III.3.1 Lupus cutanés chroniques en Guyane Française

Devant l'absence de donnée dans une population d'origine Africaine, nous avons revu l'ensemble des cas de lupus purement cutanés vus tant en ville chez les dermatologues qu'au centres hospitaliers André Rosemon à Cayenne, au CMCK et au centre hospitalier de Saint Laurent du Maroni. Cette cohorte comprenait aussi les patients inclus comme incidents dans l'étude épidémiologique que nous avons réalisée auparavant en Guyane Française [29].

LUPUS AROUND THE WORLD

Pure cutaneous lupus erythematosus in a population of African descent in French Guiana: a retrospective population-based description

C Deligny¹, DS Marie², E Clyti², S Arfi¹ and P Couppié²

¹Centre régional de compétences "maladies autoimmunes rares", Centre hospitalier la Meynard, Martinique, France; and ²Centre Hospitalier André Rosemon, French Guiana, France

The objective of this study was to examine the characteristics of cutaneous lupus erythematosus, excluding systemic lupus erythematosus (SLE), in patients of African descent. Indeed, since the description of subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE), which had been included in chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE), there has been no description of the disease in black patients. In 2000, we performed a retrospective epidemiological study by querying multiple sources to identify all patients with lupus in French Guiana – a part of France in South America having western living conditions, free healthcare and 157,000 inhabitants, most of whom are of African origin. We found 45 patients with pure cutaneous lupus, which included CCLE (mostly discoid), SCLE and bullous lupus. The disease characteristics of these patients exhibited few differences compared with those of the Caucasian patients cited in the literature. However, the age of onset for our patients of African descent was younger than that of Caucasian patients. In contrast to the race-related differences reported for SLE, we found no major differences in terms of demographic, clinical and biological presentation between this cohort of pure cutaneous lupus erythematosus patients of African origin and Caucasian patients with similar forms of lupus. *Lupus* (2012) 0, 1–5.

Key word: African Continental Ancestry Group; cutaneous; epidemiology; French Guiana; lupus erythematosus; South America

Introduction

All descriptions of chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) and subacute lupus erythematosus (SCLE) currently available in the literature are the results of descriptive studies of hospital cohorts. In contrast, accurate description of systemic lupus erythematosus (SLE) has benefited from numerous epidemiological studies. Moreover, the major descriptive reports for CCLE were published before SCLE was considered to be a distinct form. Currently, no population-based descriptions of purely cutaneous lupus erythematosus (CLE), which do not also include SLE, have been reported

for black populations. The aim of this study was to describe the clinical and laboratory manifestations of pure CLE, with an epidemiological emphasis, in patients of African descent in French Guiana (FG); an equatorial part of South America populated by 157,000 inhabitants, the great majority of whom are of African descent.

Material and methods

As described previously, in 2000, we retrospectively queried multiple sources throughout FG that are concerned with lupus erythematosus (LE) to identify these patients in FG.¹ We sought the following information from the patient files: the date when cutaneous lesions first appeared or, if not available, the date of the first consultation; the appearance date of the first extra-cutaneous manifestations, if present; the presence/absence of antinuclear

Correspondence to: Christophe Deligny, Service de médecine interne SD Centre hospitalier la Meynard, CHU de Fort de France, BP 632, 97261 Fort de France cedex, France
Email: christophe.deligny@chu-fortdefrance.fr
Received 3 February 2012; accepted 19 July 2012

antibodies (ANAs) and/or anti-extractable nuclear antigen (ENA); any haematological disorders; pathology results from any skin biopsies; type of lesion; the American College of Rheumatology (ACR) 1997 criteria for SLE; and the date of evolution into SLE.

Definition

Lupus was considered to be systemic if the 1997 ACR SLE criteria were fulfilled² and pure cutaneous lupus if the criteria were not met. CLE was classified according to the Gilliam classification.³ Patients were considered to have pure cutaneous lupus if the disease first manifested as CCLE or SCLE, even if the lupus subsequently became systemic. The diagnosis of CLE was classified as probable if no biopsy had been performed and the diagnosis was a clinical description only. CLE was considered definitive if a biopsy was made and the results were considered by the pathologist to be compatible or suggestive of CLE. The distribution of the CCLE was considered general if the lesions were below the neck. Photosensitivity was defined by a history of sunburn, Sicca syndrome and Raynaud's phenomenon were not routinely recorded. Clinical descriptions were considered to indicate CCLE if the patient fulfilled less than four of the 1997 ACR SLE criteria. Rowell syndrome and neonatal lupus were grouped together with SCLE. ANAs were considered to be positive if the titre was $\geq 1:160$. Cytopenias were attributed to LE if there was no other possible explanation (mainly immunosuppression).

FG is part of France and the European Union. It is located in the Amazonian part of South America between Brazil and Surinam. Ninety per cent of its population is of African origin⁴ with some Caucasian inhabitants originating from metropolitan France and two small populations of native Indians and Asians of Hmong ethnicity.

Statistical analysis

To test the independent character of variables, we used the Fischer exact test if the number of variables was low (<6). Positive correlation was considered for *p*-values of <0.05.

Ethics

According to French law, no approval is necessary for retrospective methodology. The medical committee of Cayenne hospital approved the study.

Results

Demographic features

We found 51 patients described by FG medical sources as having pure CLE.¹ Three patients were excluded from the study due to insufficient information. One patient had another diagnosis in addition to CLE. A total of 47 different subsets of pure CLE were seen in 45 patients. The female:male sex ratio was 3.5:1 (women, *n* = 35; men, *n* = 10). The average ages at disease onset were 27.5 years (range: 7–64 years, *n* = 45) for the entire group, 28 years for the women (range: 11–64 years) and 25.8 years for men (range: 7–42 years).

Subsets of CLE and characteristics

The most frequent type of lesion was the discoid form of CCLE, found in 34 patients (Table 1). Other types of lesions were much less prevalent. We discovered four cases of SCLE: two were classic SCLE, one patient had neonatal LE and one had Rowell syndrome. No cases of chilblain lupus or hypertrophic lupus were seen. Thirty-one of the 45 patients underwent lesion biopsies, revealing that 23 were discoid, four were tumidus, one was bullous lupus and three were SCLE. Most lesions were located on the face, regardless of the lesion type or its status (confirmed or probable; Table 1). Only one patient (confirmed discoid) had lesions on the neck. Eleven patients (23.9%) had generalized pure CLE lesions. Most of these were non-discoid patients, accounting for 50 per cent of this subset. Two patients had coexisting different specific forms of CLE, classified according to Gilliam classification: one had SCLE with tumidus and another had discoid lesions associated with panniculitis.³

Clinical ACR criteria

The first clinical manifestations (excluding CLE itself) appeared at a mean of 2.5 years after diagnosis (range: 0–7 years). Four patients described a photosensitivity and two experienced oral ulcers. One patient with panniculitis presented with arthralgia and one patient with SCLE had arthritis. One patient with confirmed discoid lupus erythematosus (DLE), without ANA or SLE transformation, exhibited serositis in the first year after diagnosis. None of these patients developed SLE. Of two patients who experienced oral ulcers, only one developed SLE. No patients had other clinical manifestations including seizure, psychosis or proteinuria, although one patient had alopecia.

None of the patients with tumid lupus or lupus profundus developed secondary SLE.

Development of SLE

As described previously,¹ four of the pure CLE cases (female, $n=4$) developed SLE, according to 1997 ACR criteria: three had previously confirmed discoid lesions and one had confirmed bullous lupus. All patients had a cytopenia (leucopenia, $n=2$; lymphopenia, $n=2$) before they developed SLE. The mean time between the diagnosis of pure CLE to the development of SLE was 3.4 years (range: 6 months to 7 years). Only two patients (of 28 patients who were tested for anti-ENA) were positive for anti-Sm antibodies and both developed SLE. Although both of the patients who exhibited anti-Sm positivity and developed SLE were among those with generalized discoid lesions (i.e., below the neck, $n=2/7$), this ratio was not statistically different ($p=0.17$, by Fischer exact test) from the ratio of patients who developed SLE among those who had head-localized lesions (i.e., neck, face, scalp and ears; $n=2/30$).

Biological 1997 ACR SLE criteria

ANA were found in 18 of the 33 patients (54.5%) who were tested for ANA (Table 1). ANA positivity was less prevalent in patients with CCLE but fewer of these patients had been tested. For discoid cases, there was no difference ($p=0.07$) between confirmed and probable cases in the prevalence of ANA. On the other hand, the majority of the non-discoid CLE cases were positive for ANA. Haematological disorders were infrequent, appearing in less than a quarter of the CCLE patients who were tested.

Discussion

Our study addresses the need to describe pure CLE in black patients. No studies of pure CLE in a black population have been reported since Jacyk et al.'s description of CCLE in Nigeria in 1979³ and this study was performed before SCLE was considered to be a distinct form of lupus.⁶ Whether particularities in pure CLE exist in black patients, as they do for SLE, is unknown. Only studies concerning CCLE epidemiology and one concerning SCLE in black patients have been reported.^{1,7,8} Indeed, most cohort studies, regardless of the ethnicity concerned, are hospital-based, which introduces bias in the description of the disease in terms of

Pure cutaneous lupus erythematosus in a population of African descent in FG
C Odegy et al.

Type of pure cutaneous lupus	Total (F/M)			Localization of lesions (%)					Positive ANA/ tested (%)					Haematology Total (proved/probable)/number of patients tested																			
	Proved (F/M)	Probable (F/M)	Total (F/M)	Total	Proved	Probable	FN	Ear	Scalp	Neck	Trunk	UL	LL	FN	Trunk	UL	LL	Scalp	LL	FN	Trunk	UL	LL	Leu	Lym	New	Thy	An					
Discoid	23 (19/4)	11 (6/5)	34 (25/9)	26 (76)	16 (70)	10 (93)	FN	7 (21)	6 (26)	1 (9)	Proved: 6/16 (37)	5 (4/1)/17	4 (3/1)/17	2 (1/1)/17	2 (1/1)/17	2 (1/1)/17	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	5 (4/1)/17	4 (3/1)/17	2 (1/1)/17	2 (1/1)/17	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	-/17			
				7 (21)	4 (17)	3 (27)	Ear	4 (17)	3 (27)	1 (9)	Probable: 2/6 (33)																						
				7 (21)	4 (17)	3 (27)	Scalp	4 (17)	2 (9)	2 (18)	Total: 8/22 (36)																						
				4 (12)	2 (9)	2 (18)	Neck	2 (9)	2 (18)	2 (18)																							
				2 (6)	1 (4)	1 (9)	Trunk	1 (3)	1 (4)	1 (9)																							
				1 (3)	1 (4)	1 (9)	UL	1 (3)	1 (4)	1 (9)																							
Tumidus	4 (4/-)	1 (1/-)	5 (5/-)	3 (60)	2 (40)	1 (20)	FN	3 (60)	2 (40)	1 (20)	3/4 (75)	2 (1/1)/4	3 (2/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	2 (1/1)/4	3 (2/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4	1 (1/1)/4		
				2 (40)	2 (40)	1 (20)	Trunk	2 (40)	2 (40)	1 (20)	2 (100)	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	
Panniculitis	1 (1/-)	1 (1/-)	2 (2/-)	1 (50)	-	-	FN	2 (100)	-	-	2 (100)	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	
				1 (50)	-	-	UL	1 (50)	-	-	1 (50)	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2	1 (1/1)/2
Bullous	1 (1/-)	1 (-/1)	2 (1/1)	1 (50)	1 (50)	nd	Scalp	1 (50)	1 (50)	nd	2 (100)	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	
				1 (50)	1 (50)	nd	LL	1 (50)	1 (50)	nd	2 (100)	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2	2 (1/1)/2
SCLE	4 (4/-)	-	4 (4/-)	2 (66)	2 (66)	-	FN	2 (66)	2 (66)	-	3 (100)	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	
				1 (33)	1 (33)	-	Trunk	1 (33)	1 (33)	-	3 (100)	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3
			1 (33)	1 (33)	-	LL	1 (33)	1 (33)	-	3 (100)	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3	3 (1/1)/3

F: female, M: male. Localization of the lesion: FN: face or neck, LL: lower limbs, UL: upper limbs. For ANA, first data means positive and the second expose the total number tested with percentage in brackets. An: anaemia, Leu: leucopenia, Lym: lymphopenia, New: neutropenia, Thy: thrombocytopenia.

its severity. Since our population-based cohort was compiled from numerous sources throughout FG, including many non-hospital ones, patients with moderate severity are probably better represented in our cohort than in a hospital cohort.

The female:male ratio in our population of CLE patients of African descent (3.5:1) is not far from the ratios typically reported for Caucasian populations (3:2 to 3:1)³ or from that reported for a Nigerian population (5:1).⁵ Thus, the sex ratios in CLE appear to be similar for black and Caucasian populations. The mean age at diagnosis for our group was much younger compared with that reported for Caucasian patients,⁹ in which 6 per cent of the patients with CLE also had SLE. As expected, discoid CLE was the largely predominant form of CLE. Other manifestations, classified according to the Gilliam classification, tend to be less prevalent: of 158 Caucasian patients, less than 2 per cent had non-discoid lesions.⁹ In our series, patients with non-discoid lesions represented 19.5 per cent of all patients with CLE, which is higher than the proportions typically reported for non-discoid CLE. SLE appears to be less prevalent, representing 8.9 per cent of all non-SLE patients. There are no epidemiological data that allow different forms of pure CLE to be compared, although one study in the USA compared SLE and CLE.⁷ The distribution that we observed for the different forms of CLE appears to be similar to that reported in the literature, as one-third of patients with CLE have generalized lesions.⁹ Among the patients who did not develop SLE, only two patients (4%) presented with arthralgia. This prevalence is low but similar to that reported by Vera-Recabarren et al. who found that less than 10 per cent of patients with CLE had developed SLE in a cohort that contained several SLE patients.⁹ Blood counts were present in less than half of the files of our patients. This clearly limited our ability to accurately assess the frequency of cytopenia in our patients. However, the low frequency of cytopenia we observed is corroborated by the literature with the exception of leucopenia and lymphocytopenia, which were more frequent as in our cohort.⁹ Although DLE has been reported to predispose patients of African ancestry to squamous cell carcinoma, this was not seen in our patients.¹⁰

Our study has several limitations. Retrospective methodologies are vulnerable to lost information, and particularly to the loss of follow-up information. Some manifestations were not routinely recorded for our patients, such as Raynaud's phenomenon or Sicca syndrome. We were surprised

to find no reports of mucosal involvement in our patient with CLE. It is possible that such involvement, if present, was not recorded in the files but this might also be an ethnic particularity. Not all patients were biopsied. Some of the patients may have refused to be biopsied and some dermatologists do not proceed to cutaneous biopsy if they are sure of the diagnosis. The main reason for this practice is that a biopsy in black skin could easily become a keloidal lesion. Thus, biopsies on the face, the main site of lesions in our patients with CLE, are rarely performed. In addition, biopsies were read by different pathologists having different levels of expertise in lupus. Similarly, blood tests were performed by different medical laboratories with different levels of experience in ANA testing. This may be why ANA were found in only two-thirds of our patients with CLE.

We report here the first population-based cohort of pure CLE in a black population. The main differences between the CLE of this population and that of Caucasians are that we found the age of disease onset to be younger in the black patients and an absence of certain subsets of lupus, such as chilblain. Both of these findings could be particular features of CLE in populations of African descent.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest

Conflict of interest statement: the authors declare that there is no conflict of interest.

References

- 1 Deligny C, Clyti E, Sainte Marie D, et al. Incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus in French Guiana: a retrospective population-based study. *Arthritis Care Res* 2010; 62(2): 279-282.
- 2 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 3 Sonntheimer RD, McCauliffe DP. Lupus-specific skin disease (Cutaneous lupus). In: Wallace DJ, Hahn BH (eds), *Dubois' lupus erythematosus*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 576-620.
- 4 Levinson D. The Americas-French dependencies. *Ethnic Groups Worldwide: a ready reference group handbook*. Phoenix, Arizona: Oryx Press; 1998. p. 350.

- 5 Jacyk WK, Damisah M. Discoid lupus erythematosus in the Nigerians. *Arch Dermatol* 1979; 100: 131-135.
- 6 Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; 115(12): 1409-1415.
- 7 Durosaro O, Davis MDP, Reed KB, et al. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol* 2009; 145: 249-253.
- 8 Popovic K, Nyberg F, Wahren-Herlenius M, et al. A serology-based approach combined with clinical examination of 125 Ro/SSA-positive patients to define incidence and prevalence of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56(1): 255-264.
- 9 Vera-Recabarren MA, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, et al. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol* 2010; 162(1): 91-101.
- 10 Presser SE, Taylor JR. Squamous cell carcinoma in blacks with discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4(6): 667-669.

Dans cette étude, nous décrivons une cohorte de 45 patients ayant un lupus purement cutané, donc sans lupus systémique défini selon les critères de l'ACR 1997, après la description du lupus subaigu. Cela permettait de montrer chez des patients majoritairement d'origine Africaine un âge bien plus jeune de début de la maladie, l'absence de localisation muqueuse, de formes hyperkératosiques et de lupus engelure. Ceci n'autorise naturellement pas d'extrapoler nos résultats aux autres populations originaires de l'Afrique subsaharienne, car on ne connaît aucune description clinique de cette maladie dans d'autres populations de la diaspora Africaine.

III.3.2 La prise en charge des atteintes rénales prolifératives du lupus systémique en Martinique : le protocole EUROLUPUS dans une population d'origine Africaine.

Le premier régime de traitement d'attaque des néphropathies prolifératives lupiques à comprendre un immunosuppresseur est le protocole dit du NIH avec des doses mensuelles de cyclophosphamide de 500 à 700 mg/m² [78]. Même validé, ce protocole amenait chez les patientes d'origine afro-américaine une moins bonne survie rénale que les patientes d'origine caucasienne : 85 % à 1 an, 79 % à 2 ans, et 57 % à 5 ans, versus 95 % de survie rénale à 5 ans pour les Caucasiens [79]. Aucune donnée n'existe dans les populations Afro-Caribéennes spécifiquement sur ce protocole. L'utilisation du mycophénolate mofétil en traitement d'attaque des néphropathies prolifératives a progressivement été validée par une étude multicentrique montrant l'efficacité en traitement d'attaque au moins équivalente du mycophénolate par rapport au cyclophosphamide [80]. Si une première analyse en sous-groupe semblait montrer une efficacité supérieure du mycophénolate sur le cyclophosphamide pour les patients d'origine Africaine (auxquels on avait regroupé les patients latins), la séparation des deux groupes ethniques ne permettait pas de mettre en évidence de différence [81]. Tous ces protocoles étaient associés à une forte corticothérapie orale à 1 mg/Kg/j faisant risquer des risques iatrogènes majeurs, notamment infectieux. En 2002, l'équipe de Frédéric Houssiau a montré l'équivalence d'un régime associant de faibles doses fixes de cyclophosphamide (500 mg) à des demies doses de corticoïdes (0.5 mg/Kg/j) par rapport à un régime classique associant fortes doses de corticoïdes et fortes doses de cyclophosphamide [66]. Mais le faible nombre de patients d'origine Africaine inclus ne permettait pas de tirer des conclusions sur ce protocole dans cette population. Si on analyse les sous-groupes de l'essai

contrôlé mené en double aveugle le traitement d'attaque des néphropathies prolifératives lupiques en y ajoutant de l'abatacept ou un placebo, l'endoxan faibles doses est montré comme identique à l'endoxan fortes doses chez les patients Afro-Américains [82]. Mais cet essai était mené avec de fortes doses de corticoïdes (1 mg/Kg/j) dans les deux groupes, effaçant une partie de l'intérêt. Pourtant, la fréquence des complications infectieuses, la fréquence du diabète, mais aussi les modifications esthétiques amenées par la prise de poids majeure liées aux corticothérapies à fortes doses rendaient nécessaire l'évaluation du protocole EUROLUPUS dans notre population qui est particulièrement touchée par les néphropathies prolifératives (figure 10).

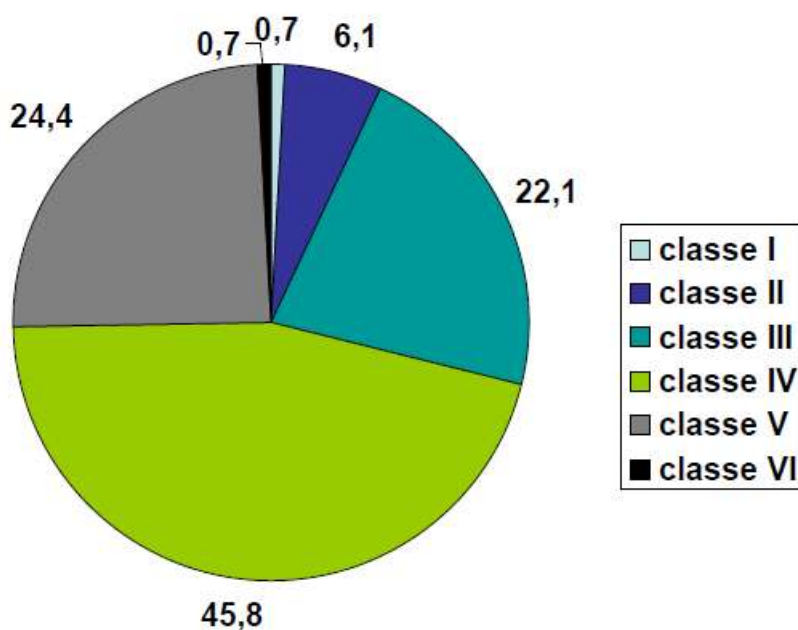


Figure 10 : Résultats histologiques des biopsies rénales pour lupus systémique en classes de néphropathie selon l'ISN/RPS de 2000 à 2014 en Martinique cumulant première atteinte et récurrence (n=131).

C'est pourquoi nous avons rétrospectivement analysé toutes les données de nos patients ayant reçu ce protocole depuis 2008 dans une étude monocentrique ouverte.

L'objectif de cette étude est d'évaluer à 3 ans la réponse au traitement d'induction de type EUROLUPUS avec relai par aziathioprine ou mycophénolate, comprenant de faibles doses de corticoïdes, sans bolus de corticoïdes, et de plus faibles doses de CYC. Cette évaluation se fera par le calcul du nombre de patients atteignant la rémission partielle ou complète. Les objectifs secondaires sont d'évaluer à la fois le nombre d'événements indésirables dans cette population et le devenir global tant en échec, que rémission et récurrence dans cette cohorte. Il s'agit d'une étude pilote de type preuve de concept avec des médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché. Le suivi des patients est standardisé dans le service.

Nous avons inclus 27 patients martiniquais avec une néphropathie proliférative lupique à la biopsie rénale ayant reçu un total de 30 protocoles EUROLUPUS : 3 ont en effet bénéficié d'un deuxième protocole après une récurrence, suivant une rémission. Aucune patiente n'était perdue de vue, mais comme il s'agit de patients suivis dans la vraie vie, il y a des données manquantes. Pour limiter la dose totale de corticoïdes, nous avons choisi de ne pas utiliser de bolus intraveineux de prednisolone en l'absence de situation rénale ou extrarénale menaçante (atteinte neurologique centrale, hématologique, insuffisance rénale marquée ou aggravative comme dans une glomérulonéphrite rapidement progressive). L'âge moyen au diagnostic de lupus systémique est de 27,33 ans (écart-type : +/- 9.86, extrêmes : 13-59), la médiane est de 28 ans. Le délai moyen entre le début du lupus systémique et celui de la néphropathie lupique est de 4 ans (0-19). L'âge moyen à l'apparition de la néphropathie lupique est, lui, de 30 ans (écart-type : +/-3,53, extrêmes : 14-70 ans). A l'inclusion, 13 patients avaient déjà eu auparavant une néphropathie lupique, soit 48 % des cas.

Les données néphrologiques initiales sont disponibles dans le tableau VI. Dans la figure 11, est décrite la répartition du type histologique des 30 biopsies rénales pour 27 patients inclus. Les résultats à long terme (3 ans) sont présentés dans le tableau VI. Aucun patient n'est décédé durant l'étude. La probabilité d'être en rémission est décrite dans la figure 12. Sur les 30 protocoles, 5 n'ont pas encore terminé leur traitement d'induction au moment du recueil de données. Cinq sont en échec et 16 atteignent l'objectif, la rémission. Une patiente restera tout au long de l'étude avec une néphropathie active sans pouvoir être placée en rémission ou en échec.

Sur les 16 patients ayant atteint la rémission partielle ou complète, 7 vont récidiver et 9 rester en rémission.

A 3 ans, le taux d'échec sur les 25 protocoles complets réalisés et analysables est de 20% (5 patients), et le taux de récurrence est de 28%, soient 7 patients (tableau VII). Seuls 36% des patients rentrés en rémission ne verront aucune rechute ultérieure.

Trois patientes étaient **perdues de vue** pour un protocole (en n'amenant pas de biologie, ou ne venant plus temporairement aux consultations de suivi), mais elles restaient suivies :

- une partie vivre en métropole et suivie au Centre National de Référence, où elle était en récurrence
- une expérimentera une récurrence ou persistance (pas de suivi) et une nouvelle induction par EUROLUPUS lui permettait d'atteindre la rémission.
- une sera enceinte après avoir arrêté sa contraception au cours du traitement d'induction alors qu'elle avait un syndrome des anti-phospholipides rénal et

sera perdue de vue plus de 4 mois. Elle sera en insuffisance rénale terminale malgré un traitement de rattrapage après mort fœtale in utero.

Sur les 5 patientes en **échec** de traitement, une a vu apparaître pendant le traitement d'attaque une glomérulonéphrite rapidement progressive suite à une dengue prouvée d'évolution longue. Trois autres patientes seront en échec du fait d'une incomplice, dont une à sa contraception amenant une grossesse. Une autre des 3 patientes avait été mise sous protocole EUROLUPUS après échec du mycophénolate du fait de la non prise du traitement. Elle était initialement et depuis plus de 6 mois en insuffisance rénale chronique de stade 3.

Les effets secondaires non infectieux étaient au nombre de 4, incluant des oedèmes de Quincke sous mesna (qui ne sera plus utilisé par la suite) et des nausées, retrouvés chez deux patientes pour chacun.

Les infections étaient au nombre de 7 pour 6 patientes sur 22 mois de suivi moyen : 2 pneumopathies bactériennes, une pleurésie à staphylocoque avec chez la même patiente un zona et une gale, une cellulite du pied, une cholécystite. Une patiente expérimentera une dengue amenant à une poussée du lupus compliquée d'insuffisance rénale aigue.

Sur cette cohorte non sélectionnée et vue dans la vraie vie, le taux de réussite du traitement par EUROLUPUS jugé sur l'entrée en rémission est très proche des autres études : 52% à 6 mois, 60% à 1 an et de 64% à 3 ans, ceci avec très faible proportion des patients recevant des bolus de solumédrol et une dose moyenne initiale de prednisone de 33.5 mg/j (figure 12). Chez les Afro-Américains inclus dans l'étude abatacept, le taux de rémission partielle et complète est de 58.4% à 6 mois en associant les patients avec et sans abatacept, nos critères de rémission étant identique en matière de protéinurie,

et un peu plus stricts pour le critère créatininémie (+/- 10% dans notre étude contre +/- 25% pour l'étude abatacept). La figure 13 détaille les résultats de toute la cohorte à 3 ans, en continuant à suivre les patients en rémission..

L'incompliance se révèle être un problème majeur, amenant à 60% des échecs et 28.5% des récurrences. Ces chiffres montrent que l'éducation thérapeutique est un axe essentiel pour continuer à améliorer le taux de succès du traitement d'attaque des néphropathies prolifératives lupiques, alors même que nous n'utilisons pas de fortes doses de corticoïdes. En effet, contrairement au protocole EUROLUPUS, ces doses de l'ordre de 1 mg/Kg/j amènent à une prise de poids importante avec un aspect cushingoïde très pénalisant pour des jeunes femmes, qui sont alors tentées d'arrêter le traitement.

Tableau VI : Caractéristiques initiales (M0) des 27 patients martiniquais ayant un protocole EUROLUPUS pour une glomérulonéphrite lupique proliférative.

	Martinique Mo
Créatininémie en $\mu\text{mol/l}$ (écart-type)	62 (+/-128,28)*
DFG ml/min/1.73 m ² selon MDRD (écart-type)	85,54(+/-52,5)*
Protéinurie moyenne en g/24 h (écart-type)	3,03(+/- 2,38)*
Albumine sérique en g/l (écart-type)	25,84 (+/- 6,62)*
Patients avec anticorps anti-ADN négatifs sur 26 patients	23%**
SLEDAI (écart-type) sur 24 patients	15(+/-6,9)\$
Bolus de Méthyl-prednisolone (%)	3 (10%)*
Prednisone, dose moyenne (mg/jour)	33,53
Hématurie (%)	19(65,5%)*

**sur la population de départ soit n=30, **sur n=26, \$ sur n=24, † sur n=28*

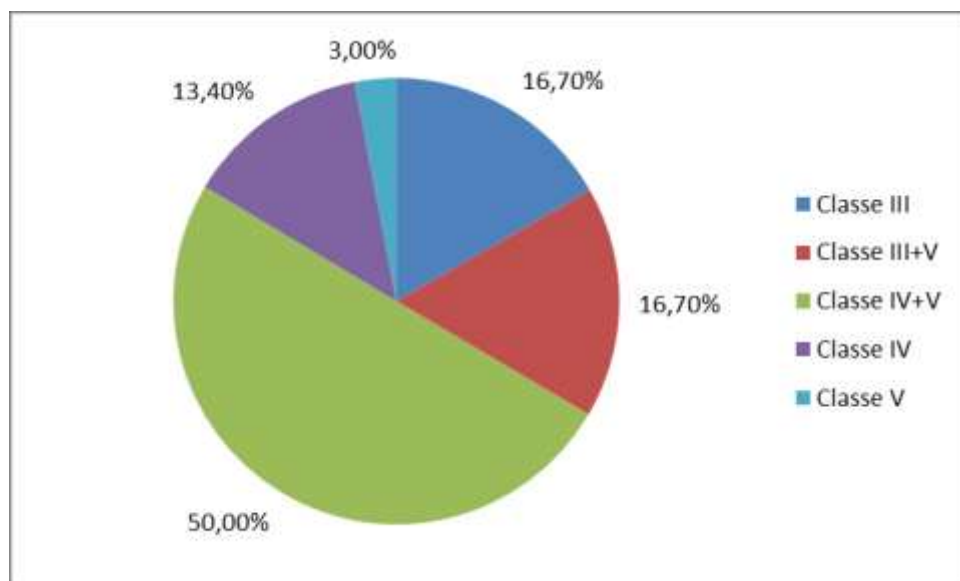


Figure 11 : Répartition en pourcentage des classes de néphropathie lupique (n=30) à l'inclusion

Tableau VII : Résultats de l'étude en terme d'échec, rémission et dialyse.

Surveillance	M3	M6	A1	A2	A3
N (nombre de patients)	25	19	16	14	12
Nombre de patients perdus de vue	0 %	8 %(2)	12 %(3)	12 %	12 %
Nombre d'échecs	12 %(3)	16 %(4)	20 %(5)	20,00 %(5)	20,00 %(5)
Nombre de rémissions complètes	12 %(3)	24 %(6)	32 %(8)	40 %(10)	32 %(8)
Nombre de rémissions partielles	20 %(5)	28 %(7)	28 %(7)	24 %(6)	32 %(8)
Probabilité de dialyse % (n)	0 %	4 %(1)	16 %(4)	16 %(4)	16 %(4)

M : mois (M3 : troisième mois, M6 : sixième mois), A : année (A1 : première année, A2 : deuxième année, A3 : troisième année)

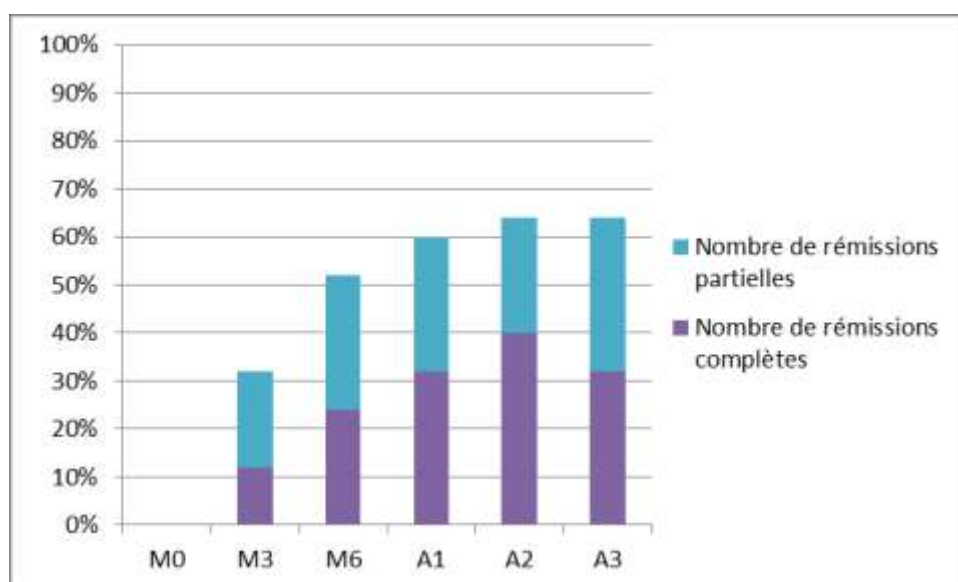


Figure 12 : Probabilité de rester en rémission au fil du temps après traitement d'attaque et d'entretien chez les patients martiniquais ayant une néphropathie proliférative lupique traitée par le protocole EUROLUPUS. (M mois, A an)

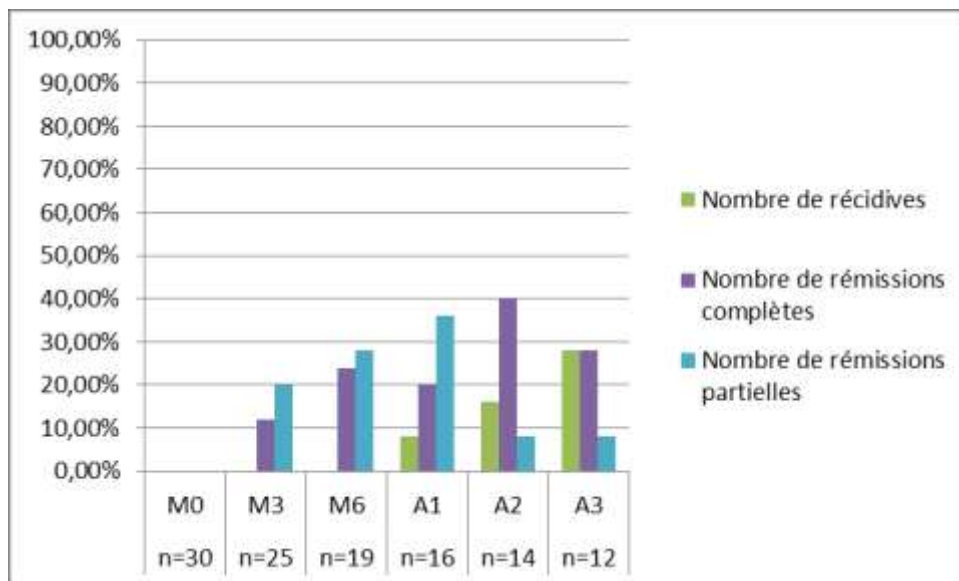


Figure 13 : Pourcentage des patients encore en rémission partielle, complète et en récurrence chez les patients martiniquais traités par un protocole EUROLUPUS pour une néphropathie proliférative lupique à la date indiquée de suivi.

III.3.4 Atteinte rénale du lupus systémique en Guadeloupe

Sur une étude monocentrique rétrospective réalisée sur l'ensemble des patients suivis par le service de néphrologie du Centre Hospitalier de Pointe à Pitre visant à décrire le profil des néphropathies associées au lupus systémique en Guadeloupe, nous avons inclus soixante et onze patients. Il s'agissait de 60 femmes et 11 hommes recrutés dans le seul centre à réaliser les ponctions biopsies rénales de l'île. Un total de 102 ponctions-biopsies rénales était réalisé. Neuf patients ont été perdus de vue et huit sont décédés. Quinze ont bénéficié d'une épuration extra-rénale (21.1%). L'âge moyen de début de la maladie était de 28.8 ans (IQ: 22 - 33.5 ans), soient des âges moyens de 28.3 ans chez les femmes (IQ: 28 - 33 ans) et de 30.9 ans chez les hommes (IQ : 23 - 36 ans). La durée moyenne de suivi était de 7.65 ans (minimum et maximum : 0 - 25 ans). Parmi les 71 patients, deux histologies n'ont pu être déterminées et une est revenue comme une sclérose glomérulaire (classe 6). Le délai entre la date du diagnostic et l'apparition de la maladie rénale selon les critères de

l'ACR est indiqué dans la figure 14 : elles sont présentes majoritairement dans les deux premières années mais surviennent parfois plus de 10 ans après la déclaration de la maladie. Les types histologiques, montrés selon la classification OMS dans la figure 15 a-b, sont un peu différents en Guadeloupe et en Martinique (où les données sont à base épidémiologique) par une plus grande fréquence des formes extra-membraneuses. Ceci est probablement lié à un biais de recrutement néphrologique en Guadeloupe : les classes V extra-membraneuses sont très néphrotiques et l'hypo-albuminémie, avec ses conséquences cliniques, vont faire hospitaliser en néphrologie. Dans beaucoup de néphropathies prolifératives (classes III et IV), ce sont les manifestations extra-rénales qui sont au premier plan et font découvrir dans un second temps l'atteinte rénale.

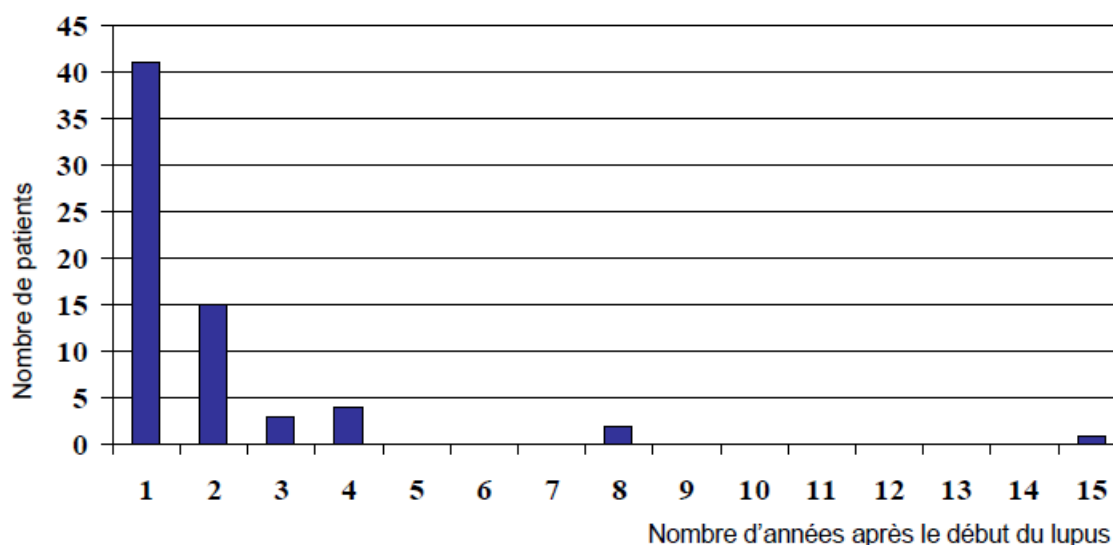


Figure 14 : Délai d'apparition de l'atteinte rénale selon l'ARA à partir du diagnostic

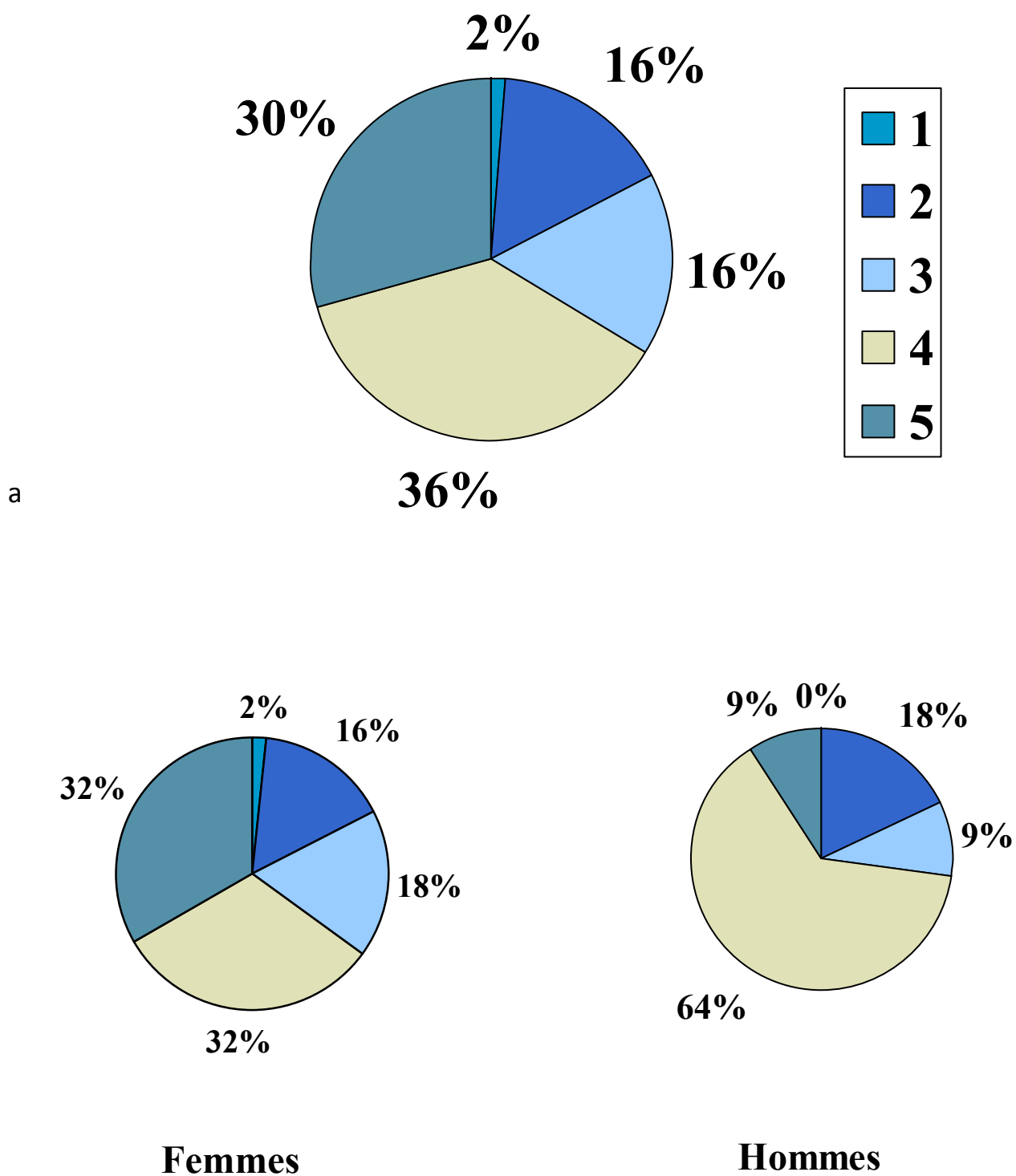


Figure 15 a-b : Répartition des types histologiques selon l'OMS à la première biopsie rénale en pourcentage dans la population lupique guadeloupéenne. b : selon le sexe.

Tableau VIII : Fréquence des critères de l'ACR dans la cohorte monocentrique de patients ayant un lupus rénal en Guadeloupe comparées aux 2 cohortes obtenues à partir des populations de Martinique et de Guyane.

CRITERES DE L'ACR	<u>Guadeloupe</u> (n = 71)	<u>Martinique</u> (n = 286)	<u>Guyane</u> (n = 52)
Erythème malaire	30.8%	39.2%	27.4%
Lésions discoïdes	6.1%	11.9%	17.6%
Photosensibilité	10.6%	3.8%	23.5%
Ulcérations muqueuses	4.7%	8.7%	17.6%
Arthrites	66.7%	75.5%	78.4%
Sérite	43.1%	32.5%	37.2%
Atteinte rénale	100%	48.6%	64.7%
Atteinte neurologique (Psychose, Epilepsie)	20%	17.1%	5.8% (3.9% / 2%)
Atteinte hématologique	74.2%	64%	78.4%
Atteinte immunologique	90.1%	92.3%	94.1%
Anticorps antinucléaires	100%	99%	98%

Ces patients sont donc généralement hospitalisés en médecine. Sur le plan néphrologique, on retrouve dans cette cohorte les anomalies néphrologiques cumulées suivantes : créatininémie > 200 μ M à l'apparition de la néphropathie 22.5%, syndrome néphrotique 59.2%, hématurie 33.8%, HTA 38%.

Les aspects cliniques selon les critères de l'ACR figurent dans le tableau VIII.

Sur le plan biologique, 100% des patients avaient des anticorps antinucléaires, avec une spécificité anti-ECT de type Sm dans 59,6 % des cas, SSA 50 %, RNP dans 71 %, SSB dans 12,5 % et 80 % des patients avec des anti DNA natifs. Les

numérations formules sanguines montraient chez 11.3 % une thrombopénie, 25.4 % une anémie hémolytique et 25 % une leucopénie.

Le pronostic de la fonction rénale a été évalué sur l'ensemble de la cohorte : il est de 90% à 5 ans et de 75% à 10 ans (figure 16).

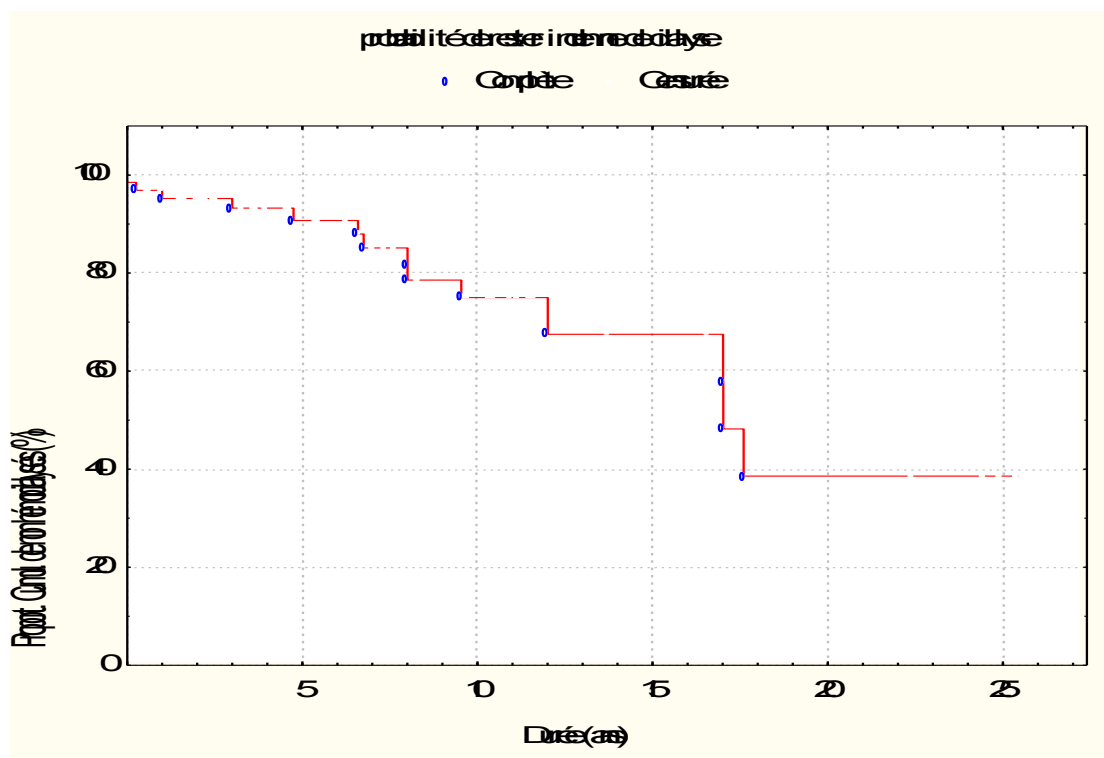


Figure 16 : Probabilité par la méthode de Kaplan Meier de ne pas avoir de dialyse chez les patients lupiques biopsiés en Guadeloupe.

La survie de ces patients ayant un lupus systémique avec une atteinte rénale biopsiée est présentée dans la figure 17.

Le pronostic rénal a été évalué selon la néphropathie initiale (figure 18) : il n'y a pas de différence entre les différentes histologies selon le test du log rank ($p=0.88$). La probabilité de décès selon l'histologie rénale initiale des patients peut être visualisée au travers de la figure 19.

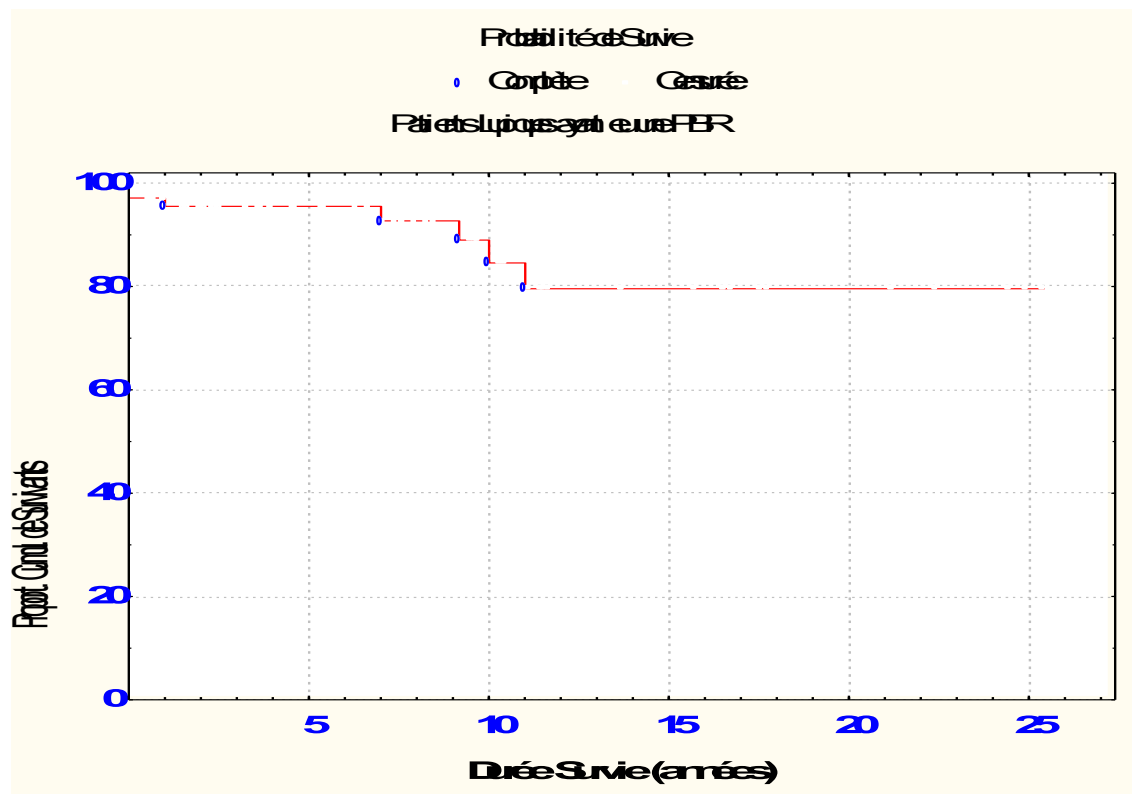


Figure 17 : Probabilité de survie selon la méthode de Kaplan Meier chez les patients guadeloupéens ayant eu une biopsie rénale pour un lupus rénal.

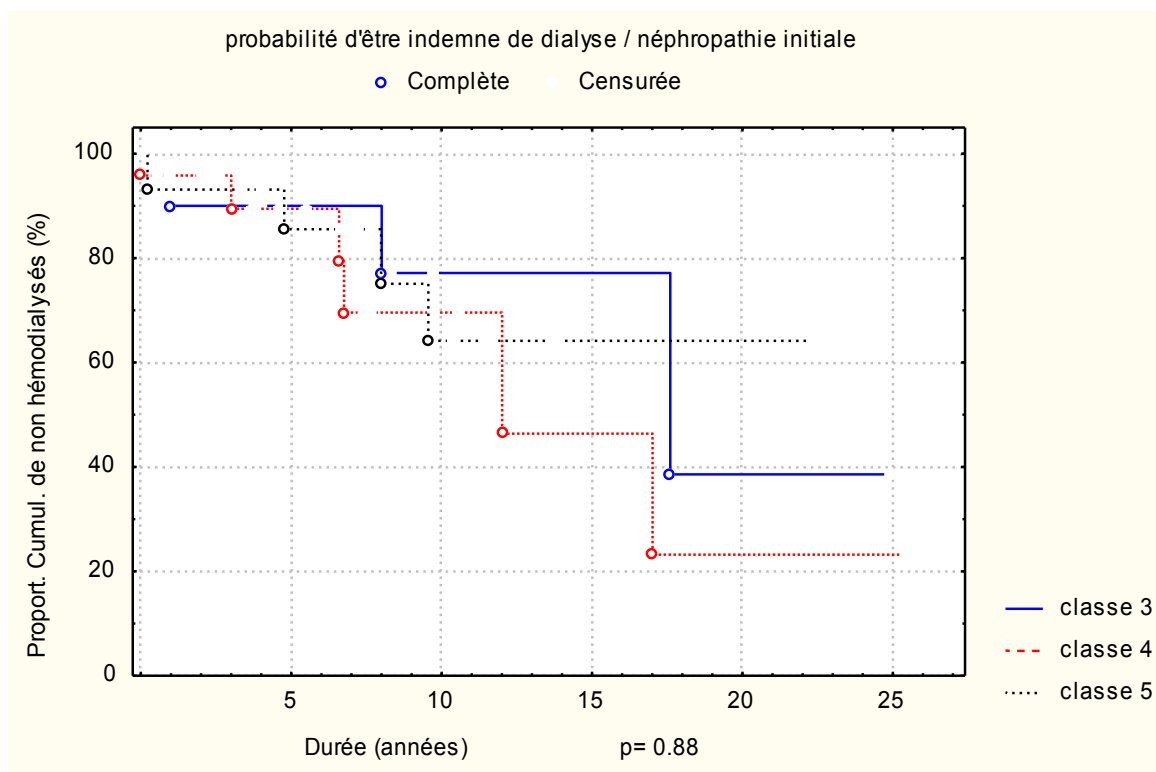


Figure 18 : Calcul par la méthode de Kaplan Meier de la probabilité de ne pas être dialysé selon la néphropathie lupique initiale chez les patients guadeloupéens. p : comparaison des cohortes par le test du log rank.

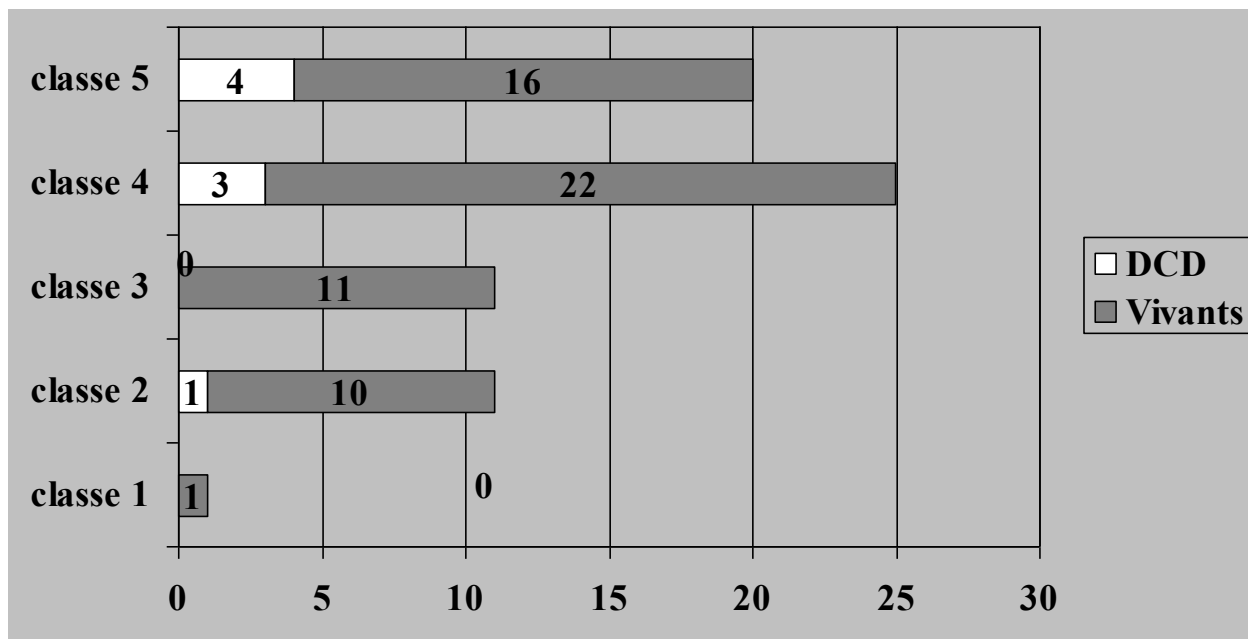


Figure 19 : Nombres absolus de patients décédés et survivants selon le type histologique rénal chez les patients guadeloupéens ayant bénéficié d'une biopsie pour un lupus rénal. *Chiffres en abscisse et dans les histogrammes : effectifs.*

On a aussi pu retrouver des complications liées au traitement plutôt qu'à la pathologie. Il s'agit essentiellement d'infections : septicémie (2 cas), pneumopathies (2 cas), abcès (3 cas), ostéoarthrite (1 cas). On notait aussi l'apparition parmi les 71 patients de 3 cas de diabète sucré, ainsi que des évènements rhumatologiques à type de tassement vertébraux et d'ostéonécrose dans 8 cas.

Nous confirmons donc au travers de cette étude avec des effectifs importants, mais insuffisants pour permettre une analyse de survie des sous classes, la gravité des néphropathies lupiques aux Antilles, même si la fréquence des classes OMS graves est plus importante en Martinique et en Guyane Française qu'en Guadeloupe. Pour expliquer ceci, la cohorte est plus ancienne, et le diagnostic de lupus était volontiers conforté par une biopsie, ce qu'on ne fait plus maintenant.

III.3.5 L'ostéonécrose aseptique symptomatique est un facteur de risque de gravité du lupus systémique en Martinique



Figure 20 : radiographie d'une ostéonécrose de l'astragale chez une patiente ayant un lupus systémique.

L'ostéonécrose aseptique (figure 20) est une complication du lupus systémique comme de nombreuses autres maladies. Mais, c'est surtout un effet secondaire des corticothérapies maintenues à de hautes doses. En l'absence de données dans nos populations, nous avons mené une étude rétrospective sur la cohorte de près de 400 patients lupiques suivis dans les services de médecine interne et rhumatologie. Dans la littérature, l'ostéonécrose aseptique touche de 2.1 à 30% des patients ayant un lupus systémique. Une partie des ostéonécroses sont asymptomatiques et découvertes fortuitement. Elles sont souvent constituées dès les premiers 6 mois de l'initiation de la corticothérapie, puis

certaines évoluent vers une forme symptomatique. Le seul facteur de risque sur lequel il n'y a pas de doute est la corticothérapie, plus associé aux doses élevées qu'au cumul des doses. Les autres facteurs de risque potentiels retrouvés sont : les antiphospholipides, le phénomène de Raynaud, l'activité du lupus, l'utilisation d'immunosuppresseurs. Les mécanismes physiopathologiques sont encore non élucidés.

Trente-quatre patientes ayant un lupus systémique avec une ostéonécrose aseptique symptomatique avec au moins 3 ans de suivi seront retrouvées et comparés à 356 patientes lupiques sans ostéonécrose aseptique dont la maladie a commencé depuis au moins 3 ans. Le diagnostic était réalisé par : radiographie (30 cas), IRM (4 cas), tomodensitométrie (1 cas), scintigraphie (4 cas). La prévalence des ostéonécroses aseptiques symptomatiques dans la cohorte des patients ayant un lupus depuis au moins trois ans était de 8.7%. Huit patientes avec ostéonécrose aseptique étaient perdues de vue. Le nombre moyen d'ostéonécrose aseptique par patiente était de 2.2 (extrêmes : 1 à 8) sur 76 sites, étant bilatéral dans 31 cas et multifocal chez 8 patientes. La localisation des ostéonécroses est détaillée dans la figure 21. Le suivi moyen des ostéonécrose aseptique était de 13 ans (extrêmes : 3-24). Le délai moyen entre le diagnostic de lupus systémique et celui de l'ostéonécrose aseptique était de 63 mois (extrêmes : 1 à 17 ans). Malgré une prévalence croissante du lupus systémique en Martinique durant la période d'étude (figure 22), les ostéonécroses aseptiques étaient plus fréquemment rencontrées durant les périodes 1977-1990 (n = 13) et 1991-2000 (n = 15) que celle allant de 2001 à 2009 (n = 6). La comparaison entre les différents facteurs de risque est montrée dans les tableaux IX et X.

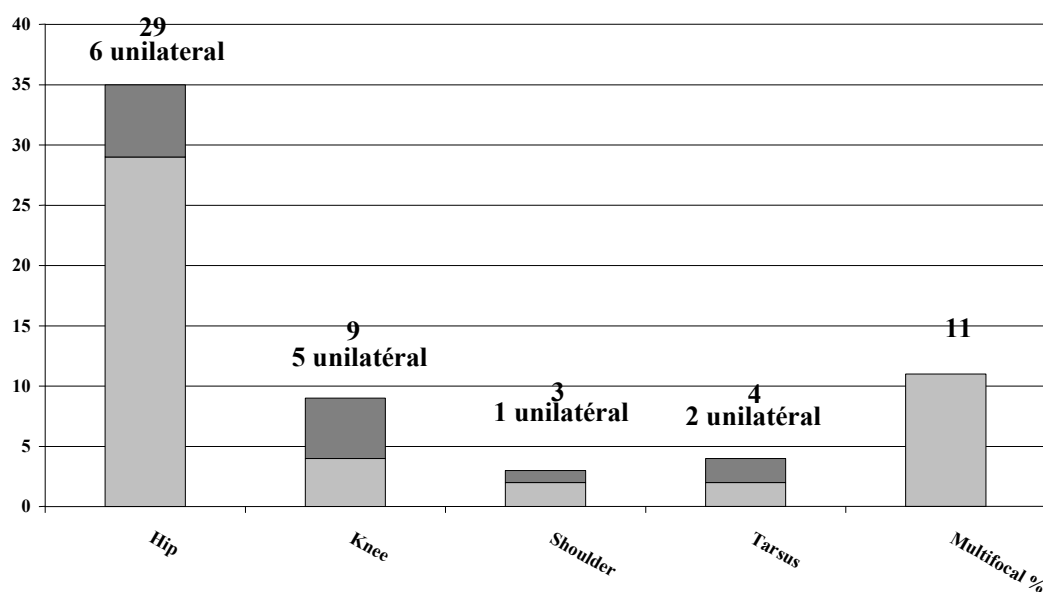


Figure 21 : Localisation des ostéonécroses sur une cohorte de 390 patients martiniquais ayant un lupus systémique depuis au moins 3 ans.

Tableau IX : Facteurs de risque comparés de l'ostéonécrose chez 390 patients martiniquais ayant un lupus systémique depuis au moins 3 ans en analyse univariée.

Age moyen au diagnostic du LS (années)	24.74* (13-51)	31.53 (11-72)	<0.001
Présence d'antiphospholipides (≥1)	43% (n=14)	41 % (n=150)	ns
Dialyse	25%* (n=8)	11 % (n=39)	0.021

En analyse univariée, les patientes avec une ostéonécrose aseptique étaient plus jeunes au diagnostic de lupus systémique ($p < 0.001$), avaient eu plus fréquemment ($p = 0.0009$) de fortes doses de corticoïdes (1 mg/kg/j ou au moins un bolus de méthylprednisolone), avaient une plus grande mortalité ($p = 0.007$) et plus fréquemment une insuffisance rénale terminale nécessitant une épuration extra-rénale ($p = 0.021$). En analyse multivariée, seule l'atteinte rénale était significativement associée à une ostéonécrose aseptique chez les patientes ayant un lupus systémique (OR 8.89, IC95% 2.17-36.39).

Tableau X : Analyse multivariée des facteurs de risque d'ostéonécrose aseptique symptomatique chez les patients martiniquais lupiques depuis plus de 3 ans.

	OR	95% CI	P
Age	0.96	(0.92-1.01)	0.102
Sexe	1.16	(0.17-8.04)	0.879
Dialyse	<u>8.89</u>	(2.17-36.39)	0.002
Bolus ou cort 1 MKJ	3.9	(0.81-17.49)	0.062

Une prothèse de hanche était posée chez 29 patientes (56%) avec une capacité fonctionnelle normale chez 13 des 21 patientes évaluables. Les complications de la chirurgie étaient : décès en post opératoire ($n = 1$), descellement prothétique ($n = 6$) et dislocation ($n = 1$). Seules 3 patientes nécessitaient une reprise de prothèse. Les patientes avec ostéonécroses aseptiques non chirurgicales restaient toutes fonctionnellement stables au long cours. Trois

des 7 patientes avec ostéonécrose aseptique du genou s'amélioraient spontanément sur le plan fonctionnel alors que 3 sur 4 patientes avec une ostéonécrose aseptique du pied s'aggravaient. Les ostéonécroses aseptiques des épaules étaient associées à de faibles problèmes fonctionnels.

Il s'agit donc d'une des plus grosses séries d'ostéonécrose aseptique dans le lupus systémique qui montre pour la première fois que les formes les plus graves, préférentiellement avec des atteintes rénales, y sont le plus exposées, probablement du fait des fortes corticothérapies. C'est la première dans une population d'origine Africaine, exposée à des lupus plus graves, nécessitant de plus fortes corticothérapies.

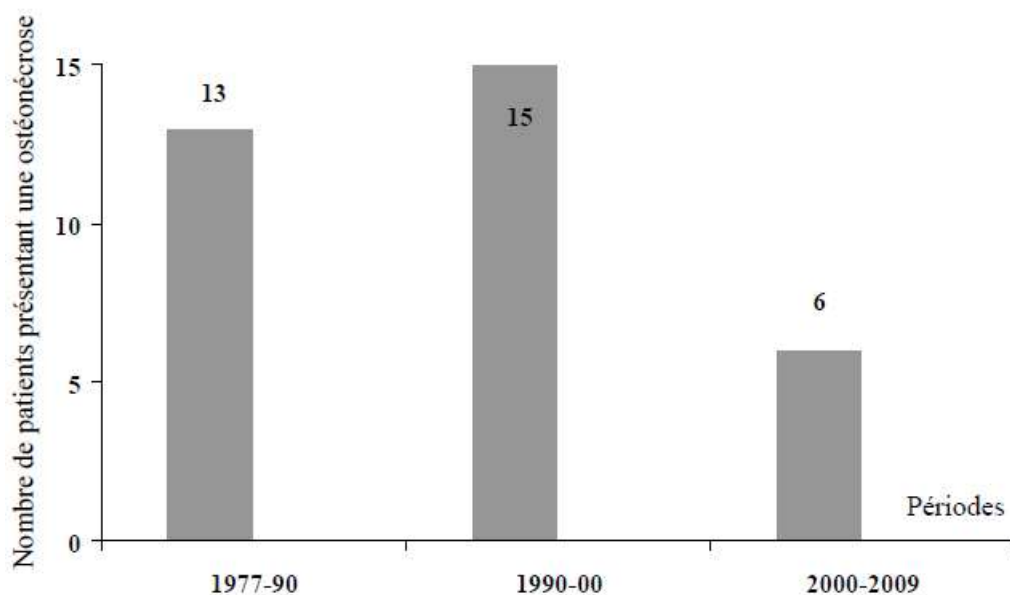


Figure 22 : fréquence des ostéonécroses par période de temps dans la cohorte des 390 patients avec un lupus systémique martiniquais.

La moindre fréquence dans le temps des ostéonécroses aseptiques est probablement liée à un meilleur contrôle de la maladie du fait des nouvelles

drogues (comme le mycophénolate) ou de protocoles permettant l'utilisation de moindres doses de corticostéroïdes comme EUROLUPUS. Le pronostic fonctionnel au long cours de ces ostéonécroses aseptiques est généralement bon, même en cas de nécessité de remplacement prothétique chez des patientes pourtant très jeunes.

Il y a des limites à cette étude notamment son caractère rétrospectif, amenant des biais de mémoire des médecins (limité par le fait que ce sont les fichiers qui ont été consultés), les perdus de vue dont on ne peut dire s'ils sont décédés, l'absence de connaissance du taux de décès précis chez les témoins.

Au total, nous montrons là une des plus grosses séries d'ostéonécrose aseptique, la seule dans une population d'origine Africaine et dans la Caraïbe. L'ostéonécrose aseptique semble être un marqueur de gravité du lupus systémique dans notre population puisque 28% des patients ayant une ostéonécrose décèdent. Les ostéonécroses sont à l'origine d'une gêne fonctionnelle importante, nécessitant fréquemment un remplacement prothétique. Nous pensons que la moindre fréquence au cours du temps dans notre série de cette complication est liée à l'utilisation de médicaments contrôlant mieux la maladie, et à des protocoles qui utilisent moins de corticoïdes.

III.3.6 Maladie de Kikuchi-Fujimoto dans les départements Français d'Amérique.

Au total, 123 patients étaient déclarés ou retrouvés comme ayant une maladie de Kikuchi Fujimoto (MKF). Seuls 36 patients étaient inclus dans l'étude. Les

inclusions/exclusions et leurs causes sont décrites dans le diagramme de flux figurant dans la figure 23. Dans cette série, on retrouvait 36 épisodes de MKF (soit un épisode par patient) et deux récurrences de MKF prouvées qui n'ont pas été décrites dans les caractéristiques. Le suivi moyen des patients était de 3,5 ans (extrêmes 0-23 ans).

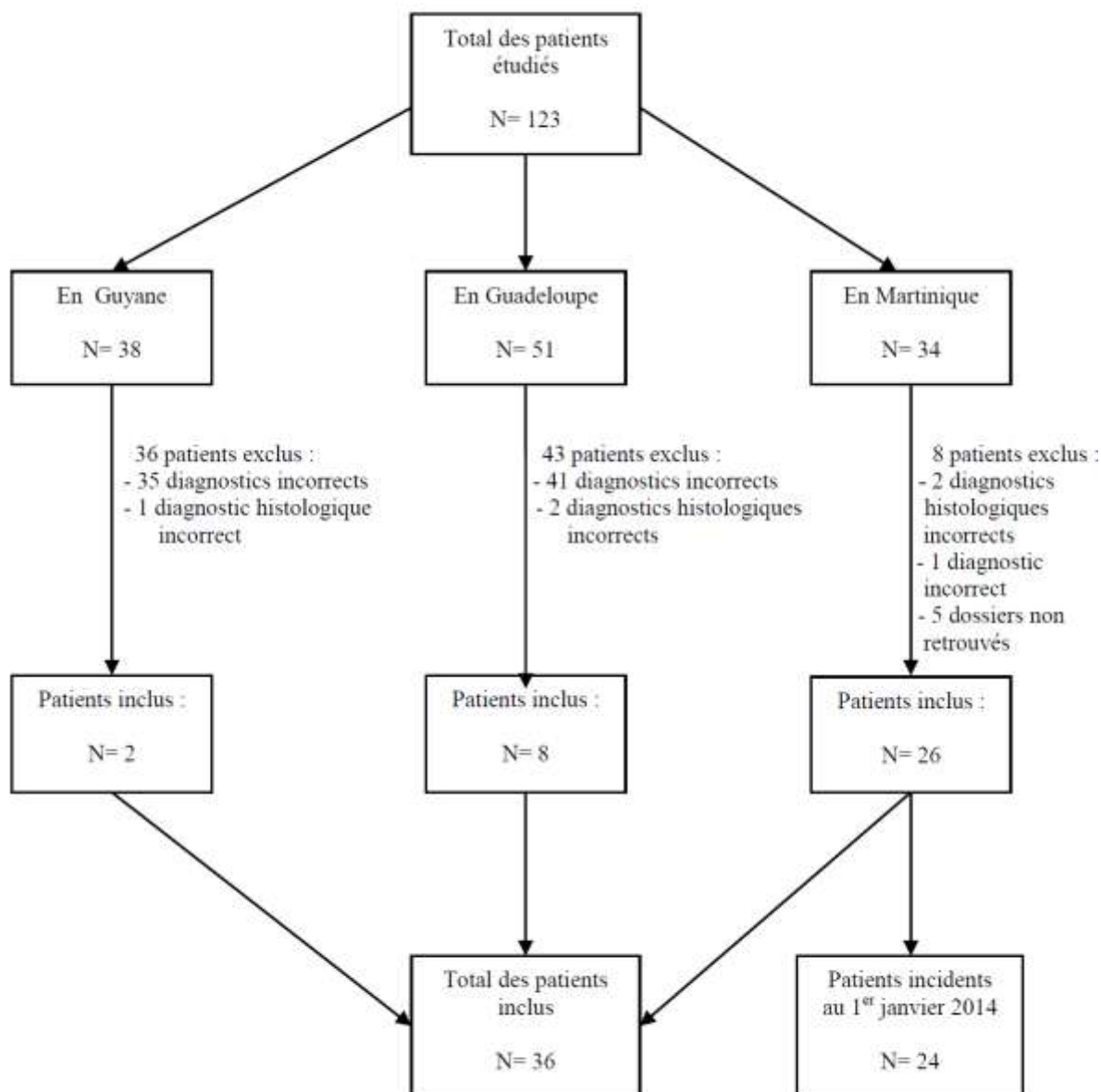


Figure 23 : diagramme de flux de l'étude.

L'âge moyen au premier épisode de MKF était de 30,5 ans (extrêmes: 5-59 ans) avec un sexe ratio F:H de 3:1. La distribution des âges au diagnostic de la maladie de Kikuchi-Fujimoto est décrite dans la figure 24.

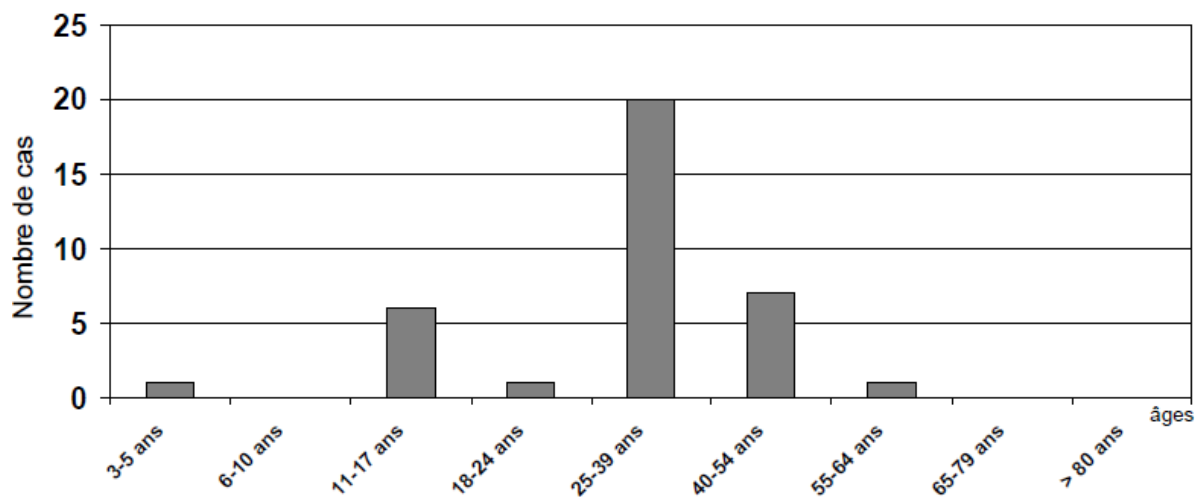


Figure 24 : distribution des âges au diagnostic chez les 36 patients des départements Français d'Amérique ayant une maladie de Kikuchi-Fujimoto.

Les données démographiques initiales et évolutives sont décrites dans le tableau XI. Les données cliniques et biologiques cumulées des 36 patients sont dans le tableau XII.

Toute recherche de maladie infectieuse s'est avérée infructueuse, sauf pour un syndrome pieds-mains-bouche associé à une forte positivité de la sérologie Coxsackie.

Quinze patients soit 41% bénéficiaient d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien permettant la découverte d'adénopathies profondes comme cité plus haut chez 3 patients (20%). Les ganglions étaient en général décrits comme d'allure nécrotiques chez 20% des patients et associé à une prise de contraste homogène dans les autres cas. Une hépatomégalie homogène était notée chez 2 patients. Une patiente bénéficiait d'un TEP scanner, qui retrouvait des

adénopathies hypermétaboliques sus et sous diaphragmatiques et un hypermétabolisme hétérogène diffus de la rate.

Tableau XI : Caractéristiques basiques initiales et évolutives des 36 patients des départements Français d'Amérique avec une maladie de Kikuchi-Fujimoto.

	Nombre de patients n=36
Données démographiques initiales* :	
Age au diagnostic (<i>ans</i>): moyenne [extrêmes]	30,5 [5-59]
Sexe Femme/Homme [sexe ratio]	27/9 [3]
Antécédents familiaux de MAI	1/36 (2,7% [§])
Ethnies: afro-caribéenne	36/36 (100%)
Antécédents personnels de MAI:	5/30 (16,6%)
Lupus	4/30 (13,3%)
Arthrite juvénile idiopathique	1/30 (3,3%)
Délai diagnostic (<i>semaines</i>): moyenne [extrêmes]	12,8 [1-49]
Evolution	
Evolution ultérieure vers un Lupus	7/30 (23,3%)
Evolution vers une autre MAI [¥]	3/30 (10%)
Récurrence	9/27 (33,3%)

* Données recueillies uniquement lors de l'épisode de MKF prouvé histologiquement identifié que ce soit au 1^{er} épisode ou lors d'une récurrence; [§] Pourcentage d'une donnée sur le nombre total de patients ayant cette donnée spécifiée ; [¥] Syndrome de Gougerot-Sjogren primaire (2 cas), Neuromyéélite optique (1 cas).

Tableau XII : Données cliniques et biologiques cumulées des 36 patients des départements Français d'Amérique avec une maladie de Kikuchi-Fujimoto.

	Nombre (% [§]) n=36
Données cliniques* :	
Asthénie	19/26 (73)
Anorexie	10/23 (43,4)
Amaigrissement	16/25 (64)
Fièvre > 38°C	25/30 (83,3)
Sueurs	7/16 (43,7)
Adénopathies cervicales	32/36 (88,8)
Adénopathies cervicales diffuses	20/32 (62,5)
Adénopathies axillaires	16/30 (53,3)
Autres localisations	8/31 (25,8)
Adénopathies douloureuses	14/23 (60,8)
Organomégalie ^ε	5/28 (17,8)
Arthralgies	11/29 (37,9)
Lésions cutanées	11/29 (37,9)
Douleur pharyngée	2/25 (8)
Autres symptômes	16/29 (55,1)
Données biologiques :	
VS (> 20mm)	18/21 (85,7)
CRP (> 5mg/l)	18/24 (75)
Leucocytes	
< 4000/mm ³	16/27 (59,2)
> 10000/mm ³	0/27 (0)
Anémie (Hb< 12g/dl)	18/29 (62)
Thrombopénie (< 150000/mm ³)	5/28 (17,8)
Cytolyse hépatique ASAT> 30 UI/l	15/24 (62,5)
ALAT> 35 UI/l	11/24 (45,8)
LDH > 250	17/20 (85)
FAN > 1/160 ^e	12/22 (54,5)
Ac anti DNA natif > 20 UI	4/19 (21)
Traitement	
AINS	6/27 (22,2)
Corticoïdes	12/28 (42,8)
Antibiotiques	8/29 (27,5)
Aucun	16/29 (55,1)
Autres traitements ^ψ	7/29 (24,1)

VS: vitesse de sédimentation, CRP: C réactive-protéine, ASAT: Aspartate aminotransférase, ALAT: Alanineaminotransférase, LDH: lactate déshydrogénase, FAN: facteur anti-nucléaire, Ac: anticorps, AINS: antiinflammatoire non stéroïdiens. * Données recueillies uniquement lors de l'épisode de MKF prouvé histologiquement identifié que ce soit au 1^{er} épisode ou lors d'une récurrence sachant qu'il y avait un épisode par patient retrouvé § Pourcentage d'une donnée sur le nombre total de patients ayant cette donnée spécifiée. ^εHépatomégalie (3 cas) et parotidomégalie (2 cas); ^ψHydroxychloroquine (7 cas).

Sur le plan histologique, 4 myélogrammes ont été réalisés chez 4 patients permettant la mise en évidence de 2 moelles suspectes de syndrome d'activation macrophagique. Toutefois, le diagnostic n'était que probable car les patients ne présentaient que 3 à 5 critères clinico-biologiques de Henter [62]. La MKF a été associée à une maladie auto-immune chez 14 patients au total dont 11 patients lupiques (9 lupus systémiques et 2 lupus purement cutanés de type cutané chronique) soit 30.5% de l'ensemble de la cohorte. Les autres maladies auto-immunes étaient une maladie de Gougerot-Sjögren primaire certaine selon les critères de l'AECG chez une patiente et probable chez la deuxième, porteuse d'une Arthrite Juvénile Idiopathique forme polyarticulaire. Enfin, une Neuromyéélite optique apparaissait après le diagnostic de maladie de Kikuchi-Fujimoto chez une patiente qui déclencherà en même temps un lupus systémique. Le délai d'apparition de ces maladies et les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau XII et la figure 25.

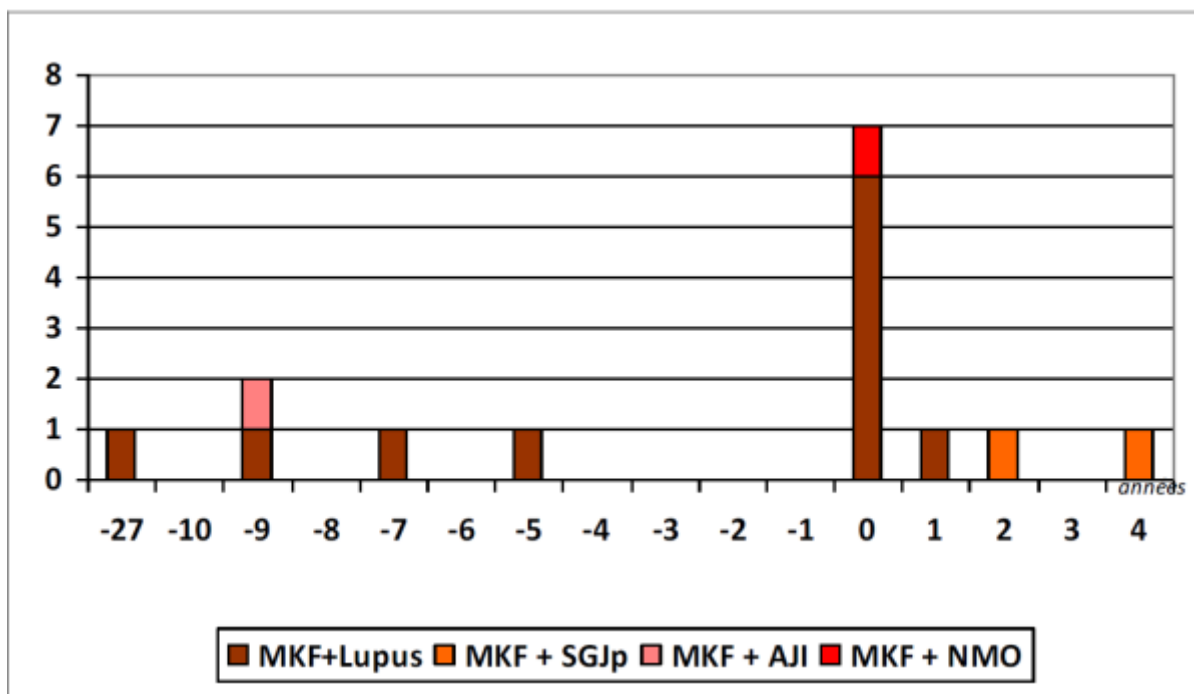


Figure 25 : Délai d'apparition de la maladie auto-immune associée par rapport à la maladie de Kikuchi-Fujimoto (MKF). *SGjp* : Sjögren primaire ; *AJI* : arthrite juvénile idiopathique ; *NMO* : neuromyéélite optique. Année 0 est l'année d'apparition de la maladie de Kikuchi-Fujimoto.

Notre série est la seule dédiée aux patients d'origine Africaine ayant une maladie de Kikuchi-Fujimoto, dont il existait dans la littérature une dizaine de cas [83]. Elle démontre la présence de cette maladie dans la Caraïbe, qui n'était pas décrite dans la littérature. Elle est particulièrement associée dans notre population au lupus, chez 30.6%. Il y a probablement un lien plus fort encore, car par exemple, la mère d'une de nos patientes est suivie pour un lupus systémique et cette relation au premier degré n'a pas été recherchée spécifiquement dans notre recueil de données. En présence d'une maladie de Kikuchi-Fujimoto dans cette population, la découverte d'un certain nombre de manifestations clinico-biologiques rend très probable l'existence une maladie lupique sous-jacente tant systémique que cutané chronique: une femme associant une altération majeure de l'état général, des lésions cutanées, des manifestations neurologique, musculaires, une thrombopénie ainsi qu'une anémie.

Tableau XIII : Caractéristiques cliniques et biologiques comparées des patients ayant une maladie de Kikuchi-Fujimoto isolée ou associée à une maladie auto-immune.

	MKF associée au Lupus n= 11 (%*)	MKF isolée n = 22 (%*)	Différence entre MKF +/- liée au Lupus (p ⁰)	MKF associée au SGJ n=2 (%*)	MKF associée à l'AJI n = 1 (%*)
Age (ans) ^Δ	29,2 [12-49]	28,2 [5-53]		49 [39-59]	25
Sexe ratio (F/ H)	4,5 (9/2)	2,1 (15/7)	0.68	2/0	1/0
Caractéristiques cliniques :					
Fièvre	9/10 (90)	15/18 (83,3)	1	1/2 (50)	1
Asthénie	9/10 (90)	9/14 (64,2)	0.34	0/1 (0)	1
Amaigrissement	9/10 (90)	6/13 (46,1)	0.4	0/1 (0)	1
Adénopathies cervicales	9/11 (81,8)	21/22 (95,4)	0.25	1/2 (50)	1
Adénopathies cervicales diffuses	9/11 (81,8)	9/18 (50)	0.12	1/2 (50)	1
Adénopathies axillaires isolées	2/10 (20)	0/17 (0)		1/2 (50)	0
Autres localisations	1/11 (9)	5/17 (29,4)	0.35	0/2 (0)	1
Adénopathies douloureuses	5/8 (62,5)	7/13 (53,8)	1	1/2 (50)	1
Organomégalie	3/10 (30)	2/16 (12,5)	0.34	0/1 (0)	0
Arthralgies	6/11 (54,5)	4/15 (26,6)	0.22	2/2 (100)	0
Lésions cutanées	8/11 (72,7)	1/15 (6,6)	0.0008	1/2 (50)	1
Autres symptômes [§]	8/10 (80)	6/15 (40)	0.099	1/2 (50)	1
Caractéristiques biologiques :					
VS>20mm	8/11 (72,7)	8/11 (72,7)	1	1/1 (100)	1
CRP> 5mg	6/9 (66,6)	10/12 (83,3)	0.6	1/2 (50)	1
Leucopénie GB<4000/mm ³	7/11 (63,6)	8/15 (53,3)	0.7	1/1 (100)	0
Neutropénie <1500/mm ³	4/10 (40)	6/15 (40)	1	0/1 (0)	0
Lymphopénie <1000	7/10 (70)	3/15 (20)	0.034	2/2 (100)	0
Thrombopénie< 150G	3/10 (30)	2/15 (13,3)	0.36	0/2 (0)	0
Anémie Hb <12g/dl	9/10 (90)	8/15 (53,3)	0.08	0/2 (0)	1
FAN >1/160ème	10/11 (90)	0/8 (0)	0.0001	0/2 (0)	1
Ac anti DNA natif	4/11 (36,3)	0/5 (0)	0.25	0/2 (0)	0
Autres Ac positifs ^ψ	5/7 (71,4)	1/4 (25)	0.24	2/2 (100)	1
Complications :	2/11 (18,1)	0/22 (0)		0/2 (0)	0
Traitement :					
Corticothérapie	10/11 (90)	0/14 (0)	-	2/2 (100)	0
Hydrochloroquine (Plaquenil)	7/8 (87,5)	0/14 (0)	-	0/2 (0)	0
Autres immunosuppresseurs	0/11 (0)	0/14 (0)	-	0/2 (0)	0
Récidives	2/11 (18,1)	5/13 (38,4)	0.386	1/2 (50)	1

F: femme, H: homme, VS: vitesse de sédimentation, CRP: C réactive-protéine, LDH: lactate déshydrogénase, FAN: facteur anti-nucléaire, Ac: anticorps, AINS: anti-inflammatoire non stéroïdiens. * Pourcentage d'une donnée sur le nombre totale de patients ayant cette donnée spécifiée; ⁰Valeur significative de $p \leq 0.05$. ^ΔMoyenne [extrêmes]. [§]Syndrome sec, des myalgies, une toux, des paresthésies des membres inférieurs et des mains, un phénomène de Raynaud ancien. ^ψAc anti-RNP; Ac anti-SSA; Ac anti-ribosome ; Ac anti- Sm ; cANCA, Ac anti-Ku, ACPA (Ac anti-protéines citrullinées), Ac anti thyroglobuline, Ac anti thyroperoxydase

III.2.7 Syndrome de Gougerot-Sjögren primaire en Martinique

Les données sur la maladie étant totalement absentes dans les populations d'origine Africaine, nous avons recueilli les données de nos patients martiniquais qu'ils soient suivis en externe en médecine interne et rhumatologie, ou qu'ils soient hospitalisés. Un total de 85 patients était inclus de 1991 à 2014, consistant en 82 femmes et 3 hommes (sex ratio 27/1). L'âge moyen au diagnostic était de 49.3 ans (extrêmes : 17-74 ans). La durée moyenne de suivi était de 3.8 ans (extrêmes : 1-17 ans).

Tableau XIV : Caractéristiques cliniques et biologiques des 85 patients martiniquais ayant un Sjögren primaire et comparaison avec la cohorte de Ramos Cazals [75]

	Notre cohorte n = 85	Cohorte Espagnole n =1010
Xérostomie	78.8% (n=67)	96%
Xérophtalmie	84.5% (n=72)	96%
Tests Objectifs oculaires	75.7% (n= 53/70)	94%
Focus score ≥ 1 dans la BGSA	85.5% (n = 71/83)	79%
AAN $\geq 1/160$ Positive anti-SSA and/or anti-SSB	94% 70% (n=59)	85% 52%
Phénomène de Raynaud	22% (n=18/82)	18%
Arthralgies, Arthrites	55.3% (n=47) 18.8% (n=16)	48% 15%
Atteinte pulmonaire	11.7% (n=10)	11%

BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires, AAN : anticorps antinucléaires

Les résultats des critères Américano-Européens sont dans le tableau XIV. On retrouvait un phénomène de Raynaud dans 22% (18/82). Des arthralgies de rythme inflammatoires étaient présentes chez 55.3%, et des arthrites chez 18.8%. Les autres manifestations extra-glandulaires étaient retrouvées comme suit : atteinte interstitielle pulmonaire 8.2% (n=7), neuropathie périphérique 8.2% (n=7), atteinte du système nerveux central 4.7% (n=4), pleurésie 2.4% (n=2), péricardite 1.2% (n=1), vascularite 1.2% (n=1). Aucune pancréatite n'était découverte. Une vascularite liée à une cryoglobulinémie était mise en évidence amenant à une amputation de membre. Une fibromyalgie était associée dans 14% des cas.

Parmi les maladies auto-immunes associées, on mettait en évidence une thyroïdite chez 7% (n=6), un syndrome des anti-phospholipides chez 5.8% (n=5), un syndrome d'Evans chez 1 patient.

Les anticorps antinucléaires étaient positifs chez 94% des patients (79/84), de spécificité anti-SSA pour 70 % (n=59). Quatre patients présentaient un anticorps anticentromère, ce qui est une forme rare de la maladie. Ces patients ne présentaient de sclérodermie avec plusieurs années de recul, aucun n'ayant d'anomalie capillaroscopique caractéristique de cette maladie ni d'autres manifestations sclérodermiques.

La vitesse de sédimentation ou la crp était élevée au moins une fois chez 45.5% des patients. La séropositivité HTLV-1 était présente chez 2 patients.

Sur un total de 285 patients années de suivi, 2 patients voyaient apparaître un lymphome (0.4 lymphome pour 100 patients années de suivi). Un décès est à déplorer après le diagnostic de lymphome.

Les médicaments utilisés sont dans la figure 26.

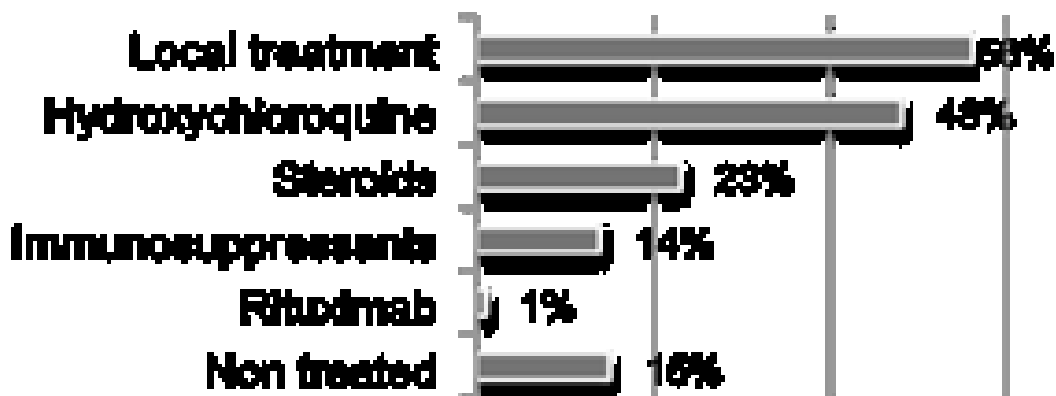


Figure 26 : Traitements utilisés chez les 85 patients martiniquais avec un syndrome de Sjögren primaire.

Quand on compare les 2 cohortes, on s'aperçoit que les caractéristiques sont très proches bien que la cohorte Espagnole ait inclus des patients ayant au départ les critères Européens de Vitali, moins spécifiques. La principale différence est une fréquence moindre de xérostomie et de xérophtalmie, malgré des signes objectifs plus fréquemment présents. En effet, il s'agit probablement d'un effet climatique, avec un temps plus chaud et plus humide qu'en Espagne (et en Europe), qui explique que les symptômes glandulaires sont moins marqués. On retrouve ainsi de façon très exceptionnelle en Martinique des complications glandulaires notamment infectieuses. Les complications locales oculaires n'y sont jamais retrouvées, avec par exemple aucune perforation liée à la sécheresse de la surface oculaire. Ceci est un évènement régulièrement retrouvé en Europe, favorisé par l'hiver. La plupart des manifestations sont en fréquence très proches dans les deux cohortes : pneumopathies, neuropathies (11%) par exemple. Par contre la présence d'une vascularite est très rare dans notre cohorte, et retrouvé chez près d'un patient Espagnol sur 10 [66].

La fréquence du lymphome est de 2.35%, malgré une durée de suivi 2 fois moindre que la cohorte de Ramos Cazals.

Au total, il ne semble pas y avoir de grandes particularités du Sjögren primaire en Martinique, à la faible fréquence des vascularites et l'absence de complications glandulaires près. Mais, la positivité des tests diagnostiques de sécheresse subjectifs évoque fortement qu'il existe un facteur expliquant cette discordance malgré des critères plus spécifiques plus fréquemment positifs (BGSA, AAN, anticorps anti-SSA). La première explication possible est que l'atmosphère humide et chaude présente en Martinique protège l'œil (et la bouche) et rend plus difficile le diagnostic de sécheresse. On est surpris tout de même par la fréquence de la présence de Sjögren primaire dits ACA+, c'est-à-dire présentant un anticorps anti-centromère dans 4.7% de nos patients. Cela constitue peut-être une particularité ethnique car ces patients sont très rares dans la littérature.

On n'a donc pas l'impression que l'expression du Sjögren primaire en Martinique, et probablement dans les autres populations de la diaspora Africaine ait des particularités marquées comme cela existe dans le Lupus systémique.

III.3.8 Syndrome des anti-synthétases dans les départements français d'Amérique

Le syndrome des anti-synthétases est variable dans son expression et sa gravité selon la fréquence relative des autoanticorps. Dans les populations Afro-Américaines, l'anticorps anti-PL 12 semble plus fréquent que chez les Américains d'origine Européenne au travers des rares séries hospitalières disponibles. Comme il n'y a aucune donnée fournissant le profil des autoanticorps dans une population d'origine Africaine, nous avons mené une étude avec pour objectif de caractériser rétrospectivement et prospectivement le syndrome des anti-synthétases dans les départements Français d'Amérique. Dans les 3 régions, 43 patients étaient inclus : 32 de Martinique, 7 de Guadeloupe et 4 de Guyane Française. Il s'agissait de 32 femmes et 11 hommes. Trente-sept seront diagnostiqués en Martinique.

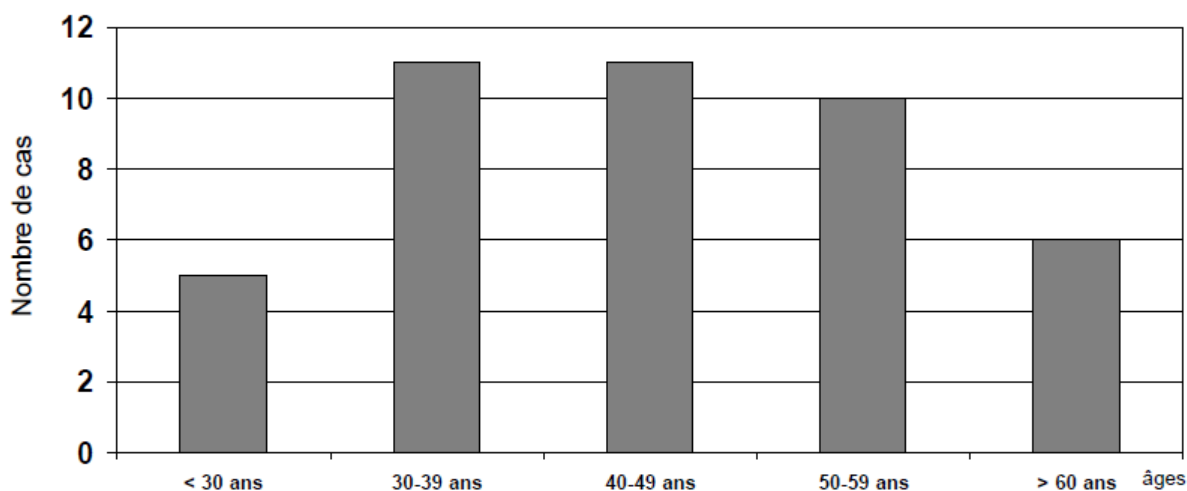


Figure 27 : Répartition des âges au diagnostic de syndrome des anti-synthétases sur les 43 patients des départements français d'outre-mer.

L'âge moyen au diagnostic était de 45,5 ans (extrêmes: 25-82). La répartition des âges au diagnostic est décrite dans la figure 27.

Trois patients étaient perdus de vue (aucun en Martinique) et 5 étaient décédés durant l'étude (2.06 morts/100 patients-année). Le suivi moyen était de 69,2 mois.

La fréquence des auto-anticorps montrait que les anti-PL7 et PL12 sont aussi fréquents que les anti-JO1 (figure 28).

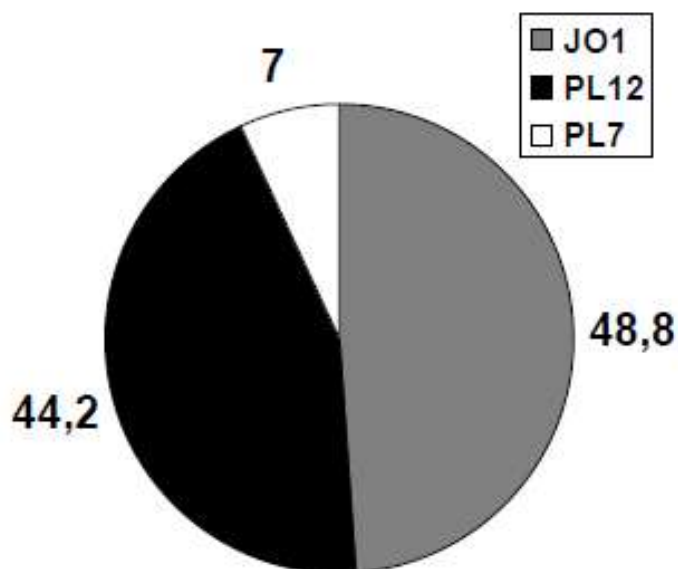


Figure 28 : fréquence relative des autoanticorps spécifiques du syndrome des anti-synthétases sur les 43 patients des départements français d'Amérique (*pourcentage*)

Les principales caractéristiques initiales au diagnostic des patients vont dans le sens d'une faible fréquence de l'atteinte musculaire symptomatique, d'une forte présence des pneumopathies interstitielles (figure 29). Avec le temps, certaines atteintes deviennent plus prévalentes. En effet, un patient initialement amyopathique peut voir apparaître dans un second temps une faiblesse musculaire. Ces atteintes cumulées sont décrites dans le tableau XV,

et différenciées selon l'auto-anticorps : le profil clinique des anti-PL7 et anti-PL12 est surtout amyopathique associé à une atteinte interstitielle pulmonaire alors que les anti-JO1 sont plus myopathiques et moins fréquemment atteints par une pneumopathie interstitielle.

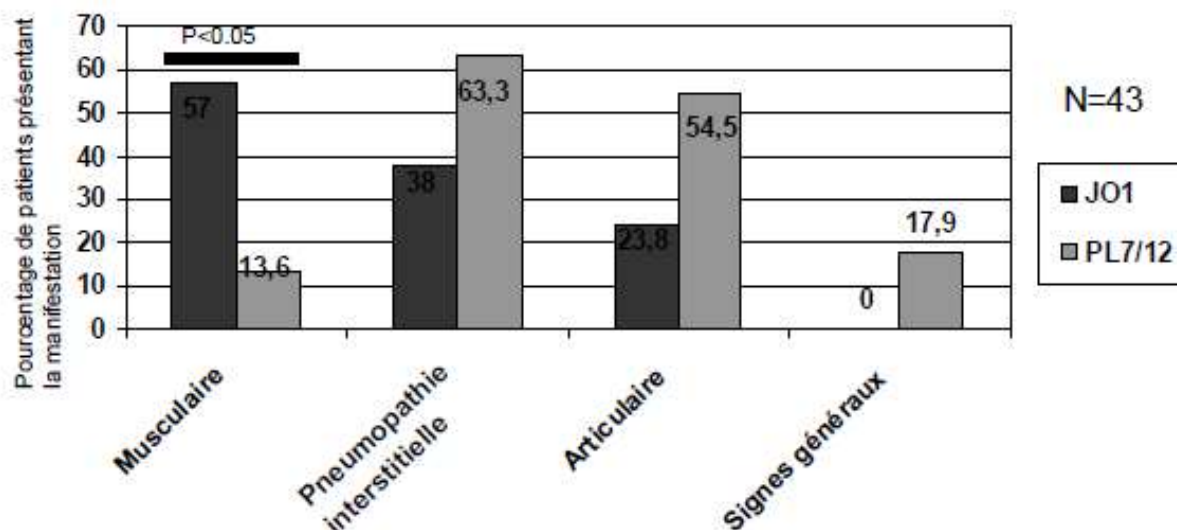


Figure 29 : tableau clinique initial des 43 patients ayant un syndrome des anti-synthétases dans les trois départements français d'Amérique.

Tableau XV : Caractéristiques cliniques cumulées chez les 43 patients ayant un syndrome des anti-synthétases dans les 3 départements français d'Amérique selon l'auto-anticorps.

	JO1	PL12/PL7	p	Tous
Pneumopathie interstitielle	76.2	91	ns	82.9
Atteinte musculaire	61.9	22.7	< 0.05	41,8
Amyopathique+Cliniquement Amyopathique	38.1	77.3	< 0.05	58.1
Cliniquement Amyopathique	14.3	36.4	ns	22
Amyopathique	23.8	40.9	ns	34.1
Mains de mécaniciens	71.4	31.8	< 0.05	51.1
Arthrites	62.9	68.2	ns	65.1
Fièvre	42.9	63.6	ns	53.4

Les principaux aspects des pneumopathies interstitielles au scanner du poumon étaient: pneumonie interstitielle non spécifique (52.9%), pneumonie interstitielle usuelle (23.5%), pneumopathie organisée (5.9%), dommage alvéolaire diffus (3%). Une myocardite était présente chez 3 patients. Un certain nombre de maladies auto-immunes étaient associées au syndrome des anti-synthétases: polyarthrite rhumatoïde (5), arthrite juvénile idiopathique (1), sclérodermie (1), syndrome des anti-phospholipides (1), syndrome d'Evans (3). Une hypertension pulmonaire liée à l'hypoxie chronique était trouvée chez 4 patients et responsable de 3 des 5 décès.

Les limites de cette étude tiennent surtout au caractère rétrospectif des patients de Guadeloupe et Guyane Française qui ne peuvent prétendre faire partie d'une cohorte complète représentative de leur population. Cela peut induire des biais, mais nous aurions tendance à penser que l'anticorps anti- JO1 est plus facile à diagnostiquer tant par sa présentation clinique classique, que par le caractère systématique de la réalisation par tous les biologistes de cet Anticorps. Les autres anti-PL7 et PL12 ne sont faits qu'à la demande du clinicien qui doit suspecter le diagnostic : ce n'est donc jamais un diagnostic fait par hasard. Or, il y a un peu plus d'anticorps anti- PL7 et PL12 parmi les patients de Guadeloupe et Guyane Française.

Nous confirmons sur une étude, dans laquelle nous pensons recueillir l'ensemble des cas de la population Martiniquaise, que le profil d'anticorps est différent chez les Afro-caribéens, et concordant avec ce qui était suspecté chez les Afro-Américains. Ceci explique qu'il existe dans nos populations plusieurs grands profils cliniques de ce syndrome outre le classique tableau de myosite, principalement lié au fait que le signe d'alerte diagnostique qu'est le déficit musculaire, est rarement présent au départ :

- une part des malades se présentent avec une pneumopathie parfois très grave, fébrile et associé à un gros syndrome inflammatoire biologique, faisant évoquer une pneumopathie bactérienne, mais résistante à plusieurs lignes d'antibiotiques et qui finit en réanimation si le diagnostic n'est pas fait.

- Certains moins sévères ont un profil d'auto-anticorps anti-SSA positif (parfois faussement car il s'agit d'un Ro52 isolé) avec un syndrome sec qui les fait prendre pour un syndrome de Sjögren primaire.

- D'autres vont voir arriver sur une maladie donnant une pneumopathie interstitielle comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérodermie. Si le clinicien n'est pas attentif à l'aspect de fluorescence cytoplasmique ou s'il n'est pas décrit par le laboratoire, il passera à côté du diagnostic. Un article est en préparation sur ce travail.

Par ailleurs, nous avons collaboré au sein du club rhumatisme et inflammation à plusieurs études multicentriques nationales (références page 2):

- pour caractériser le syndrome des antisynthetases associé à la polyarthrite rhumatoïde. Ce syndrome est en effet fréquemment associé, comme nous l'avons montré précédemment, à d'autres maladies auto-immunes systémiques ou d'organe. Nous avons ainsi mis en évidence qu'il existe bien une destruction articulaire quand on recueille l'ensemble des patients ayant ce syndrome avec des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), correspondant donc bien à un chevauchement avec la polyarthrite rhumatoïde. Cela a bien établi par ailleurs qu'il n'existait pas de destruction associé au syndrome des antisynthétases isolé, sans ACPA avec atteinte articulaire sur une large cohorte.

- Pour caractériser l'atteinte cardiaque spécifique de cette pathologie.

III.3.9 Sclérodermie systémique dans les départements français d'Amérique

Les connaissances sur la sclérodermie systémique (SSc) étant très limitées dans la région, notamment en ce qui concerne les caractéristiques cliniques et biologiques, nous avons mené un travail multicentrique sur la Guadeloupe et la Martinique pour y remédier avec un effectif important. Le sexe ratio était de 6,5 femmes pour 1 homme (figure 30).

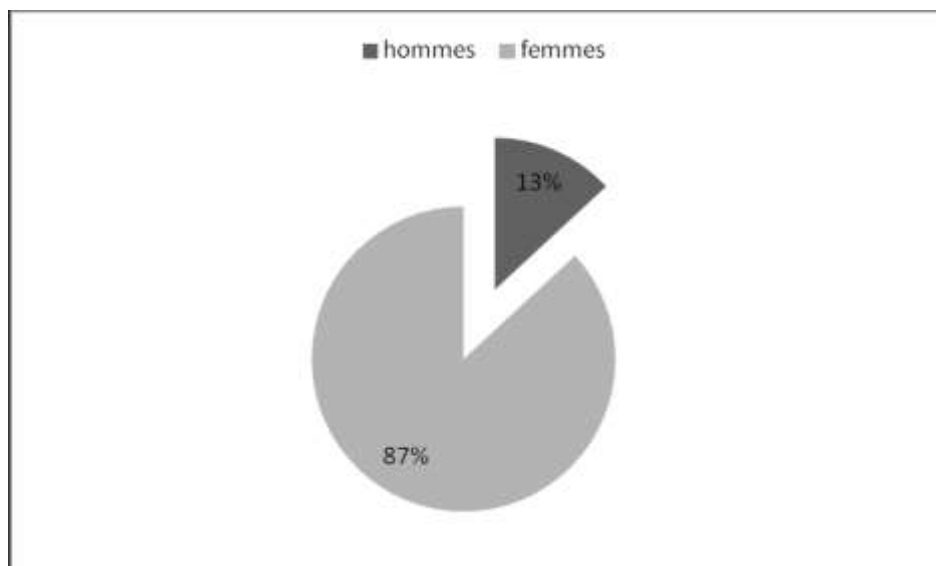


Figure 30 : répartition des patients antillais atteints de Sclérodermie systémique selon le sexe.

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes de sclérodermie (sauf phénomène de Raynaud) était 45,1 ans $[+/-14,8]$. Le délai diagnostique était de 3,1 ans en moyenne $[+/-5,4]$. La durée moyenne de suivi de la maladie (entre la date de diagnostic et la date des dernières nouvelles) était de 4,6 ans $[+/- 3,5]$, la médiane de suivi était de 4 ans. Dix des 82 patients (12,2%) ont été

considérés perdus de vue. Les symptômes révélant la maladie hors phénomène de Raynaud, étaient cutané-articulaires dans 79% (49/62) des cas. L'ensemble des symptômes inauguraux de la maladie sont dans la figure 31.

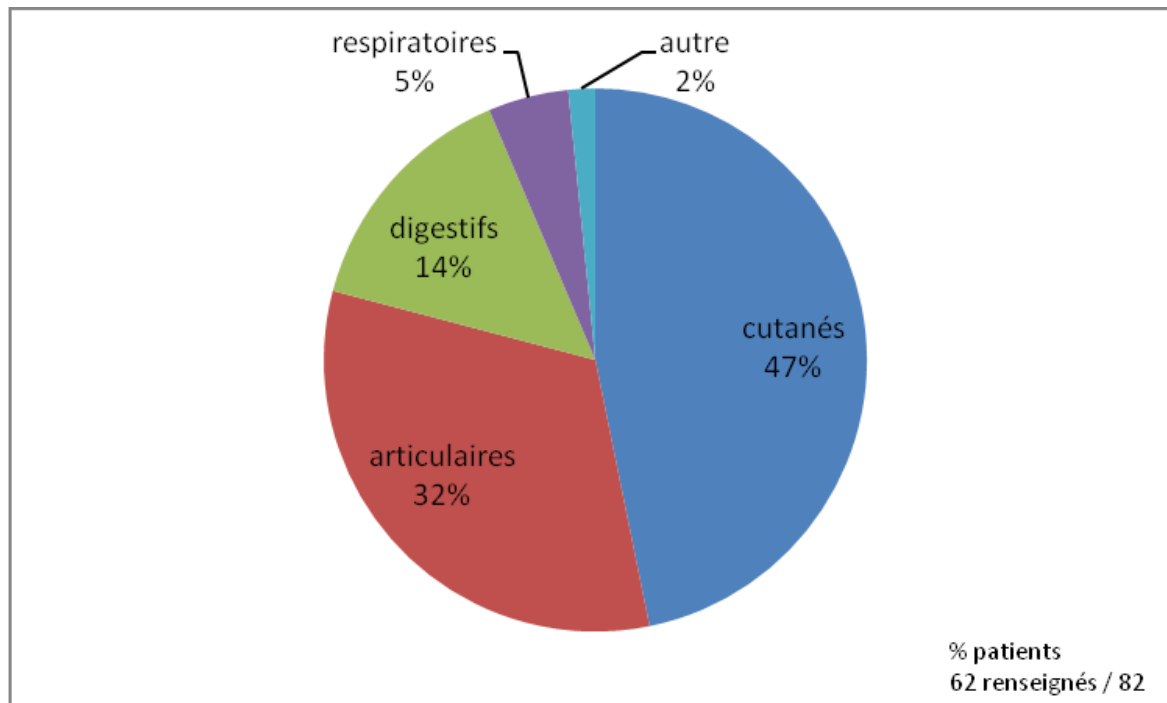


Figure 31 : symptômes révélant la sclérodermie systémique des patients antillais.

Environ deux tiers (51/82) des patients présentaient une forme diffuse (figure 32) selon les critères de Leroy et Medsger.

Quatre vingt dix pour cent (74/82) des patients avaient un phototype IV-V-VI.

Aucun patient n'a développé un cancer au cours du suivi, avant ou après l'apparition des premiers symptômes de SSc, durant un suivi moyen des patients de 4,6 ans. Les catégories socio-professionnelles des patients sont données dans la figure 33. La fréquence des atteintes rhumatologiques est décrite dans le tableau XVII.

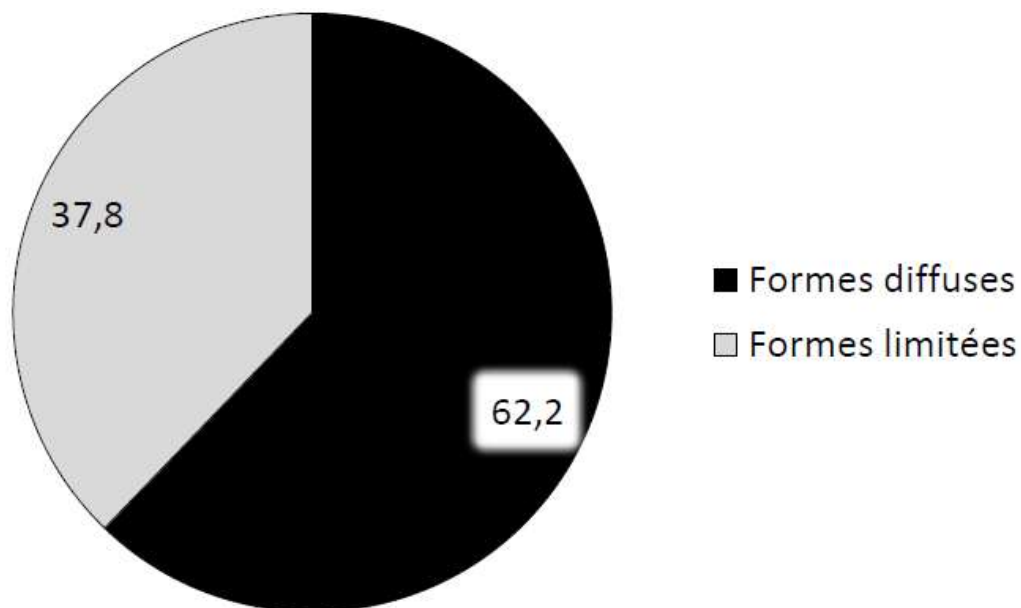


Figure 32 : formes de sclérodémie des patients antillais (pourcentage).

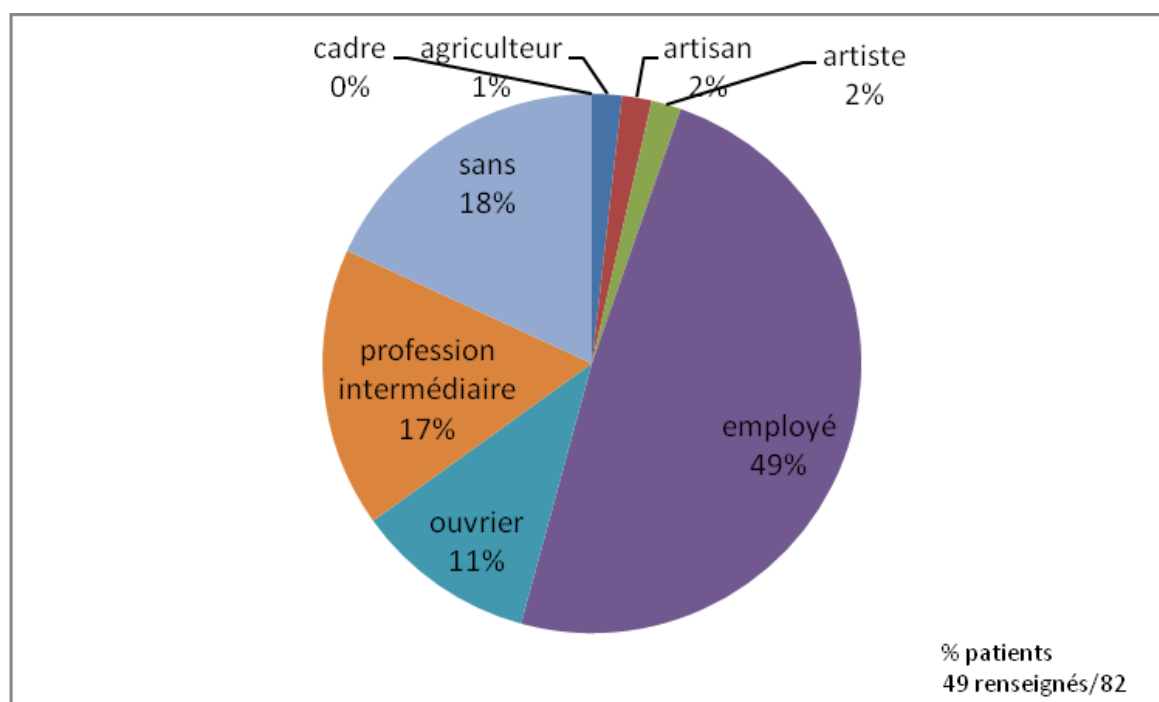


Figure 33 : catégorie socio-professionnelle des patients antillais atteints de sclérodémie systémique.

Tableau XVI : fréquence cumulée des atteintes cutanées des patients antillais atteints de Sclérodémie systémique.

	% patients
Rodnan maximal moyen	15 [+/- 10]
Raynaud	66/80 (82,5)
Ulcère(s) digital(aux)	42/78 (53,8)
Télangiectasies	19/53 (35,8)
Calcinose	11/67 (16,4)
Troubles de la pigmentation	43/66 (65,2)
Forme œdémateuse	12/66 (18,2)

Huit pour cent (4/49) des patients étaient exposés aux hydrocarbures et/ou solvants et/ou à la silice dans le cadre de l'emploi effectué au moment du diagnostic. Quarante-six pour cent (33/71) des patients vivaient en zone rurale. Dix-huit pour cent (9/49) des patients avaient un tabagisme actif. Les sujets de sexe masculin avaient un risque plus élevé de développer un ulcère digital ($p=0,003$), ce risque n'était pas influencé par la forme (diffuse/limitée) de la maladie ($p=0,184$). L'apparition d'une calcinose n'était pas liée à la présence d'anticorps anti-centromère ($p=0,671$).

Tableau XVII : prévalence cumulée des atteintes articulaires des patients antillais atteints de Sclérodémie systémique.

	Nombre d'atteintes/patients (%)
Arthralgies	50/74 (67,6)
Arthrites	12/48 (25)
Erosions	11/52 (21,2)

Les patients présentant une forme diffuse de sclérodermie n'avaient pas plus fréquemment d'arthralgies et/ou d'arthrites ($p=0,115$ et $p=0,862$). Quarante-deux pour cent (5/12) des patients ayant des arthrites avaient une polyarthrite rhumatoïde associée à la sclérodermie (description dans le tableau XV). Parmi les patients présentant des érosions sur les radiographies standards, la moitié des patients (5/10) avaient un facteur rhumatoïde positif et/ou anticorps anti-CCP, suggérant une polyarthrite rhumatoïde associée.

Les manifestations musculaires des patients sont décrites dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : prévalence cumulée des atteintes musculaires des patients antillais atteints de SSc.

	% patients
Myosite	20/82
	(24,4)
	Biopsie musculaire
	2/20
	Elévation CPK > 2N
	18/20

Quatre vingt cinq pour cent (17/20) des patients ayant une myosite étaient asymptomatiques sur le plan musculaire. La forme diffuse de la maladie et le sexe masculin n'étaient pas identifiés comme facteur de risque de développer une myosite ($p=0,606$ et $p=0,816$ respectivement).

Les atteintes pulmonaires sont décrites dans le tableau XIX.

Tableau XIX : prévalence cumulée des atteintes pulmonaires des patients antillais atteints de SSc.

	% patients
Fibrose pulmonaire	54/81 (66,6)
Fibrose pulmonaire sévère	23/58 (39,7)
Hypertension pulmonaire	14/75 (18,7)

Cinquante-six pour cent (10/18) des hypertensions pulmonaires (HTP) détectées en échographie ont été vérifiées par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. Lorsque le cathétérisme a été réalisé, il a éliminé 40% (4/10) des HTP détectées à l'échographie trans-thoracique.

Vingt-sept pour cent (14/51) des fibroses pulmonaires s'associaient à une HTP ($p=0,003$).

Tous les patients (14/14) présentant une HTP avaient une fibrose pulmonaire associée sur la TDM thoracique. Soixante-quinze pour cent (6/8) des HTP s'associaient à une fibrose pulmonaire sévère, 25% (2/8) à une fibrose pulmonaire non sévère. Deux patients parmi 72 dossiers renseignés (2,8%) présentaient une HTP sans syndrome restrictif ($CVF \geq 70\%th$).

La forme de sclérodémie et le sexe n'influençait pas la présence d'une HTP ($p=0,721$ et $p=0,378$). La DLCO moyenne était en moyenne de 40,2% de la théorique chez les patients présentant une HTP, 53,7% th chez les patients ne

présentant pas d'HTP ($p=0,112$). Les atteintes cardiaques sont décrites dans le tableau XX.

Tableau XX : prévalence cumulée des atteintes cardiaques des patients antillais atteints de SSc.

	nombre (% patients)
Atteinte cardiaque	23/78 (29,5)

Parmi les patients ayant une atteinte cardiaque :	% patients

Cardiomyopathie sans précision	11/23 (47,8)

Péricardite	12/23 (52,2)

Troubles de conduction et/ou troubles du rythme	5/23 (21,7)

Myocardite	2/23 (8,7)

Douze pour cent (6/51) des patients étaient séropositifs pour le virus HTLV1. La prévalence de ce rétrovirus était plus élevée que dans la population des Antilles Françaises (1,5-2%) ($p<0,001$).

Tableau XXI : prévalence cumulée des atteintes digestives des patients antillais atteints de SSc.

	Nombre (% patients)
Atteinte digestive	61/78 (78,2)
Atteinte digestive sévère	9/78 (11,5)

Parmi les patients ayant une atteinte digestive :

Atteinte haute (+/- basse)	56/60 (93,3)
Atteinte basse (+/- haute)	15/55 (27,3)
Atteinte haute et basse	10/54 (18,5)

Les atteintes digestives cumulées dans patients sclérodermiques de Guadeloupe et de Martinique sont décrites dans le tableau XXI. La sévérité de cette atteinte est abordée dans la figure 34. Dans le tableau XXII est décrit la fréquence et la nature des atteintes rénales chez les patients Antillais ayant une sclérodermie. La figure 35 synthétise la fréquence cumulée des atteintes viscérales de la sclérodermie systémique chez nos patients. Dans les figures 36, 37 et 38, la prévalence et les caractéristiques des anticorps antinucléaires sont décrits chez nos patients ayant une sclérodermie.

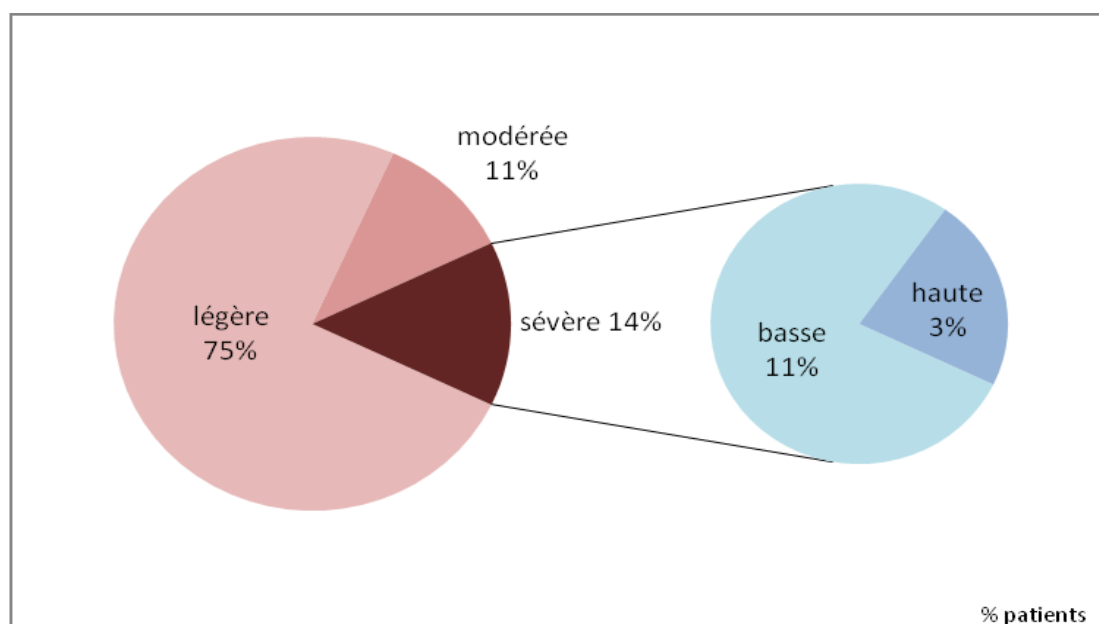


Figure 34 : degré de sévérité de l'atteinte digestive parmi les patients antillais atteints de SSc ayant une atteinte digestive.

Tableau XXII : prévalence cumulée des atteintes rénales de la sclérodémie.

	Nombre (% patients)
Atteinte rénale	9/75 (12,0)
Protéinurie isolée	4/75 (5,3)
Autre atteinte	5/75 (6,7)
Crise rénale	1/75 (1,3)
GEM (lupus associé)	1/75 (1,3)
SAPL (lupus associé)	1,75 (1,3)
Angiosclérose (HTA associée)	1/75 (1,3)
Néphropathie diabétique	1/75 (1,3)

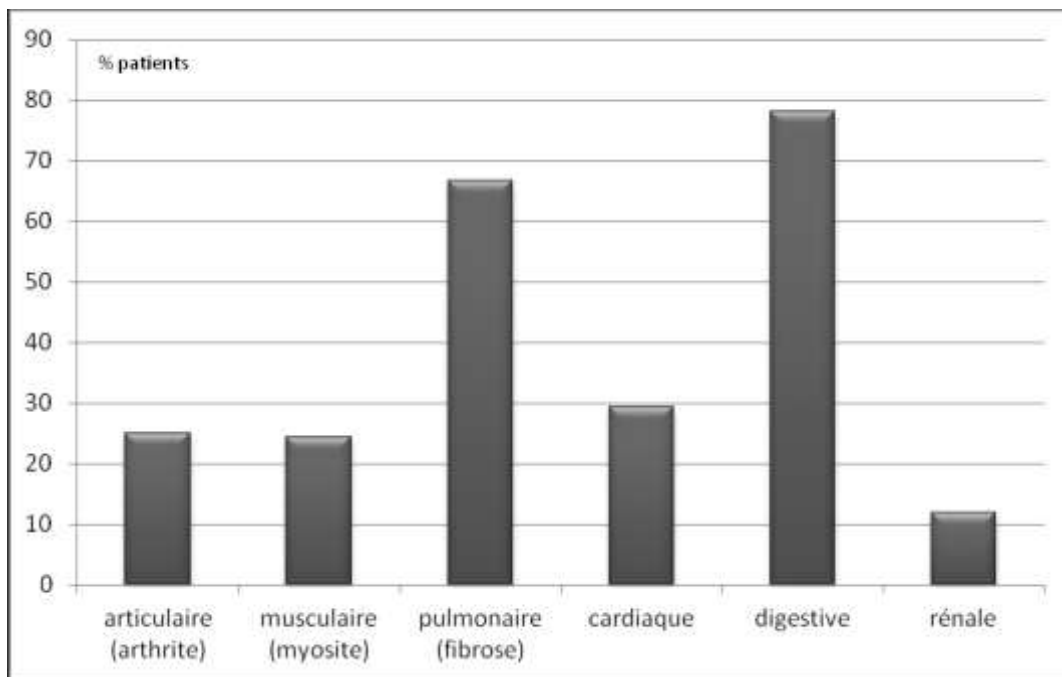


Figure 35 : prévalence cumulée des atteintes d'organe chez les patients antillais ayant une SSc.

La fréquence des principales atteintes en fonction des spécificités auto-anticorps est comparée dans la figure 39.

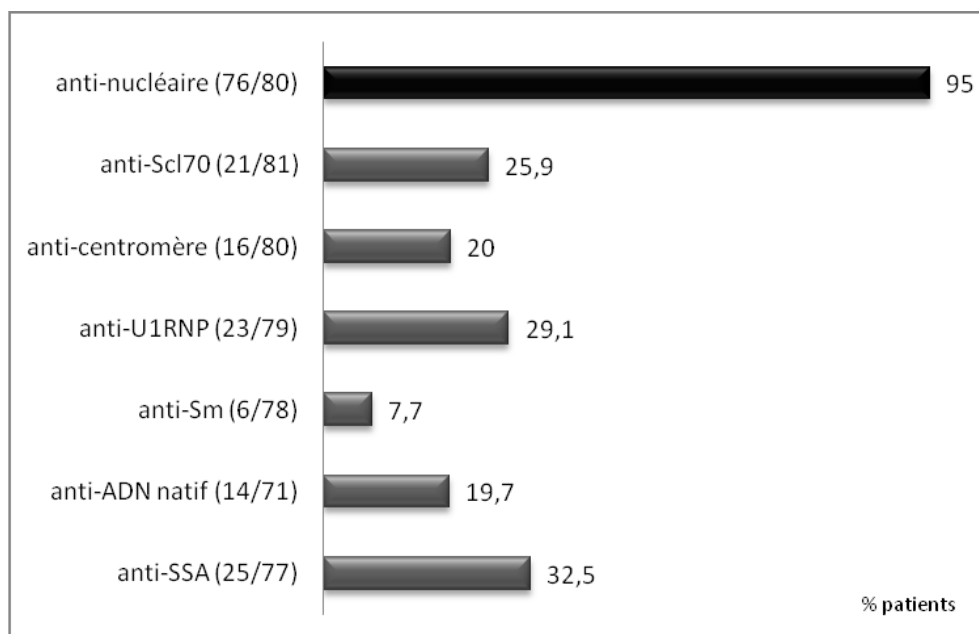


Figure 36 : prévalence des anticorps anti-nucléaires et leur spécificité chez les patients antillais atteints de SSc.

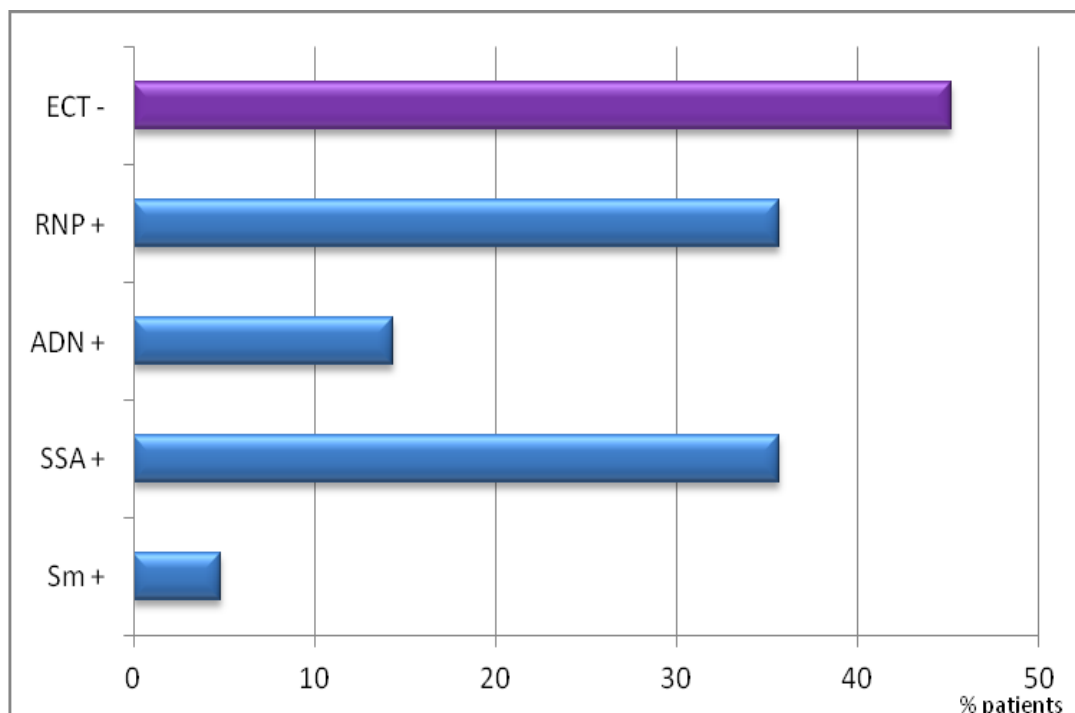


Figure 37 : répartition des anticorps antinucléaires parmi les patients antillais atteints de SSc n'ayant ni anticorps anti-Scl70 ni anticorps anti-centromère.

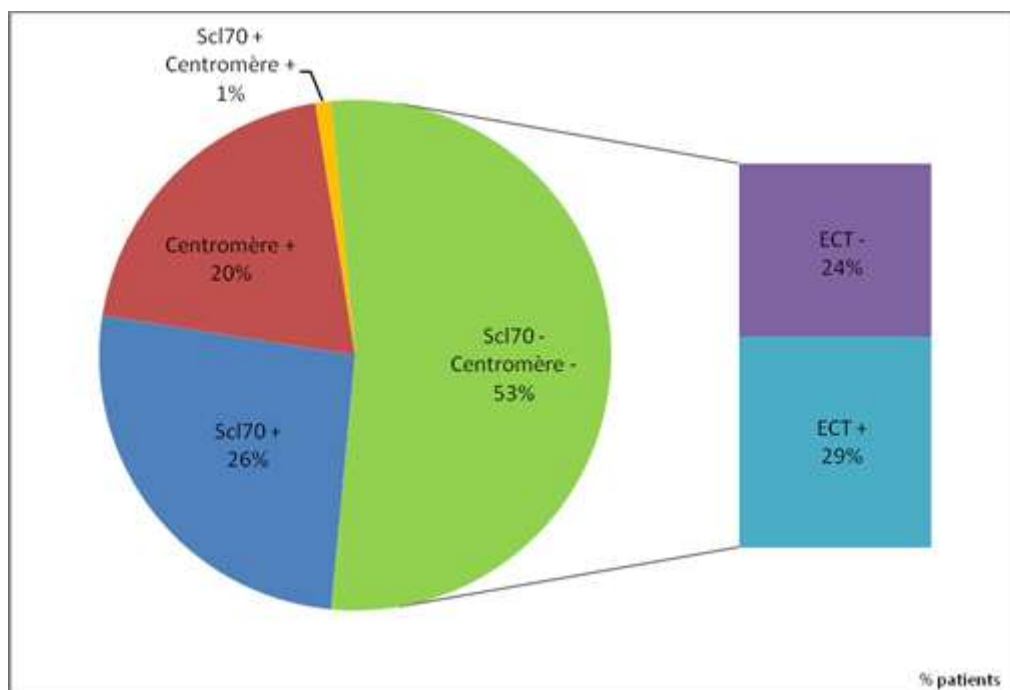


Figure 38 : prévalence des anticorps antinucléaires, patients antillais atteints de SSc.

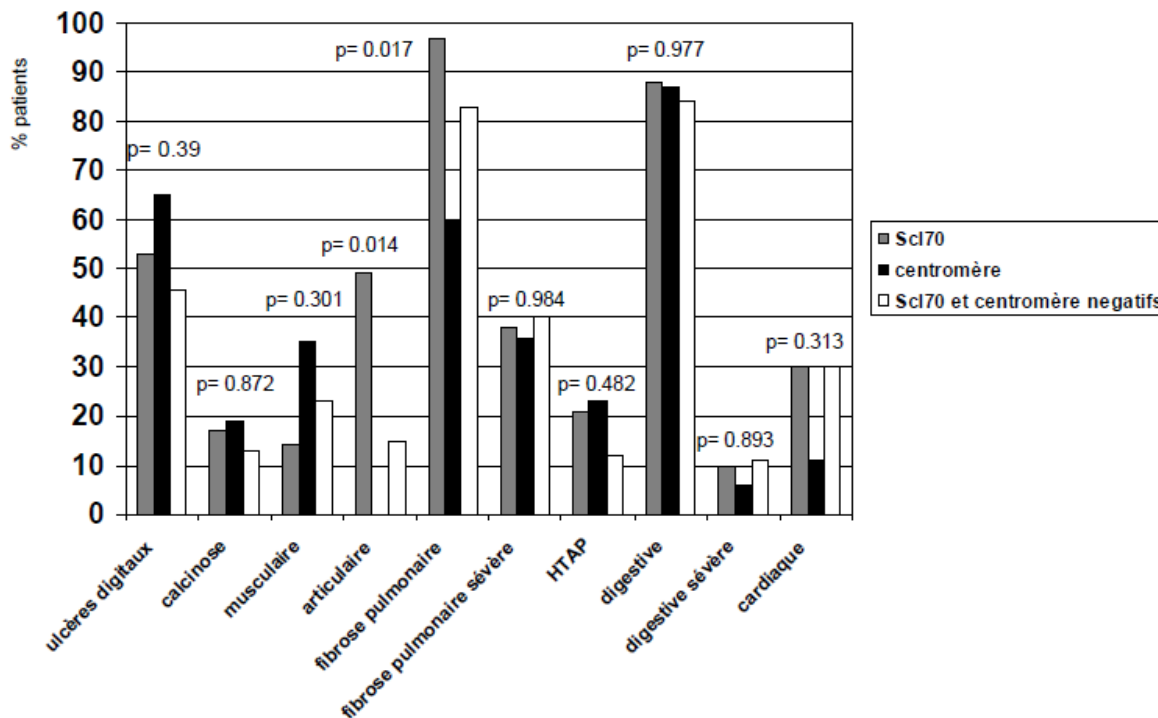


Figure 39 : répartition des atteintes viscérales en fonction du profil immunologique des patients antillais atteints de SSc.

Le groupe « Scl70 + » présentait une prévalence significativement plus forte de fibrose pulmonaire et d'atteinte articulaire. La présence d'une autre maladie auto-immune décrite chez 37/82 patients, est détaillée dans la figure 40. Elle était associée à la présence des anticorps anti-U1RNP ($p=0,006$) et anti-Sm ($p=0,006$). Seize pour cent (10/62) des patients avaient un parent du premier degré atteint de maladie(s) auto-immune(s). Les médicaments utilisés chez les patients sont détaillés dans le tableau XXIII et la figure 41. Cinquante-huit pour cent (47/81) des patients ont reçu une ligne de traitement immunosuppresseur ou plus, 32,1% (26/81) au moins deux lignes de traitement immunosuppresseur ou plus. L'oxygénothérapie continue à domicile était prescrite chez 21,7% (5/23) des patients ayant une atteinte pulmonaire sévère (fibrose sévère et HTAP). La corticothérapie était utilisée chez la moitié des patients, à fortes doses dans le cadre de connectivites mixtes (figure 42). Les complications de ces traitements sont décrites dans le tableau XXIV.

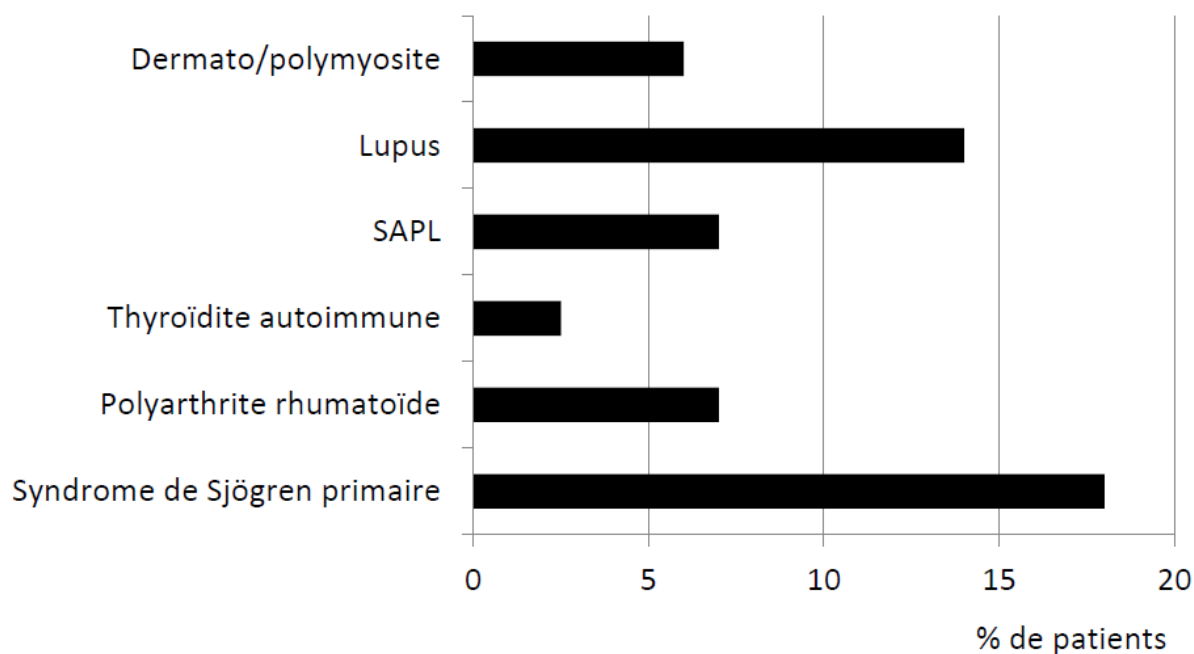


Figure 40 : prévalence des maladies auto-immunes associées à la sclérodémie des patients antillais. *SAPL : syndrome des anti-phospholipides.*

Tableau XXIII : traitements non immunosuppresseurs administrés aux patients antillais atteints de SSc.

	Nombre (% patients)
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	40/78 (51,3)
Iloméidine	13/81 (16,0)
Bosentan	18/81 (22,2)
Hydroxychloroquine	17/81 (21,0)
Anticoagulant	8/81 (9,9)
Antiagrégant	18/75 (24,0)
Oxygène	5/80 (6,3)
Inhibiteur calcique	41/76 (53,9)
Inhibiteur pompe à protons	58/78 (74,4)

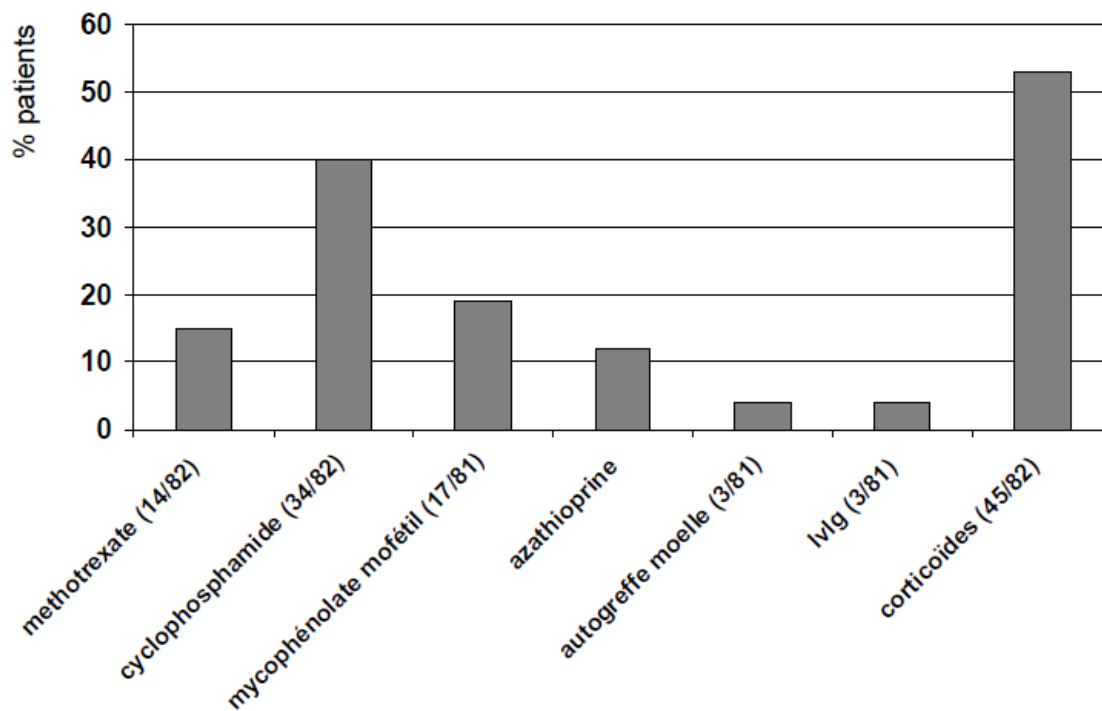


Figure 41 : traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs administrés aux patients antillais atteints de sclérodémie.

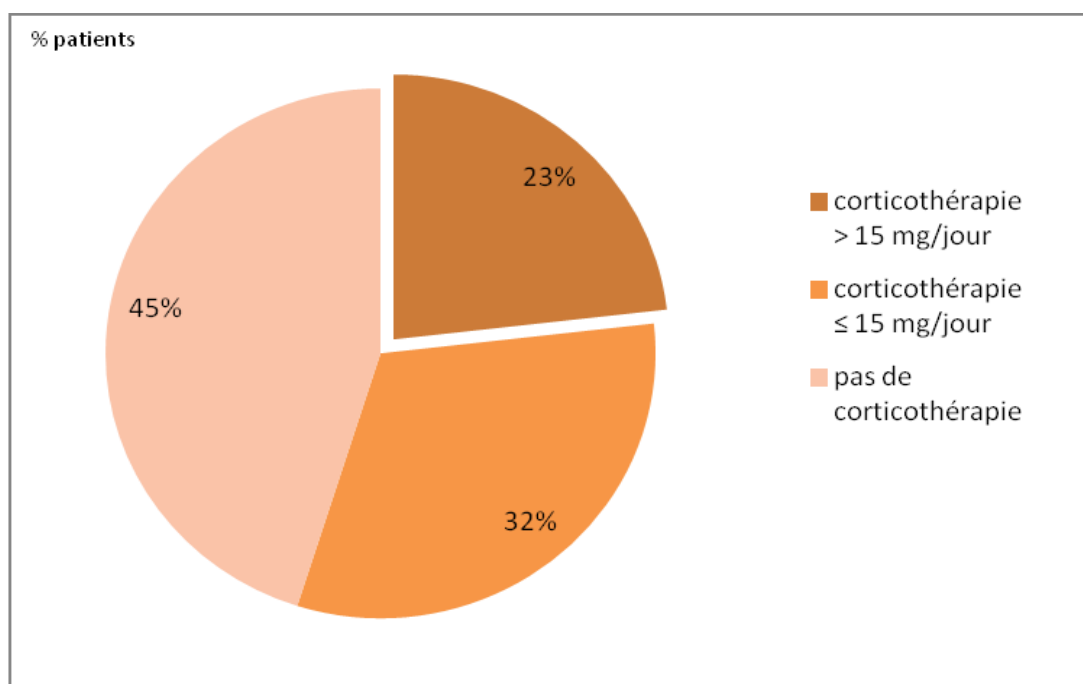


Figure 42 : dose quotidienne maximale de corticoïdes (équivalent prednisone), administrée aux patients antillais atteints de SSC.

Tableau XXIV : prévalence cumulée des complications iatrogènes des patients antillais atteints de SSc.

	% patients
Ostéoporose	3/82 (3,7)
Nécrose osseuse	1/82 (1,2)
Diabète	2/82 (2,4)
Infection(s)	8/82 (9,8)
Décès lié à une complication iatrogène	0/82 (0)
Crise rénale sous corticothérapie	0/82 (0)

Le nombre moyen d'organes atteints était de 2,7 par patient.

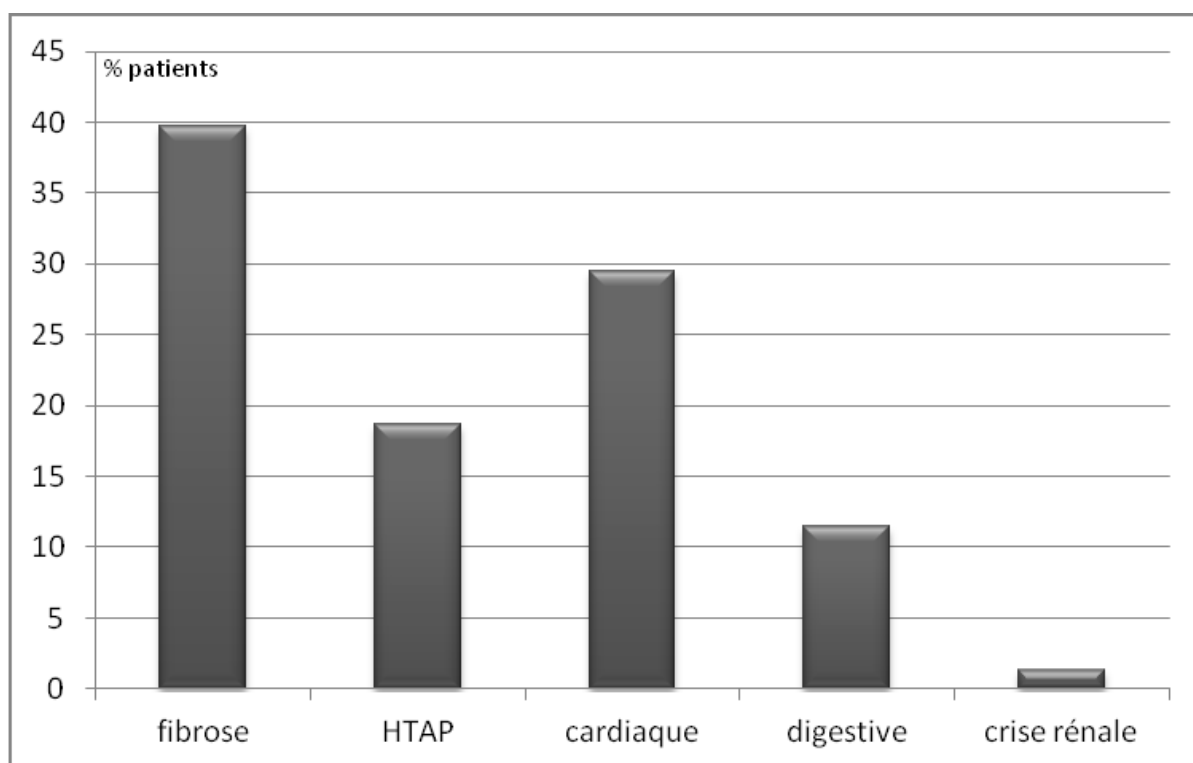


Figure 43 : prévalence cumulée des atteintes viscérales sévères des patients antillais atteints de SSc.

Soixante-sept pour cent (30/45) des patients avaient au moins une atteinte viscérale sévère. Trente et un pour cent (14/45) des patients avaient au moins deux atteintes viscérales sévères (figure 43).

Le score de Rodnan moyen au maximum était de 18,3 dans la sclérodémie diffuse ; 6,9 dans la sclérodémie limitée ($p < 0,001$). Les patients atteints de sclérodémie diffuse développaient plus fréquemment une atteinte digestive sévère ($p = 0,012$). Il n'était pas retrouvé d'autre différence significative d'atteinte sévère entre ces deux groupes (figure 44).

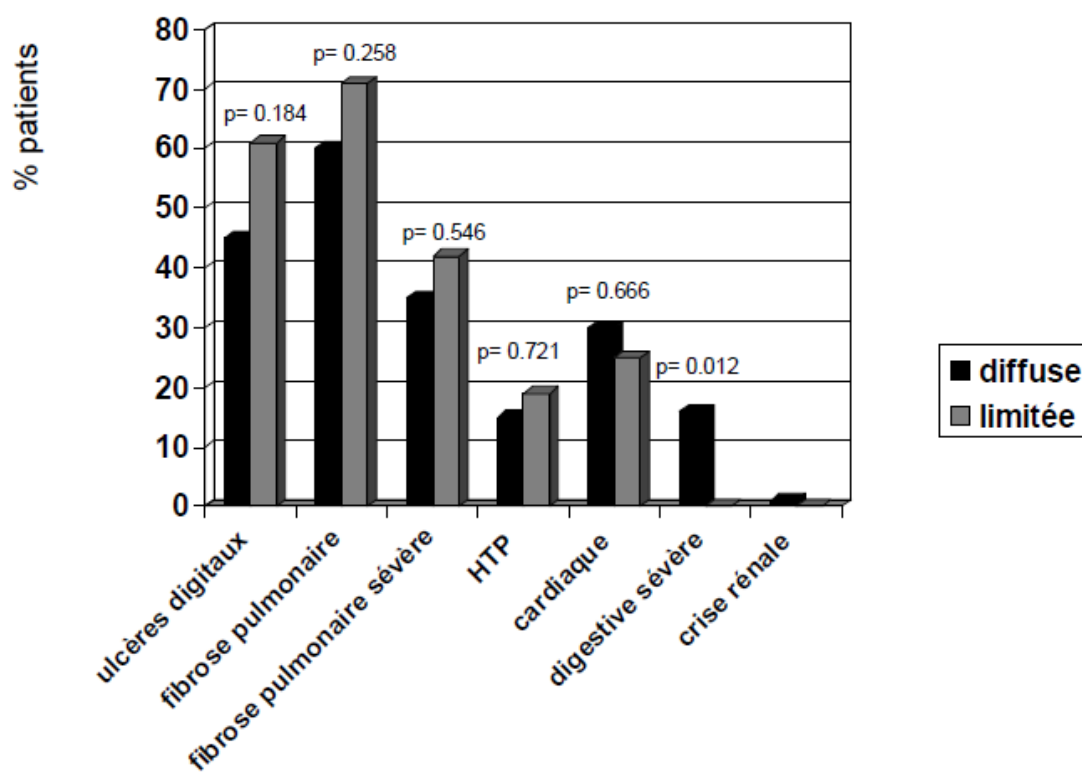


Figure 44 : atteintes viscérales sévères en fonction de la forme de sclérodémie des patients antillais.

Des données de survie/mortalité ont été obtenues chez 87,8% (72/82) des patients à la date de point du 30/06/2012. Les causes de décès sont dans la

figure 45. La survie selon le profil clinique et biologique est détaillée dans les figures 46 à 52. Le taux de mortalité dans la cohorte était de 11,0% (9 des 82 patients inclus), tous attribuables à la maladie sclérodermique. Les patients sont décédés en moyenne après 3,7 ans (+/-2,3) de suivi de la sclérodermie systémique. Soixante-sept pour cent (6/9) des patients ayant une atteinte digestive sévère sont décédés durant la période étudiée. La probabilité de survie à 5 ans était de 89%.

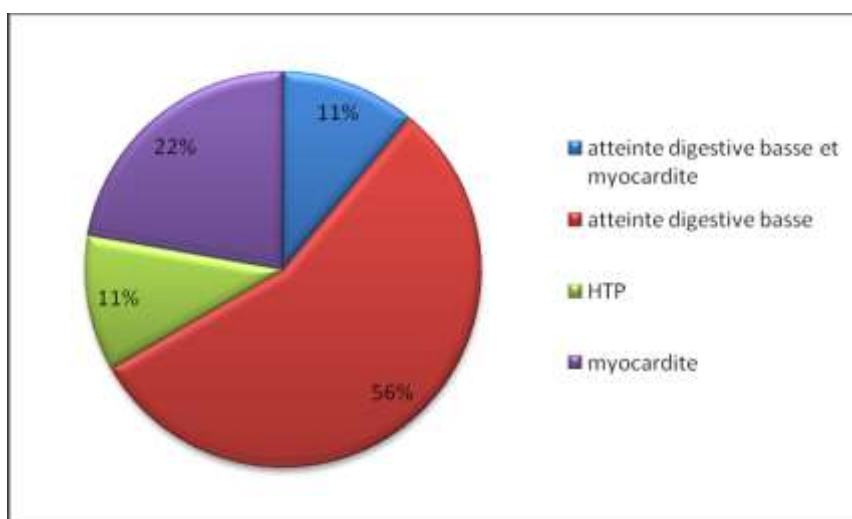


Figure 45 : causes de décès présumées liées à la SSc aux Antilles Françaises (9 patients).

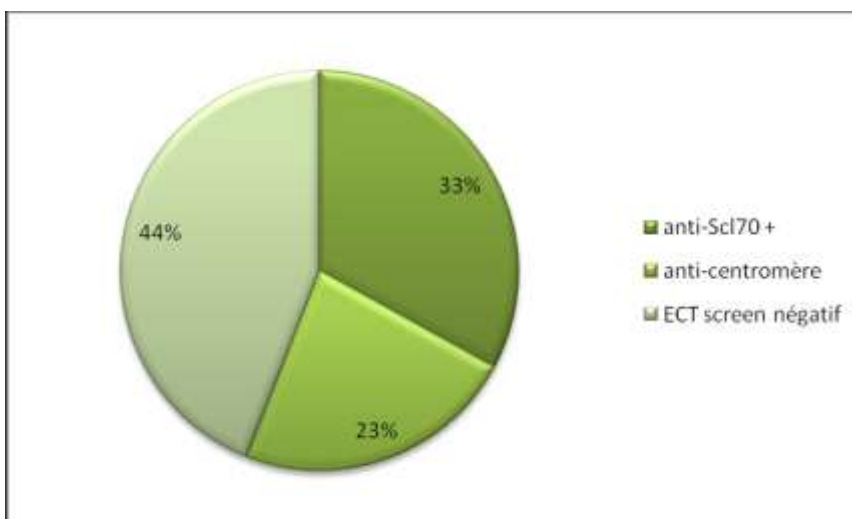


Figure 46 : profil immunologique des patients antillais décédés atteints de SSc (9 patients).

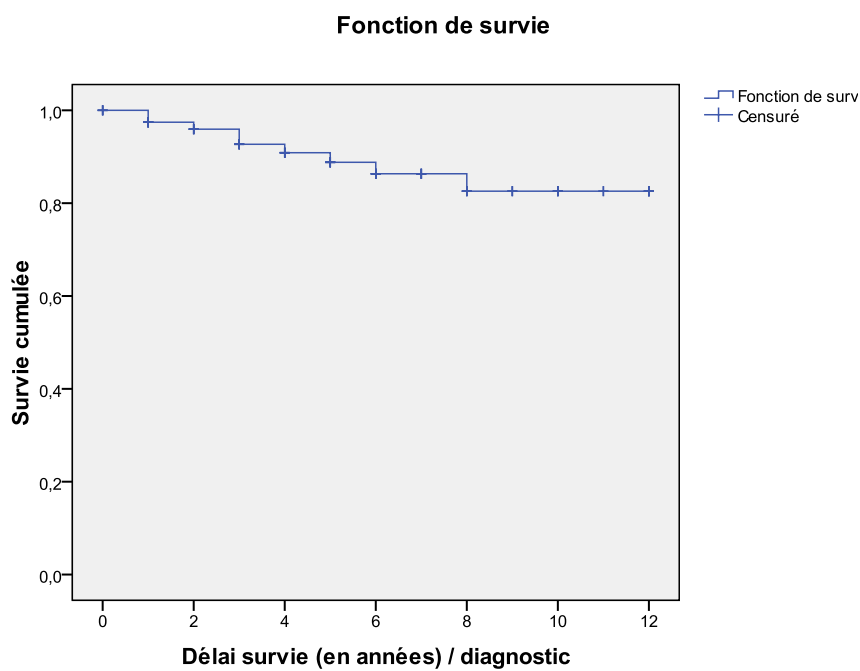


Figure 47 : courbe de survie globale des patients antillais atteints de SSc, selon la méthode de Kaplan-Meier.

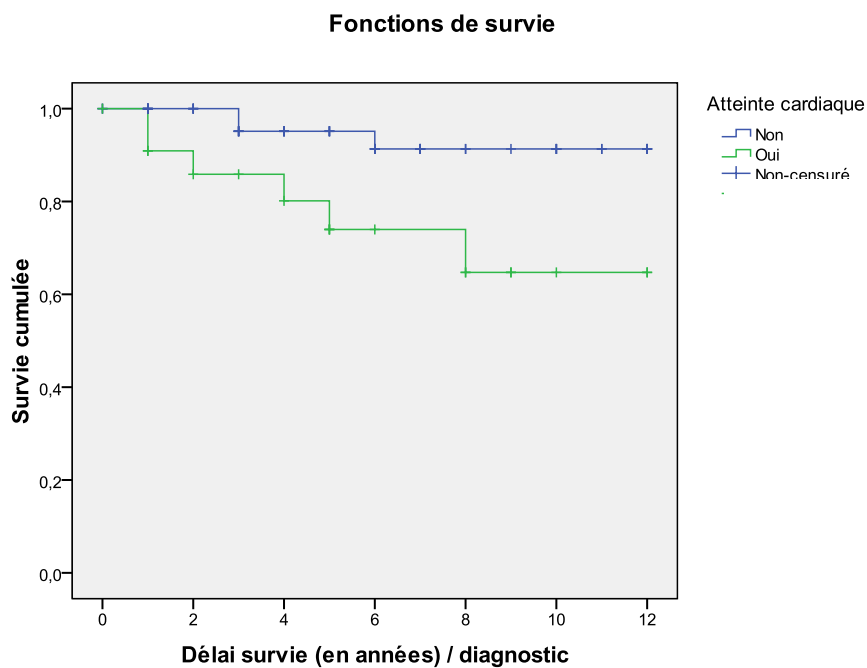


Figure 48 : courbe de survie selon Kaplan-Meier des patients antillais atteints de SSc ayant ou non une atteinte cardiaque.

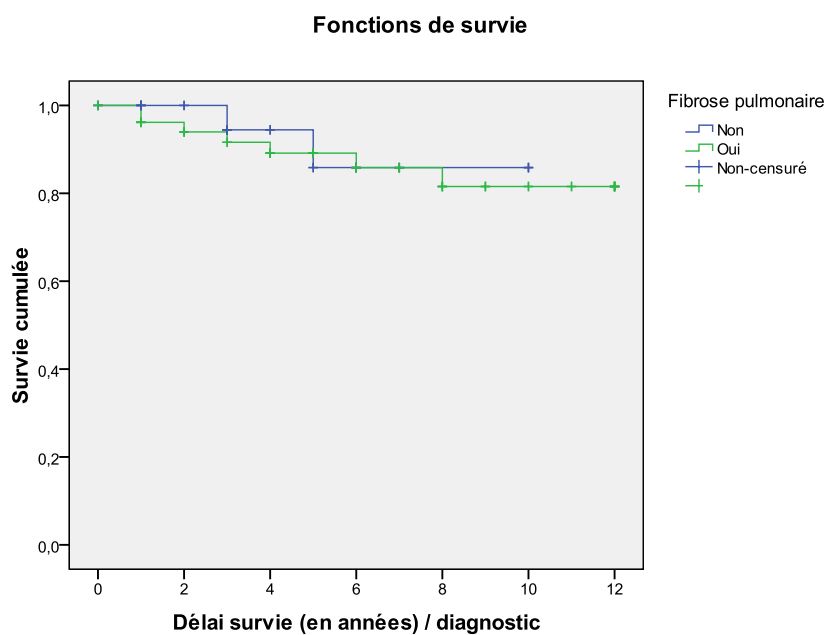


Figure 49 : courbe de survie selon Kaplan-Meier des patients antillais atteints de SSc ayant ou non une fibrose pulmonaire.

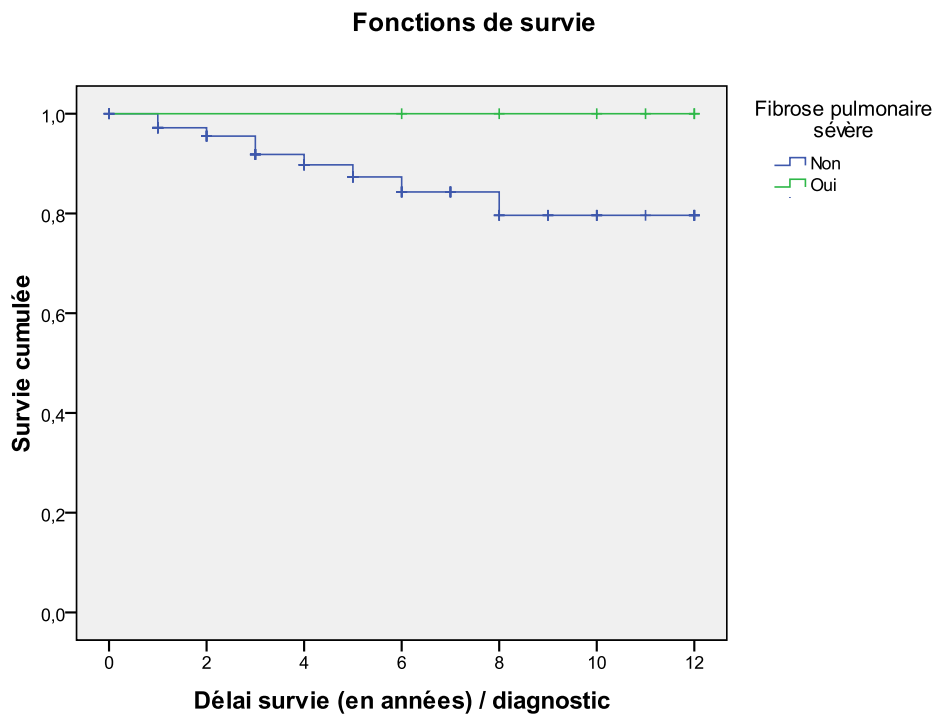


Figure 50 : courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier des patients antillais atteints de SSc ayant ou non une fibrose pulmonaire sévère.

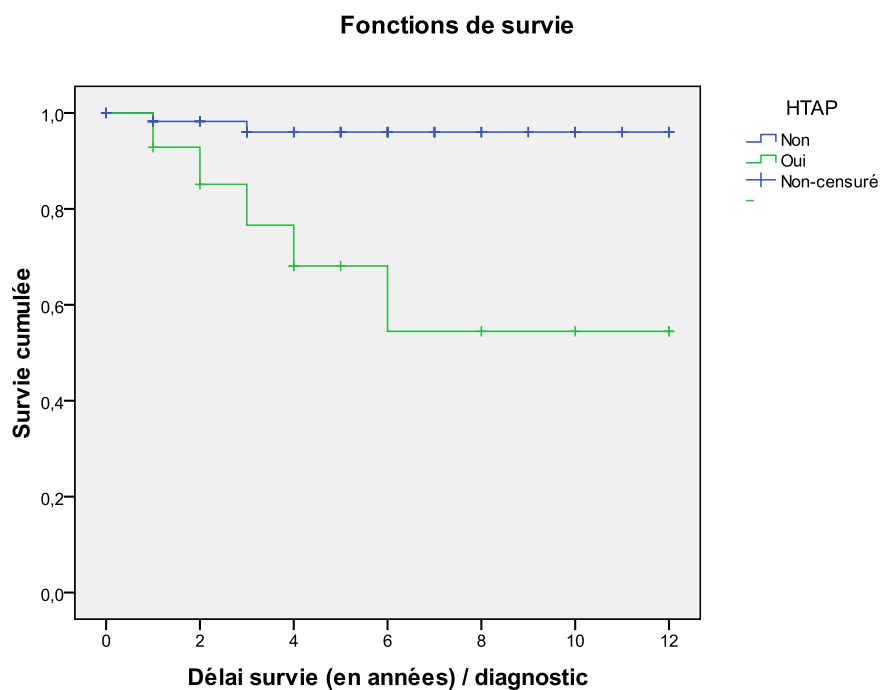


Figure 51 : courbe de survie selon Kaplan-Meier des patients antillais atteints de SSc, ayant ou non une HTAP, toute étiologie confondue.

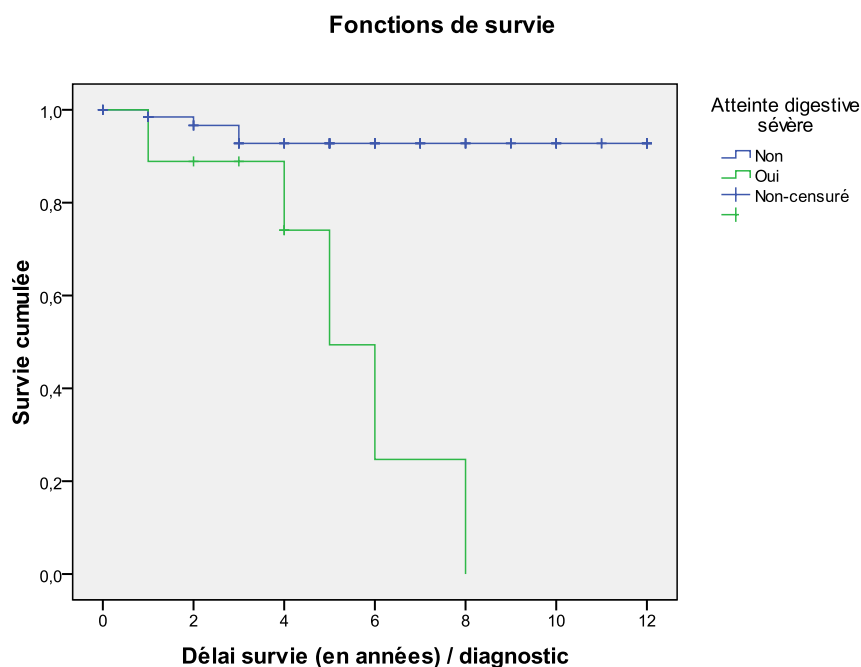


Figure 52 : courbe de survie selon Kaplan-Meier des patients antillais atteints de SSc, ayant ou non une atteinte digestive sévère.

La présence d'une fibrose pulmonaire, même sévère, n'influçait pas la survie ($p=0,729$, $p=0,256$).

Par contre, la présence d'une HTAP ($p<0,001$), d'une atteinte cardiaque ($p=0,015$), ou d'une atteinte digestive ($p<0,001$) diminuait significativement la survie des patients atteints.

L'âge de début moyen était comparable aux études effectuées chez le sujet d'origine africaine (autour de 45 ans), confirmant que la sclérodermie apparaît plus précocement que dans la vie du sujet caucasien (50 ans).

Les résultats de prévalence des atteintes viscérales étaient globalement superposables aux études précédentes chez le sujet noir.

En particulier, la prévalence des formes diffuses était importante. Dans la littérature, la différence de pronostic entre forme diffuse et forme limitée s'exprime surtout à travers l'évolution plus rapide et la gravité des atteintes rénales et cardiaques des formes diffuses. La distinction entre les deux formes a semblé moins marquée chez le sujet afro-caribéen que chez le sujet caucasien. Les ulcères digitaux, les atteintes pulmonaires et cardiaques avaient une fréquence comparable quelle que soit la forme de la sclérodermie. L'atteinte pulmonaire n'était pas plus grave chez le sujet atteint de sclérodermie diffuse, conformément aux données de la littérature, toutefois, le délai de suivi n'est probablement pas assez long pour voir la mortalité des patients ayant cette atteinte.

Notre étude a mis par contre en évidence une plus grande prévalence des atteintes digestives sévères dans les formes diffuses que limitées.

Une forte prévalence de maladies auto-immunes associées a été relevée (presque chez la moitié des patients), telles que le lupus, la polyarthrite rhumatoïde.

De façon surprenante, la crise rénale sclérodermique était quasi-inexistante (1 patient). Or elle concerne 10% des patients dans l'étude de Steen. Ceci n'a pas semblé être lié au contrôle des facteurs de risque médicamenteux puisque moins d'un quart des patients a reçu une dose quotidienne supérieure à 15 mg de prednisone et seulement la moitié des patients antillais ont reçu un IEC de façon préventive, alors que la prévalence des formes diffuses est supérieure à 60%.

Les ulcères digitaux, l'atteinte cardiaque, l'atteinte musculaire et surtout l'atteinte pulmonaire ont été rapportées avec une prévalence élevée. L'HTAP isolée, décrite à la fois dans la forme limitée et diffuse du sujet caucasien, n'a été retrouvée chez aucun patient. A-t-elle été masquée par la prévalence importante de fibrose pulmonaire dépistée par le scanner ? Mais même si nous avons considéré comme « HTAP isolée » l'HTAP ne s'associant pas à un syndrome restrictif, elle aurait concerné seulement 2,7% des patients (2 sur 72 renseignés).

Résultats immunologiques

Les résultats immunologiques (Tableau XXV) ont confirmé la forte prévalence des anticorps anti-Scl70 chez les patients afro-caribéens. La prévalence des anticorps anti-centromère était plus élevée que dans les autres études concernant la diaspora africaine. L'atteinte fibrosante pulmonaire et l'atteinte articulaire étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients ayant des

anticorps anti-Scl70. Mais aucune atteinte viscérale sévère de ce groupe « Scl70 + » ne se s'est distinguée significativement du groupe « anti-centromère + » ni même du groupe « sans anti-centromère et sans anti-Scl70 » (Figure 39), dans des échantillons comprenant de 15 à 30 patients.

Sévérité de la sclérodermie

Si la prévalence des atteintes sévères, sauf atteinte digestive, n'était pas significativement différente entre les deux formes de sclérodermie, 8 des 9 patients décédés avaient une sclérodermie diffuse, témoignant bien de l'évolution rapide et de la gravité de cette atteinte.

La sévérité de la sclérodermie chez le sujet noir s'est exprimée à travers la prévalence élevée de fibrose pulmonaire et en particulier de fibrose pulmonaire sévère. Mais seulement un cinquième des patients ayant une atteinte pulmonaire sévère (fibrose et/ou HTAP) nécessitaient une oxygénothérapie à domicile, aucun décès n'est directement en lien avec une fibrose évoluée, et la survie n'est pas diminuée en cas de fibrose pulmonaire (Figure 49), même sévère (Figure 50). En revanche, même si la prévalence de l'atteinte digestive sévère n'était pas majeure, elle a été grevée d'un très mauvais pronostic (Figure 52), en particulier si elle touchait le segment sous-diaphragmatique : 2/3 de décès. Il existe peu de données concernant l'atteinte digestive sévère dans la littérature en général et chez le sujet afro-caribéen en particulier. Steen et coll. avaient néanmoins relevé une prévalence d'atteinte sévère plus élevée chez le sujet afro-américain que chez le sujet caucasien, mais uniquement dans les groupes de patients possédant des anticorps anti-U3RNP, dont le recueil n'a pas été réalisé dans notre travail [27].

Doit-on attribuer une relative efficacité sur l'atteinte pulmonaire des traitements de l'HTAP et des immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, et qui serait inexistante sur l'atteinte intestinale ?

Notre étude, permettant un suivi de la maladie de 12 ans maximum (4 ans en moyenne), a seulement fourni une idée du pronostic à court ou moyen terme et non à long terme. Néanmoins, il est démontré que les atteintes viscérales sévères surviennent souvent tôt (trois premières années) dans l'évolution de la sclérodermie diffuse. Dans notre étude, les décès sont survenus en moyenne 4 ans après le diagnostic.

Les limites de l'étude

Les limites propres à l'étude

Tout d'abord, il s'agissait d'un travail rétrospectif, avec les nombreux biais que cela comportait : il reposait sur l'exploitation de documents dont la fiabilité ne pouvait être garantie, des informations ont été perdues, et seuls les dossiers hospitaliers ont été consultés. 4% des dossiers hospitaliers n'ont pas été trouvés dans les archives. Il existait indéniablement un biais de mémoire.

Celui-ci a sans doute été malgré tout limité :

- Les recommandations préconisent au minimum un bilan annuel systématique, intégrant de nombreuses données étudiées dans notre travail.
- Le service de médecine interne de Fort de France est désigné « Centre de compétence des maladies systémiques et auto-immunes rares de l'adulte » et centralise un recrutement de patients et donc de données sur la sclérodermie systémique assez important à la Martinique et aux Antilles.

- Le caractère insulaire des départements étudiés limite les mouvements de population et la perte de données, en particulier concernant l'incidence.

Douze pour cent (10/82) des patients étaient perdus de vue, le plus souvent à cause de départ vers la métropole. Il s'agissait essentiellement des sujets les plus jeunes partant effectuer leurs études supérieures en métropole.

Notre échantillon n'était pas faible dans le cadre d'une maladie rare, mais la comparaison de plus de deux groupes distincts, comme celle effectuée à partir des différents groupes d'auto-anticorps, conduisait à étudier des échantillons de 15 à 30 individus maximum, limitant la puissance des tests statistiques.

Les limites de la littérature : comparaison avec les autres études réalisées chez le sujet d'origine africaine

Les études réalisées chez les sujets originaires d'Afrique noire sont hétérogènes, en particulier concernant les points suivants :

- Les caractéristiques épidémiologiques : l'importance de l'échantillon d'individus étudiés, les périodes d'étude et les critères diagnostiques d'inclusion. Notre étude est la plus importante étude jamais réalisée sur le SSC dans la région caribéenne en termes d'échantillons de population, la plus importante dans le monde après celle publiée par Steen dans la population afro-américaine étudiée sur une période de 35 ans. L'autre étude réalisée dans la Caraïbes n'inclut pas les connectivités associées qui concernent dans notre étude 44% des patients. Toutefois, la dénomination de connectivité associée en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire est contestable et nous ignorons si l'association est exclue de l'autre étude caribéenne.

Les différentes techniques et définitions utilisées pour préciser les atteintes organes. Cette hétérogénéité peut conduire à une grande variabilité de prévalence de ces différentes atteintes.

Ainsi, notre étude était la seule qui intégrait un critère histologique mais la biopsie musculaire a concerné très peu de patients.

L'utilisation systématique de la TDM pulmonaire chez tous nos patients a pu expliquer la forte prévalence de la fibrose pulmonaire dans notre étude. Mais la fibrose pulmonaire est en effet une complication reconnue plus fréquente chez les afro-américains que chez les caucasiens américains, ce d'autant que les formes diffuses sont plus fréquentes [27]. Les explorations fonctionnelles respiratoires permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte interstitielle. Il existe, parmi les études, une hétérogénéité des seuils de CVF et DLCO définissant une atteinte interstitielle sévère. Pour les valeurs utilisées dans notre étude (DLCO < 60% et CVF < 70%), l'association à un pronostic péjoratif a été démontrée dans l'étude de Morgan et coll [84].

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'HTAP précapillaire mais n'a été réalisé que chez la moitié (10/18) des patients pour lesquels une HTAP avait été détectée à l'ETT. Dans notre travail, presque la moitié (4/10) des HTAP détectées en échographie n'a pas été confirmée ou classée comme HTAP postcapillaires. Notre étude a confirmé l'importance de la mesure de la DLCO dans le dépistage de l'HTAP : un quart des patients ayant une DLCO < 60% et un syndrome restrictif très modéré ou absent (CVF > 70%) avaient une HTAP.

Notre étude constitue le travail de plus grande ampleur jamais réalisée chez le sujet d'origine africaine atteint de sclérodémie systémique dans les Caraïbes.

La prévalence des anticorps anti-Scl 70 était relativement élevée, mais on notait également une part importante de patients n'ayant ni anti-centromère ni anti-Scl70, et des tableaux mixtes, chez 45% des patients, associant d'autres connectivites telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde. La prévalence de la fibrose pulmonaire était très élevée. Elle n'influençait pas néanmoins la survie à court et moyen terme. L'HTAP isolée n'était pas retrouvée et la crise rénale sclérodermique était quasi-inexistante.

La prévalence des formes cutanées diffuses était élevée, retrouvée chez 6 patients sur 10. Cette particularité par rapport aux caucasiens nous a permis de participer à une étude multicentrique internationale sur le rôle de l'autogreffe de moelle dans les sclérodermies systémiques diffuses graves (articles liés à la thèse page 2). Ce travail a permis de montrer que l'autogreffe de moelle apportait dans cette situation un gain de survie par rapport au cyclophosphamide, ce qui est la première fois dans un traitement pour la sclérodermie.

La prévalence des ulcères digitaux, de l'HTAP, de la fibrose pulmonaire sévère, de l'atteinte cardiaque étaient néanmoins similaire dans les deux formes de SSc (diffuse/limitée). En revanche, l'atteinte digestive sévère (malabsorption, pseudo-obstruction intestinale chronique), retrouvée chez 1 patient sur 10, conditionnait la gravité de la forme diffuse et de la sclérodermie systémique du sujet afro-caribéen à moyen terme. Le taux de survie global à 5 ans était de 89%. Notre travail pourrait également être complété par une étude immunologique plus complète et systématique. La forte prévalence des atteintes digestives sévères retrouvée chez les sujet afro-américains ayant des anticorps anti-fibrillarine (ou anti-U3RNP) dans l'étude de Steen et coll se confirme-t-elle chez le sujet afro-caribéen ? En effet, la prise en charge de

l'atteinte digestive basse grave tardivement symptomatique étant un enjeu important dans la sclérodémie du patient afro-caribéen, le dépistage précoce des patients à risque de développer une atteinte digestive sévère pourrait être tout à fait intéressant.

Au total, nos patients ayant une sclérodémie systémique aux Antilles Françaises présentent un tableau clinique et biologique très proche de celui des sujets afro-américains.

III.3.10 Principales vascularites des petits et moyens vaisseaux identifiées comme une maladie (micropolyangéite, granulomatose avec polyangéite, granulomatose éosinophile avec polyangéite, périartérite noueuse) aux Antilles

a / Périartérite noueuse.

Un total de 8 patients étaient inclus, 3 femmes et 5 hommes (sex ratio F:H 1 :1.67) d'âge moyen 43.7 ans (minimum-maximum : 20-75) : 28 ans chez les femmes et 50 ans chez les hommes. La durée moyenne de suivi était de 5.53 ans (minimum-maximum : 0.3-16.4). Deux patients étaient décédés et 2 perdus de vue. La durée moyenne des symptômes avant le diagnostic était de 45 jours. Le BVAS moyen au diagnostic était de 14.6 (extrêmes : 7-21). Deux patients avaient une Périartérite noueuse liée à l'hépatite C.

Tableau XXV : caractéristiques cliniques des 8 patients Martiniquais au diagnostic de leur périartérite noueuse.

Présentation clinique	Nombre de patients (%)	
Signes généraux	6	(75%)
Arthralgies	4	(50%)
Signes cutanés	6	(75%)
nodules	1	
purpura	2	
autre	3	
HTA	6	(75 %)
Atteinte rénale	2	(25 %)
hématurie	0	
protéinurie	2	
insuffisance rénale	2	(25 %)
Atteinte urologique	2	(25 %)
Atteinte neurologique	6	(75 %)
atteinte du SNC*	2	(25%)
atteinte du SNP**	6	(75 %)
Atteinte digestive	5	(62,5 %)
douleurs abdominales	5	
ischémie digestive	0	
cholécystite	2	
Atteinte cardiaque	2	(25%)
myocardite	1	(12,5 %)
IDM	1	(12,5 %)

SNC : système nerveux central, SNP : système nerveux périphérique.

Les données cliniques au diagnostic des 8 patients avec une périartérite noueuse sont dans le tableau XXV. C'est la présentation abdominale et neurologique au départ qui constituait les caractéristiques les plus marquantes dans cette petite série, bien qu'aucun patient n'ait constitué de perforation digestive. La figure 53 montre les caractéristiques cliniques cumulées des 8 patients.

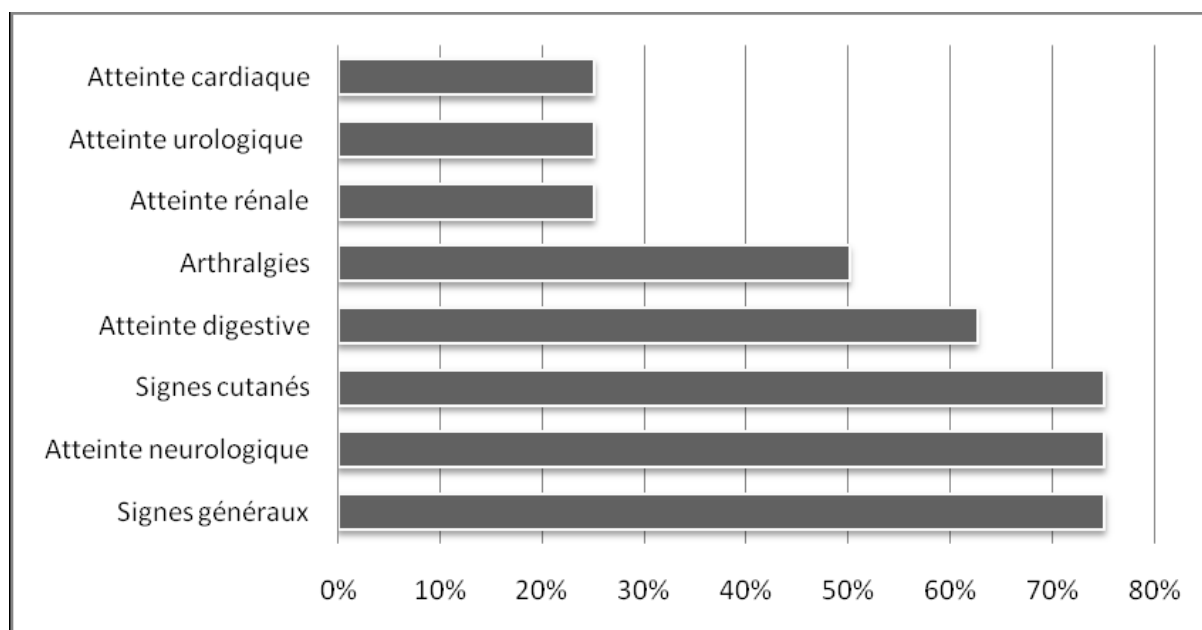


Figure 53 : caractéristiques cliniques cumulées des 8 patients Martiniquais avec une PAN.

Six patients bénéficiaient d'une biopsie, cutanée positive dans 2 cas sur 3, et musculaire positive dans les 3 cas où elle avait été réalisée.

Des anévrysmes étaient recherchés dans 4 cas, retrouvés dans 2 cas en artériographie abdominale et dans un cas sur une Angio-IRM cérébrale.

Ces 8 patients bénéficiaient de cyclophosphamide dans 6 cas et corticoïdes 8 cas en traitement d'attaque. Quatre sur les 7 non perdus de vue avant la fin du traitement d'attaque présentaient une rechute, un par rupture de traitement. Les principaux effets secondaires étaient infectieux chez 13 patients :

pneumopathies bactériennes (n=5), infections cutanées (n=2), pyélonéphrite, prostatite, sinusite (n=1 chacune), grippe (n=2), varicelle (n=1). Un patient décédait de pneumopathie bactérienne. La survie à un an était de 87.5%.

b/ Les vascularites à ANCA : Micropolyangéite, Granulomatose éosinophile avec polyangéite et Granulomatose avec polyangéite.

Un total de 30 patients présentait les critères d'inclusion: 11 Granulomatose avec polyangéite, 12 Granulomatose éosinophile avec polyangéite et 7 micropolyangéite. Leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont dans le tableau XXVI. Trois étaient métropolitains, tous avec une Granulomatose éosinophile avec polyangéite et qui ont donc été exclus. Pour les patients avec une **Granulomatose avec polyangéite**, 6 bénéficiaient d'une biopsie cutanée retrouvant toutes de la vascularite. Quatre biopsies rénales montraient des lésions de glomérulonéphrite extra-capillaire. Le seul granulome était retrouvé dans des lésions d'otite moyenne. Quarante cinq pourcent des patients recevaient du cyclophosphamide intraveineux et 36.4% du rituximab (18.2% sous la forme d'un protocole RAVE) pour traitement d'attaque, associé pour tous à des corticoïdes. Deux patients (18.2%) ne recevaient que des corticoïdes en traitement d'attaque du fait d'un tableau clinique le permettant initialement, de leur fragilité et de l'association à une infection. Le rituximab était utilisé chez 5 patients en traitement d'entretien, alors que l'imurel était utilisé chez 36.4%, le mycophénolate chez 9.1%. La rechute était constatée chez 45% des patients au bout de 21.8 mois (0-89). Treize évènements infectieux étaient retrouvés au cours du suivi de ces patients avec une granulomatose avec polyangéite : pneumopathies bactériennes (n=3), pleuro-pneumopathie bactérienne (n=1), sinusite à pseudomonas (n=1), ecthyma (n=1), infection de pseudokyste du pancréas, infection urinaire, pelvienne (n=1 chacun). Une patiente décédait au cours du suivi, du fait de la vascularite.

Tableau XXVI : .caractéristiques cumulées des patients Martiniquais avec une vascularite à ANCA.

Signes cliniques, critères biologiques et démographiques	Répartition des	Patients	Par pathologie		
			GPA	EGPA	MPA
Total patient	11	9	7		
Age médian au diagnostic [extrêmes]	53,6 [33 – 80]	45,6 [16-59]	50 [35 – 69]		
BVAS moyen	16,8	16	17,7		
Sexe ratio	1,2	1.25	0,4		
MPO-ANCA	1 (9,1 %)	2 (22%)	5/6 (83,3%)		
PR3-ANCA	10 (90,1 %)	0	0		
Asthénie	4 (36,4 %)	0	4 (57,1%)		
Fièvre	2 (18,2 %)	0	5 (71,4%)		
Atteinte ORL	7 (63,6 %)	8 (88,9%)	1 (14,3%)		
Otite	3	0	0		
Sinusite	3	5	1		
Rhinite	5	6	0		
Epistaxis	3	1	0		
Chondrite	5	0	0		
Atteinte pulmonaire	8 (72,7 %)	9 (100%)	4 (57,1%)		
Hémorragie	3	0	3		
Nodules	5	1	1		
Asthme	0	8			
Atteinte articulaire	4 (36,4 %)	0	2 (28,6%)		
Atteinte neurologique	5 (45,5 %)	4 (44,4%)	3 (42,9%)		
SNC*	2	0	1		
SNP**	4	4	2		
Atteinte OPH***	6 (54,5 %)	0	0		
Atteinte rénale	6 (54,5 %)	1 (11,1%)	5 (71,4%)		
Atteinte cardiaque	2 (18%)	3 (33,3%)	2 (28,6%)		
Atteinte cutanée	5 (54,5 %)	4 (44,4%)	2 (28,6%)		
Atteinte digestive	3 (27,3%)	1 (11,1%)	2 (28,6%)		

OPH : ophtalmologie, SNC : système nerveux central, SNP : système nerveux périphérique; EGPA : Granulomatose éosinophile avec polyangéite, GPA : granulomatose avec polyangéite ; MPA : micropolyangéite.

Pour les 9 patients avec une Granulomatose éosinophile avec polyangéite, 5 bénéficiaient d'une biopsie : 2 cutanées retrouvant un granulome et une nécrose, 1 colique retrouvant une colite éosinophile, une nasale montrant un granulome éosinophile et une nerveuse retrouvant un infiltrat granulomateux et nécrosant. La moitié de ces patients recevaient du cyclophosphamide en intraveineux. Tous recevaient des corticoïdes. Deux bénéficiaient de rituximab du fait d'une cortico-dépendance à haut niveau avec efficacité. Un immunosuppresseur en entretien était prescrit à la moitié des patients. Un quart des patients rechutaient au cours du suivi. Aucun patient ne décédait.

Quant à la micropolyangéite, 5 patients sur 7 bénéficiaient d'une biopsie rénale retrouvant une glomérulonéphrite extra-capillaire dans 2 cas, une vascularite dans 2 cas et une biopsie normale dans un cas. Seul un patient ne bénéficiait pas de cyclophosphamide intraveineux en traitement d'attaque. Quatre patients sur 7 avaient un traitement d'entretien par azathioprine, une voyant un relai par rituximab du fait d'une hépatite médicamenteuse. Trois patients sur 7 rechutaient, traités par rituximab dans deux cas et cyclophosphamide pour le dernier. Un total de 8 infections vont apparaître au cours de leur suivi : érysipèles (n=2), sepsis à *pseudomonas aeruginosa*, prostatite, sigmoïdite diverticulaire et pneumopathie sous ventilation mécanique (n=1 chacun), une dengue et un zona thoracique. Un décès était constaté du fait des conséquences d'une anoxie cérébrale survenue pendant une hémorragie alvéolaire. Le diagnostic était porté le lendemain, et malgré la régression des atteintes avec le traitement spécifique, le réveil était impossible.

Les caractéristiques de nos patients avec une Granulomatose avec polyangéite divergent de la série du GFEV (groupement Français d'Etudes des Vascularites) par la grande fréquence des atteintes granulomateuses comme les chondrites,

de l'atteinte plus fréquente du système nerveux central, mais sur de faibles effectifs, et l'association à une maladie auto-immune (cirrhose biliaire primitive et lupus systémique chez un patient chacun).

Pour les patients avec une Granulomatose éosinophile avec polyangéite, les éléments différents des Caucasiens sont la faible fréquence des signes généraux initiaux, de l'atteinte du système nerveux central, de l'atteinte rénale et la rareté de la positivité des ANCA.

Enfin, pour nos patients avec une micropolyangéite, la gravité du pronostic rénal, la faible fréquence de l'atteinte du système nerveux périphérique, et la fréquence de l'hémorragie intra-alvéolaire sont leurs caractéristiques par rapport aux patients Caucasiens du GFEV.

Il existe naturellement des limites dont la principale est la taille de nos cohortes qui sont petites, la possible non reconnaissance de ces pathologies car les praticiens entraînés à leur recherche sont peu nombreux. Ceci peut emmener l'apparition de biais, liés à la reconnaissance de quelques signes alors que d'autres n'amènent pas au diagnostic.

Au total, seule la micropolyangéite semble plus grave dans notre population, les patients étant volontiers retrouvés en réanimation, alors que les trois autres vascularites montrent des formes volontiers moins sévères que chez les Caucasiens. On notera aussi un âge de début plus jeune pour les quatre maladies. Enfin, nous constatons un taux élevé d'infections venant grever la morbidité de ces maladies qui nécessitent de prendre des mesures pour limiter à l'avenir ces problèmes, comme la vaccination (sauf Granulomatose éosinophile avec polyangéite), l'utilisation de protocoles avec de moindres doses de corticoïdes comme RAVE.

III.3.11 Atteintes ORL des myopathies inflammatoires.

Nous avons retrouvé par notre fichier du centre de compétences maladies auto-immunes systémiques rares un total de 21 patients avec une myopathie inflammatoire et une plainte ORL concomitante. Il s'agit d'une atteinte que nous recherchons systématiquement car elle conditionne le pronostic par ses complications graves. Le diagramme de flux des patients inclus dans l'étude est sur la figure 54.

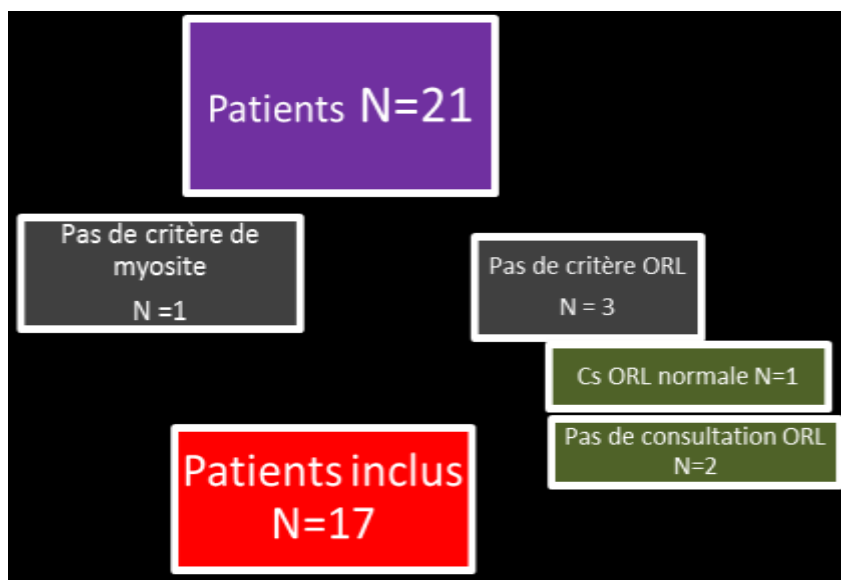


Figure 54 : diagramme de flux de l'étude

Treize femmes et 4 hommes ont au final été inclus car présentant à la fois les critères ORL et avaient au moins une connectivité. L'âge moyen au diagnostic de la maladie auto-immune était de 44.7 ans (18-78). Le délai moyen entre le début de la myosite et l'atteinte ORL était de 8.1 mois. Douze patients étaient originaires de la Martinique, 3 de Guadeloupe, 1 chacun de Saint Martin et de Guyane Française. L'âge moyen au diagnostic de la myosite était de 44.7 ans (extrêmes : 16-78). Le délai moyen entre le début de la myosite et l'apparition de l'atteinte ORL était de 8,1 mois, avec 12 patients développant des atteintes

concomitantes (figure 55). Les manifestations ORL étaient : dysphagie (n=9), voix modifiée (n=6), fausses routes (n=5), vomissements (n=2), hypersialorrhée (n=1). La durée moyenne de suivi était de 4.2 années.

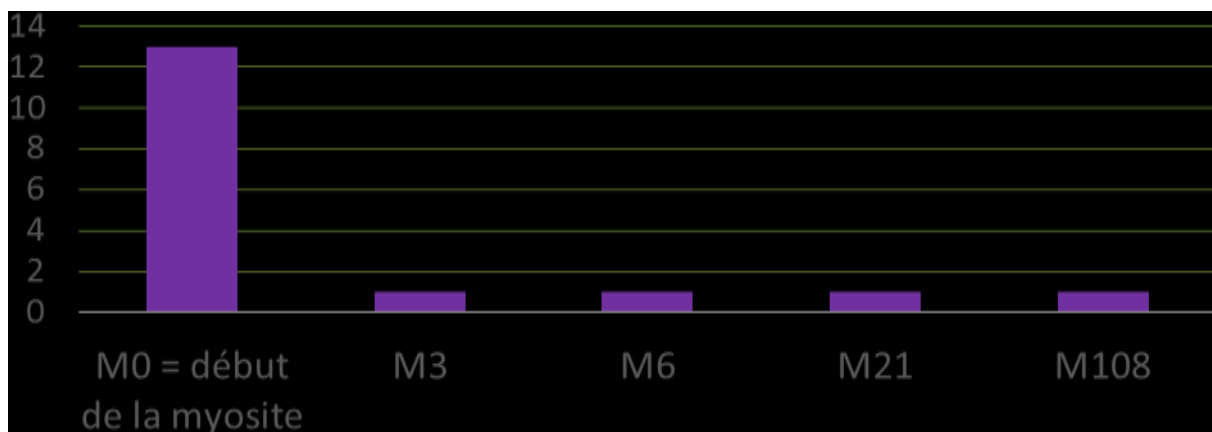


Figure 55 : Délai entre le début de la myosite et l'atteinte ORL chez 17 patients Afro-Caribéens. *M(chiffre)* : mois (nombre de mois après le début de la myosite).

Les maladies responsables de ces atteintes musculaires ORL sont décrites dans la figure 56.

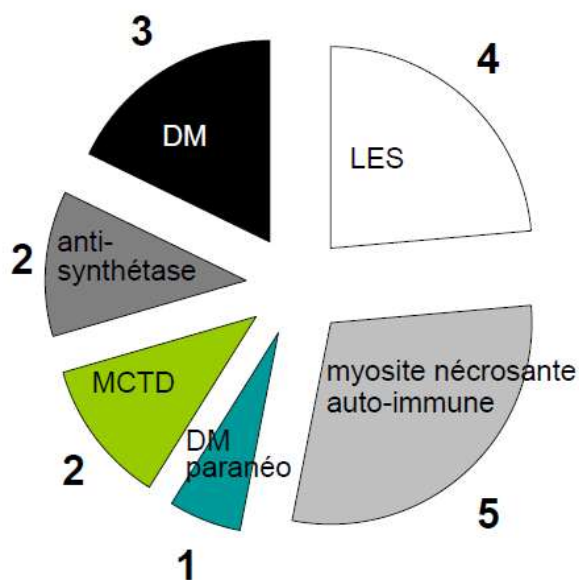


Figure 56 : répartition des différentes maladies retrouvées chez les 17 patients porteurs d'une atteinte ORL et d'une myosite inflammatoire. *LES* : *lupus systémique*, *DM* : *dermatomyosite*, *paranéoplasique*, *MCTD* : *connectivite mixte*. L'étiquette donne le nombre absolu.

La répartition de ces maladies révèle plusieurs surprises :

- l'absence de myosites à inclusion pourtant décrites comme les premières pourvoyeuses d'atteinte ORL dans la littérature.
- La grande fréquence des myopathies auto-immunes nécrosantes, principalement liées à un anticorps anti-SRP, mais aussi chez un patient non-anti-SRP, non anti-HMGCoARéductase.
- La présence du lupus systémique, dont on sait qu'il présente des atteintes musculaires, indistinguables cliniquement et histologiquement d'une autre myopathie auto-immune. Seuls la présence de lésions cutanées typiques des myosites comme la présence d'auto-anticorps spécifiques pourraient permettre de parler de syndrome de chevauchement ou connectivité mixte. Les autoanticorps spécifiques des myosites retrouvés chez nos 17 patients étaient : SRP, n=4 ; PmScl, n=2 ; Jo1, n=1 ; PL12, n=1.

Les complications et le fait que près de la moitié des patients passent au cours du premier épisode en réanimation ou en unité de soins intensifs, qu'un tiers aient une myocardite, une pneumopathie bactérienne attestent de la gravité de cette atteinte musculaire particulière (figure 57). Il est à déplorer un décès, mais lié à une hypertension artérielle pulmonaire majeure.

La récupération orotrachéale se fait parfois très rapidement, à tel point que plusieurs patients exclus l'ont été du fait de l'amélioration en moins de 24 heures. Les ORL nous ont fait part de leur certitude sur l'origine pharyngée de cette atteinte sans pouvoir le prouver, faute de constatation clinique. La récupération (montrée dans la figure 58) se fait en moyenne en 7.2 jours (3 jours- 1 an). Chez deux patients, elle ne sera jamais complète avec des séquelles à type de dysphonie pour une, et dysphagie pour un.

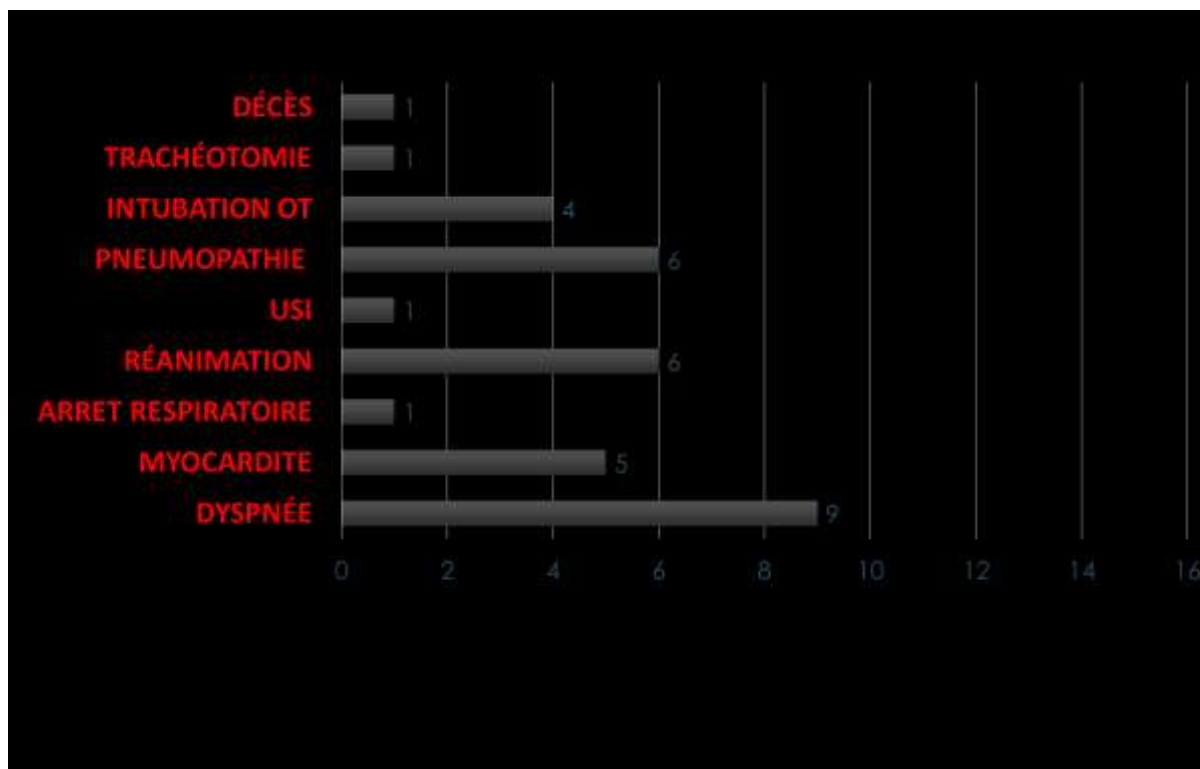


Figure 57 : complications au premier épisode retrouvées chez les 17 patients Afro-Caribéens ayant une myosite avec une atteinte ORL. *OT* : orotrachéale, *USI* : unité de soins intensifs.

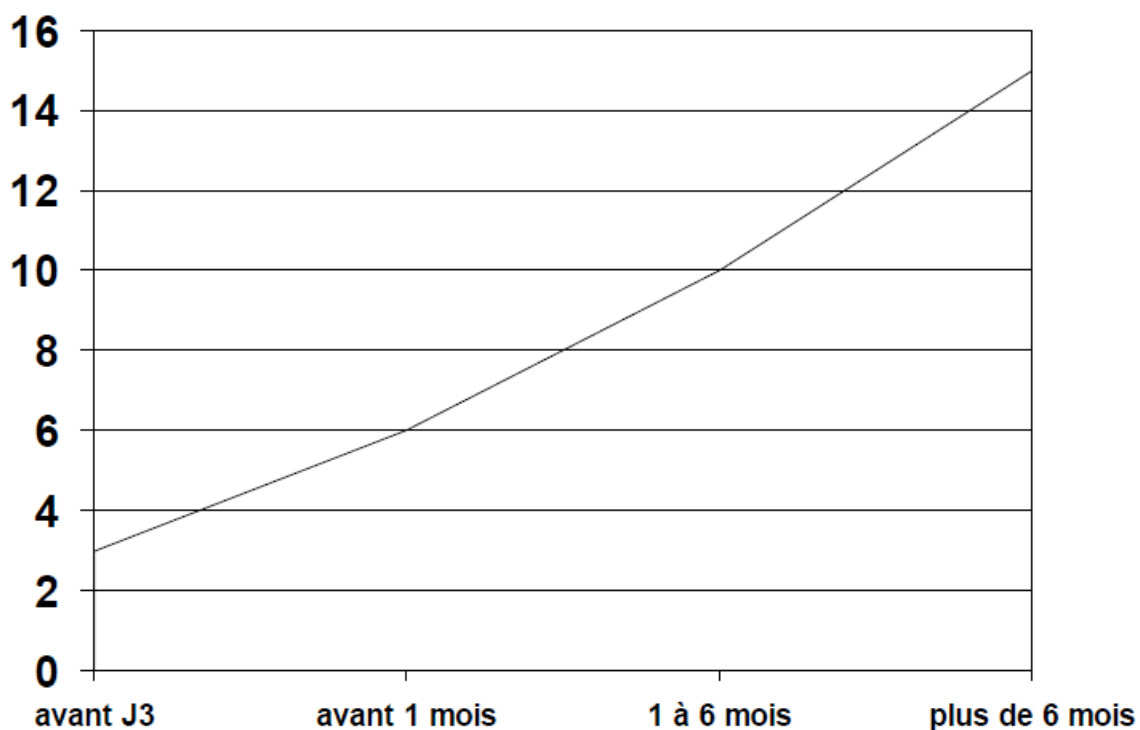


Figure 58 : délai de récupération chez 15 patients Afro-Caribéens avec une atteinte ORL de myosite. *abscisse* : nombre de patients, *ordonnée* : délai de récupération.

Les médicaments utilisés dans notre cohorte en l'absence de recommandations basées sur les preuves dans cette indication, sont décrits dans la figure 59.

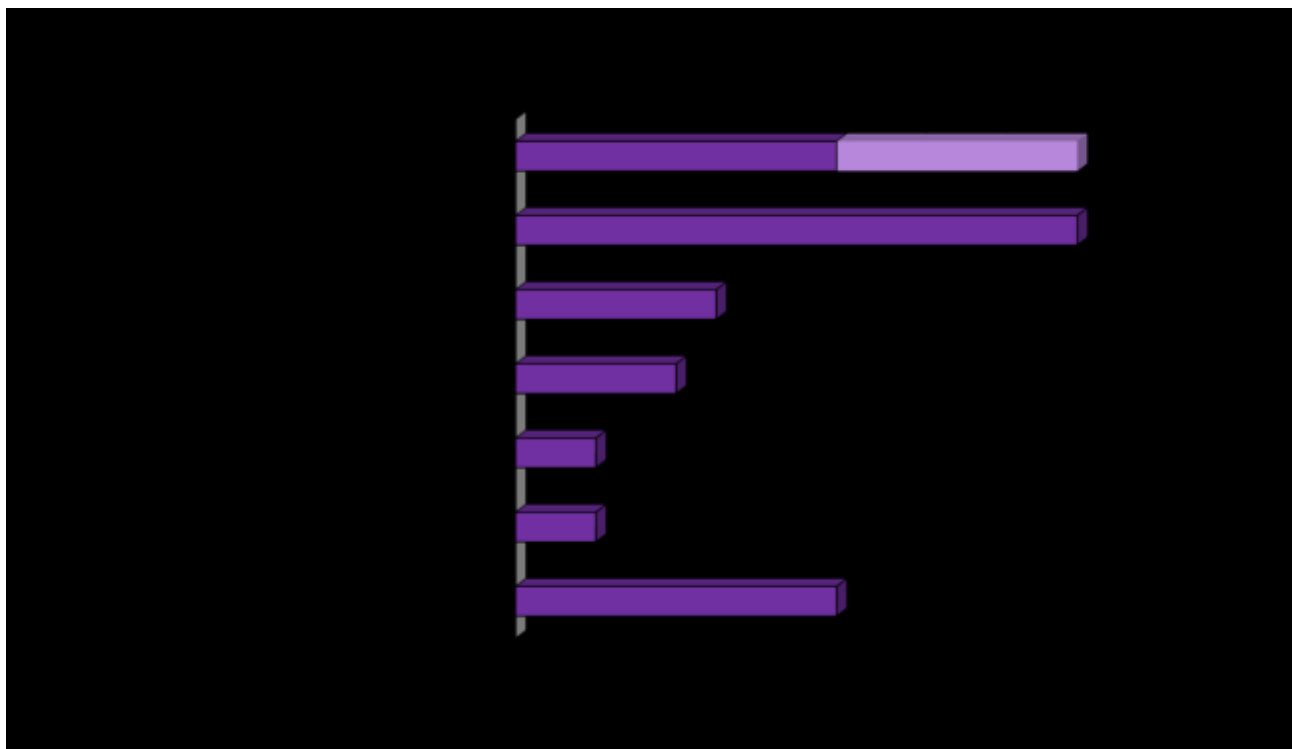


Figure 59 : médicaments utilisés chez les patients antillais ayant une myosite avec atteinte ORL.

Le rituximab a été utilisé avec efficacité chez 3 patients sur 4, un ayant réalisé une allergie sévère n'ayant pas permis l'infusion de la moitié de la première dose. Ce n'est pas un médicament d'urgence, mais permet une décroissance plus facile de la corticothérapie.

Au total, il s'agit d'une manifestation fréquente dans notre population. La principale caractéristique est la présence de cette complication dans le lupus systémique, ce qui n'est pas retrouvé dans les autres séries de la littérature. On notera aussi la fréquence des myosites à SRP, ce qui semble être une caractéristique des populations d'origine Africaine. La gravité de cette

manifestation est attesté par le recours à la réanimation dans près de la moitié des patients.

III.4 L'interaction des maladies virales prévalentes aux Antilles et en Guyane avec les maladies auto-immunes et systémiques

III.4.1 Dengue et biothérapies en Martinique

Depuis 1999, sont apparus les traitements biologiques dans un cadre de rhumatologie et médecine interne. C'est tout d'abord pour la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite que ces médicaments, d'abord anti-TNF ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Puis sont apparues d'autres cibles pour ces deux maladies. Enfin, ces médicaments ont été essayés dans de nombreuses maladies auto-immunes et systémiques hors de cette autorisation officielle. Cela a permis de montrer un rôle thérapeutique de quelques-unes de ces molécules dans plusieurs de ces maladies, comme la micropolyangéite et la granulomatose avec polyangéite, où le rituximab, un anti-CD20 a obtenu l'autorisation de mise sur le marché. La dengue est une arbovirose endémo-épidémique aux Antilles, pour laquelle la tolérance de ces nouveaux médicaments n'est abordée par aucune étude. Pourtant, tous ces médicaments ont des effets secondaires infectieux bien connus. Les seules données sont expérimentales, montrant un effet protecteur des anti-TNF chez une souche de souris très sensible à la dengue. Nous avons donc mené une surveillance épidémiologique prospective et rétrospective sur la possibilité à la fois de formes graves de Dengue, et sur la possibilité du déclenchement de poussées de ces maladies par le virus. Je suis investigateur principal, celui qui a recueilli les données, écrit l'article dans cette étude.



Case Report

Dengue fever in patients under biologics



Christophe Deligny^{a,*}, Michel de Bandt^a, Véronique Dehlinger^a, Patrick Numéric^b,
André Cabié^c, Frederic Lombard^d, Katlyne Polomat^a, Georges JeanBaptiste^a, Serge Arfi^a

^a Service de médecine interne et (rhumatologie) 3C/5D, University Hospital Pierre Zobda-Quitman, Fort de France, Martinique, French West Indies, France

^b Internal Medicine Unit 3D, University Hospital Pierre Zobda-Quitman, Fort de France, Martinique, French West Indies, France

^c Service de maladies infectieuses, University Hospital Pierre Zobda-Quitman, Fort de France, Martinique, French West Indies, France

^d Service d'hépatogastro-entérologie, University Hospital Pierre Zobda-Quitman, Fort de France, Martinique, French West Indies, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 June 2014

Received in revised form 14 August 2014

Accepted 17 August 2014

Keywords:

Biotherapy

Dengue fever

Rheumatoid arthritis

anti-TNF

Rituximab

ABSTRACT

Dengue fever (DF) is an epidemic viral mosquito-borne infection limited to tropical and subtropical countries. Biological therapies have been frequently used for the last 15 years in the treatment of inflammatory rheumatic conditions like rheumatoid arthritis. However, no data is available regarding the characteristics of this infection in patients on biological therapy. Yet, numerous patients on biotherapy have holidays in countries where DF exists. Moreover, the mosquitoes *Aedes albopictus*, vector of this viral disease, is now found in some developed countries such as southern Europe and the USA, allowing the possibility of a DF outbreak. We conducted a survey of individuals on biotherapy and described a case series of the patients experiencing DF. Our 8 patients on biotherapy (anti-TNF, $n = 6$; rituximab, $n = 2$) for a rheumatic condition did not experience severe DF.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Why is this series important?

DF is an emerging mosquito-borne viral disease with over 50 million cases yearly in the world [1]. Worldwide there are 2.5 billion people living in developing countries who are at risk of DF. Biotherapies are monoclonal drugs or soluble receptor directly targeting cytokines (TNF α for etanercept and infliximab) or cells (B lymphocyte for rituximab) widely used in rheumatic diseases in countries which are currently not exposed to DF. Nevertheless their use in emerging countries, which are exposed to DF, is growing. Moreover, DF autochthonous outbreaks are now possible in southern Europe or the USA. To date, no data is available regarding the prognosis and characteristics of DF in patients on biotherapies.

We aim to describe the DF in a population of patients treated with biotherapy for rheumatic conditions, with particular interest to the severe form of this infectious disease.

Martinique, a tropical French overseas part of the European community located in the French West Indies, experienced 116,260 suspected cases of DF among 402,000 inhabitants during 4 outbreaks (2001, 2006, 2007 and 2010) with 80,000 cases, 644

hospitalizations and 17 deaths during the 2010 outbreak. One of the authors (A.C.) participated in the institutional survey of all DF cases that was organised in Martinique by the French government for a period of 12 years, with centralization of the data collected. Guidelines were available for public and private physicians to aid detection and to advise hospitalisation of all severe cases [2].

During the 2010 outbreak, all physicians authorised to prescribe biotherapies were asked to declare all patients who were taking biotherapies, present or past who had experienced a fever compatible with a diagnosis of DF [2]. Since the first prescription in 2000 up until 2010, 293 patients were treated with biological agents for rheumatic conditions in Martinique: 176 for rheumatoid arthritis, 44 for spondylarthritis, 11 for psoriatic arthritis, 25 for spondylarthritis associated with inflammatory bowel diseases and 37 for connective tissue diseases or vasculitis. A total of 490 different biotherapies have been used for these patients including: infliximab ($n = 165$), etanercept ($n = 120$), adalimumab ($n = 81$), rituximab ($n = 56$), abatacept ($n = 40$), anakinra ($n = 17$) and tocilizumab ($n = 11$). Clinical and biological features of DF, with particular interest for warning signs, were collected according to WHO guidelines [1].

2. Cases description

From the aforementioned patients, nine were found, with a diagnosis of "confirmed" or "probable" DF as defined by the WHO [1].

* Corresponding author at: Unit of Internal Medicine and Rheumatology, University Hospital Pierre Zobda-Quitman, PO Box 632, 97261 Fort de France, Martinique, French West Indies, France. Tel.: +33 596552255; fax: +33 596758445.
E-mail addresses: christophe.deligny@chu-fortdefrance.fr, chrdeligny@wanadoo.fr (C. Deligny).

Table 1
Characteristics of 8 patients experiencing confirmed dengue fever under biologics.

Female/male (number)	4-Apr
Mean age (range)	54 years (24–73)
Underlying diseases	Rheumatoid arthritis: 3 Ankylosing spondylarthritis: 3 Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: 1 Polymyositis: 1
DF diagnosis procedure	IgM positivity: 5 PCR positivity: 5
DMARD: no. patients	Methotrexate: 4 Leflunomide: 1
Mean daily dose of prednisone (range)	9.5 mg/d (0–30)
Biologic agent	Infliximab (IFL): 4 Etanercept: 2 Rituximab (RTX): 2

Among these patients, none had haemorrhagic DF, 8 had confirmed DF and 1 had "probable DF" as defined by the WHO. The probable case was diagnosed on clinical signs in an epidemic context but with negative serology, so consequently this patient was removed from the analysis. Patient's characteristics are in Table 1.

Regarding DF, all patients had fever (low grade in two, high in six). However, none had any warning signs of DF [1]. None had a thrombocytopenia under $50,000\text{ mm}^{-3}$ (mean $107,225\text{ mm}^{-3}$; range 66000–225000) nor bleeding. One had a transient neutropenia ($<500\text{ mm}^{-3}$). Four out of 7 (57.1%) had elevated liver enzymes (none over 1000 U/L) leading to temporary DMARD withdrawal in 2 patients. Only 2/8 patients (both under RTX with a mean of 51 days after the last infusion) were hospitalized through the emergency unit with Eosinophilic granulomatosis with Polyangiitis and with a refractory inflammatory myositis associated with anti-Signal Recognition Particle antibody. All patients except two remained on biotherapies.

3. Other similar and contrasting cases in the literature

To our best knowledge, this is the first report of the occurrence of DF in patients taking biotherapies, antiCD20 or anti-TNF α .

4. Discussion

Patients on biotherapies are at increased risk of serious infections [3] either viral or bacterial, but no data has been published regarding DF. We didn't see any severe cases of DF among our 293 patients on biotherapy (anti-TNF and anti-CD20) that experienced

symptomatic DF. We believe, on account of the institutional survey, that we would not have forgotten the most severe cases, occurring in 1.6% according to the WHO. Whilst there is no human data regarding DF and individuals on biotherapy, but in a lethal mouse model infected with type 2 dengue virus [4], anti-TNF therapy reduced mortality rates by 40%. This suggests that TNF could be involved in the pathogenesis or the severity of Dengue Fever infection [5–7].

To conclude, we didn't see among our patients on TNF inhibitors and anti-CD20 severe DF and this information should be given to travellers.

Funding

None.

Competing interests

None declared.

Ethical approval

Not required.

References

- [1] Nathan MB, Dayal-Drager R, Guzman M. Epidemiology, burden of disease and transmission. In: World Health Organization (WHO). Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), editors. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. p. 3–24.
- [2] Institut National de Veille Sanitaire – CIRE Antilles Guyane. Le Point épidémiologique. Surveillance de la dengue. Bulletin bimensuel: semaines 2010-44 à 2010-45. Martinique. 2010. Available at: http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Votre_Sante/Veille_sanitaire/Les_champs_de_competences/Dengue/PEP/PEP.Martinique/pep_mq_2010/pe_den_mar_10_26.pdf [accessed 21.05.14].
- [3] Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease modifying drugs and biologics agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625–39.
- [4] Atrasheuskaya A, Petzelbauer P, Fredeking TM, Ignatyev G. Anti-TNF antibody treatment reduces mortality in experimental dengue virus infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35:33–42.
- [5] Perez AB, Sierra B, Garcia G, Aguirre E, Babel N, Alvarez M, et al. Tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- β 1, and interleukin-10 gene polymorphisms: implication in protection or susceptibility to dengue hemorrhagic fever. *Hum Immunol* 2010;71:1135–40.
- [6] Fernandez-Mestre MT, Gendzekhadze K, Rivas-Vetencourt P, Layrisse Z. TNF- α -308A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. *Tissue Antigens* 2004;64:469–72.
- [7] Houghton-Trivinho N, Salgado DM, Rodriguez JA, Bosch I, Castellanos JE. Levels of soluble ST2 in serum associated with severity of dengue due to tumour necrosis factor alpha stimulation. *J Gen Virol* 2010;91:697–706.

Dans cet article, nous décrivons pour la première fois l'incidence des épidémies de dengue successives en Martinique chez les patients sous biothérapies pour une pathologie rhumatologique ou de médecine interne. Nous ne retrouvons pas de formes graves de Dengue sous biothérapie comme cela pouvait être craint pour des médicaments touchant directement l'immunité. Les faibles effectifs rendent difficile l'analyse séparée de chaque biothérapie, mais il y a des hospitalisations chez plusieurs patients avec des tableaux assez marqués

sous anti-CD20 alors que le nombre de patients sous cette biothérapie est très faible.

III.4.3 Chikungunya et maladies auto-immunes

Nous avons recueilli l'ensemble des cas de chikungunya chez nos patients atteints de maladies auto-immunes et/ou systémiques sous biothérapies, principalement polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthrite ankylosante. En effet, il n'existe pas de données sur ces pathologies et les modifications que ce virus suspecté de déclencher des rhumatismes inflammatoires, peut emmener dans l'évolution de ces maladies. Nous n'avons constaté dans notre population aucune modification de l'évolution de ces pathologies par le chikungunya ni de gravité particulière du fait de l'utilisation de biothérapie (voir page 2, publications sous presse à Joint Bone Spine).

IV. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES GENERALES

Au travers de ces travaux, nous avons apporté des connaissances nouvelles dans la région (tableau XVIII), voire dans les populations d'origine subsaharienne où elles manquaient. Ces données sont un préalable à la continuation de travaux plus fondamentaux qui nécessitent de voir si ces maladies ont des particularités dans nos populations, ne serait-ce que pour savoir si les données de la région peuvent être extrapolées à d'autres populations et si oui, lesquelles.

Tableau XXVII : Incidence dans les régions des Guyanes et de la Caraïbe des maladies auto-immunes et/ou systémique.

	Martinique	Guyane Française	Guadeloupe	Curaçao	Barbade
Lupus systémique	<u>1990-1999</u> ^[34] : 4.7 (2.5-6.9) <u>2010</u> ^[36] : 8.23	<u>1995-1999</u> : 2.29 (0.5-4) <u>2010</u> ^[36] : 9.71	<u>2010</u> ^[36] : 7.47	<u>1980-1989</u> ^[31] : 4.6 (0.4-8.8)	<u>2000-2010</u> ^[35] : 6.75 (5.81-7.8)
Sclérodermie	<u>2000-2011</u> : 1.149	-	<u>2000-2011</u> : 1.001	-	-
Syndrome des Antisynthétases	<u>2006-2013</u> : 5.6	-	-	-	-
Maladie de Behcet	<u>1997-2011</u> : 3.8 (2.31-5.45)	-	-	-	-
Maladie de Kikuchi-Fujimoto	<u>1991-2013</u> : 2.62 (0-5.6)	-	-	-	-
GPA	<u>1995-2013</u> : 1.74	-	-	-	-
EGPA	<u>1995-2013</u> : 1.34	-	-	-	-
MPA	<u>1995-2013</u> : 1.34	-	-	-	-
PAN	<u>1995-2013</u> : 1.24	-	-	-	-
HTAP des Connectivites	<u>2001-2008</u> : 7.92 (6-9.88)	-	-	-	-

Il existe tout d'abord des **limites** dans ces études qui sont principalement liées au caractère rétrospectif de la plus part d'entre elles. Les biais de classement à l'inclusion (il manque des données pour inclure et/ou caractériser le patient), les données manquantes à l'évolution, les patients perdus de vue, et de mémoire amenant à des manque de recrutement dans la cohorte qui ne représente plus alors l'ensemble des malades dans une zone géographique définie, sont en effet les principaux écueils que l'on rencontre.

La plupart des études épidémiologiques menées dans cette thèse ayant une méthodologie assez proche (hormis celle concernant le syndrome des anti-synthétases), pour limiter autant que possible ces difficultés, nous avons :

- utilisé autant que possible le recoupement de sources en privilégiant la consultation des fichiers de façon systématique (soit par les moyens informatiques, soit manuellement si ce sont des fiches écrites) plus que la mémoire au sein des spécialités où le malade est susceptible de consulter, défini précisément dans chaque étude les critères d'inclusion,
- privilégié le calcul de l'incidence, qui évite la sélection des patients prévalents qui survivent.

Une aide est venue du fait de la géographie et de l'organisation de la santé :

- la population est captive, d'une part du fait de la géographie (soit il s'agit d'îles, soit la géographie est nettement définie par des frontières naturelles), d'autre part les moyens humains et matériels diagnostiques sont concentrés essentiellement sur quelques hôpitaux et quelques médecins,
- le système français des centres experts (compétence et référence) qui désigne une équipe responsable d'une ou plusieurs pathologies, permet aux médecins métropolitains de renvoyer les patients sur les centres locaux labellisés partis

se faire soigner en métropole. Cette labellisation a au fil du temps permis la rencontre physique des médecins métropolitains et des médecins des Antilles et de la Guyane spécialistes des mêmes pathologies. Les pathologies traitées dans cette thèse sont en Martinique prises en charge par un hospitalo-universitaire depuis plus de 20 ans, puis maintenant deux, ce qui a facilité largement aussi la concentration et donc le recueil des patients relevant de la spécialité. En Guyane Française, la réputation locale (et nationale) du service de dermatologie a aussi sûrement joué un rôle similaire pour favoriser un recueil aussi complet que possible. Il faut y rajouter que le départ sur la métropole est théoriquement soumis à évaluation préalable des centres experts ou des hospitalo-universitaires si la sécurité sociale entre en jeu dans la prise en charge financière du transfert.

Une autre solution pour estimer les cas non capturés par le maillage que nous avons mis en place, serait de pratiquer une méthode de capture-recapture. Personne ne pratiquant cette technique localement, cela n'a pas pu être envisagé depuis le début.

D'un autre côté, il existe aussi une part d'hétérogénéité entre les études présentées ici. En effet, hors protocole de recherche institutionnel, l'aide apportée par les structures de recherche clinique des hôpitaux de la Martinique est réduite à sa plus simple expression, ce qui fait que les médecins sont quasiment les seuls intervenants dans les études présentées ici. Les exceptions sont l'épidémiologie de la sclérodermie systémique en Guadeloupe et Martinique qui a bénéficié d'un biostatisticien de la DRCI de Guadeloupe qui a donc pu fournir une standardisation pour mieux comparer nos études avec celles disponibles dans la littérature. En effet, la structure des âges de la population étant très différente dans la Caraïbe et en Europe, il faut tenir

compte du fait que le nombre de maladies touchant plutôt les jeunes comme celles étudiées ici, seront naturellement par le poids de la démographie plus représentées dans nos populations Antillo-Guyanaises que dans les populations européennes. Mais, quand on regarde par exemple l'ensemble des études épidémiologiques concernant le lupus systémique, on s'aperçoit que la population de référence utilisée pour la standardisation dans la littérature n'est jamais la même d'une étude à l'autre (avec des variations géographiques et/ou temporelles). De là vient un choix résigné, mais aussi forcé, de présenter plutôt des données brutes dans cette thèse. L'aide est tout aussi limitée par les structures officielles de recherche du CHU de Martinique pour obtenir les autorisations sur un plan éthique, depuis le Conseil national de l'Informatique et des Libertés (CNIL) jusqu'aux comités régionaux de protection des personnes (CPP) qui ne se trouvent plus localement mais dans l'inter région sud ouest, ce qui complique les démarches. Pour la CNIL, l'aide est récemment venue du service de santé publique, raison pour laquelle seules les plus récentes de nos études en ont bénéficié. Pour le CPP, le caractère non interventionnel (et rétrospectif) de la large majorité des études présentées ici, ne nécessite pas d'autorisation préalable à la recherche. Toutefois, les revues internationales demandent de plus en plus fréquemment des autorisations de comité d'éthique que les CPP français se refusent généralement à donner. C'est pourquoi certaines sociétés savantes, comme la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, sous l'égide de la Haute Autorité de Santé ont créé une structure pour obtenir ces autorisations éthiques ne rentrant pas dans le cadre législatif français [85]. Nous possédons sur Fort de France un comité d'éthique hospitalier qui jusque lors se refuse à donner des avis sur le respect des règles éthiques nationales sur les études. Bien que les études publiées jusque lors dans cette thèse ont été acceptées avec une explication de la

législation nationale, nous allons donc réinterroger ce comité et son président sur l'opportunité de ce comité d'éthique de se pencher sur ce cadre.

Dans cette thèse, plusieurs études ont été présentées sous forme d'articles déjà écrits. Ceux-ci ont été proposés à des revues internationales d'impact factor tous supérieurs à 5 et refusés. L'article sur l'épidémiologie du lupus systémique en Guyane a par contre été décrit comme intéressant pour le journal par l'éditeur de Lupus, mais nécessitant des modifications demandées par les reviewers et resoumission.

Il reste de maladies qui n'ont pas été explorées de la sorte, notamment la maladie de Still qui n'a jamais bénéficié d'évaluation de son incidence. Ce sera mon premier axe de recherche dans le futur au sein du centre de compétence maladies auto-immunes rares. Le rapprochement avec la Guadeloupe sera un moyen d'avoir une cohorte plus importante de patients.

Le deuxième axe sera lié au développement de travaux plus fondamentaux comme nous avons commencé à le faire dans la suite du travail d'épidémiologie en Martinique publié il y a treize ans. Il s'agit de trouver des particularités de la maladie dans nos régions et de tenter de dérouler un fil de la physiopathologie très complexe de ces maladies. Le lupus systémique est intéressant en cela qu'il s'agit d'une maladie très hétérogène. Les anomalies physiopathologiques retrouvées jusque lors peuvent avoir un poids plus ou moins important en fonction de l'origine géographique ancestrale d'une population, mais aussi selon le lieu où elles vivent par le biais de l'environnement. Par exemple, la fréquence du polymorphisme de FCGR2B, seul récepteur inhibiteur de la réponse immunitaire liée aux complexes immuns circulants est diminuée par la présence d'un polymorphisme I232T qui rend

cette protéine de membrane moins effective et donc le contrôle de l'immunité liée aux complexes immuns circulants moins efficace. Ce polymorphisme est très fréquent dans les populations dont les ancêtres sont originaires de zones de paludisme, et rares dans les populations où les ancêtres n'y ont pas été confrontés. Ceci est lié à un avantage sélectif apporté par le moindre fonctionnement de cette partie de l'immunité lors d'épisode de paludisme. Les porteurs de ce polymorphisme ont en effet de plus grandes chances de survie face aux formes de paludisme grave. Les Européens ont une fréquence cumulée de polymorphisme à l'état hétérozygote et homozygote de 11% alors que les populations subsahariennes ont une fréquence d'environ 40% de porteurs de ce polymorphisme.

La connaissance de la présentation habituelle plutôt grave du lupus systémique en Martinique (c'est-à-dire présentant beaucoup d'atteintes graves, notamment rénales) était un préalable pour dire que nos patients sont très proches de ce qui est déjà décrit chez les patients d'origine subsaharienne vivant aux Etats Unis ou en Europe, pour commencer des études plus fondamentales sur ce récepteur, alors que le faire dans des populations où il est beaucoup moins prévalent serait beaucoup plus improbable. Nous avons commencé ce génotypage en Martinique et près de 50% des 80 premiers patients (mais aussi témoins) en sont porteurs.

Un troisième axe serait de continuer l'épidémiologie descriptive de maladies ou d'aspect particulier de ces maladies dans l'idée de continuer à explorer les relations avec l'environnement. Dans notre île, il existe des virus épidémiques qui semblent pouvoir influencer sur les manifestations de certaines des maladies que nous étudions. Par exemple, nous avons constaté des modifications dans le profil évolutif du lupus en étant confrontés en 2014 lors de l'épidémie à des

chikungunya graves retrouvés surtout chez les nouveaux nés, associant encéphalopathie, bulles cutanées, fièvre très prolongée, tableaux allant bien au delà des 15 jours voire trois semaines ce qui est inhabituel en matière de durée. La persistance du virus peut elle aussi être très prolongée chez certains de nos malades, les PCR étant encore positives près de 3 semaines après le début de la maladie. Une patiente en est décédée avec un syndrome d'activation macrophagique. Il a aussi été remarqué plusieurs poussées de lupus systémique dont certaines sévères après chikungunya. Nous avons donc mis en place une recherche systématique de sérologie chez les patientes lupiques pendant cette période pour voir quelle est la fréquence de cette pathologie virale, symptomatique ou non, la gravité de ces symptômes, le déclenchement éventuel de poussée du lupus et si les traitements ont un rôle dans ces manifestations, notamment les immunosuppresseurs. Ceci survient dans un contexte où il a été évoqué que le chikungunya puisse déclencher un rhumatisme destructeur comme la polyarthrite rhumatoïde.

Voilà les défis à venir découlant des travaux décrits dans cette thèse.

REFERENCES

1. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, Croker JA, Williams AH, Garner NE, Birmingham DJ, Hebert LA, Hicks PJ, Segal MS, Edberg JC, Brown EE, Alarcón GS, Costenbader KH, Comeau ME, Criswell LA, Harley JB, James JA, Kamen DL, Lim SS, Merrill JT, Sivils KL, Niewold TB, Patel NM, Petri M, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, Salmon JE, Tsao BP, Gibson KL, Byers JR, Vinnikova AK, Lea JP, Julian BA, Kimberly RP; Lupus Nephritis–End-Stage Renal Disease Consortium. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):390-6.
2. Hughes LB, Morrison D, Kelley JM, Padilla MA, Vaughan LK, Westfall AO, Dwivedi H, Mikuls TR, Holers VM, Parrish LA, Alarcón GS, Conn DL, Jonas BL, Callahan LF, Smith EA, Gilkeson GS, Howard G, Moreland LW, Patterson N, Reich D, Bridges SL Jr. The HLA-DRB1 shared epitope is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in African Americans through European genetic admixture. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):349-58.
3. Molokhia M, Hoggart C, Patrick AL, Shriver M, Parra E, Ye J, Silman AJ, McKeigue PM. Relation of risk of systemic lupus erythematosus to west African admixture in a Caribbean population. *Hum Genet*. 2003;112(3):310-8.
4. Alarcón GS, Bastian HM, Beasley TM, Roseman JM, Tan FK, Fessler BJ, Vilá LM, McGwin G Jr; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic cohort (LUMINA) XXXII: contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus*. 2006;15(1):26-31.
5. Clatworthy M, Willcocks L, Urban B et al : Sytemic lupus erythematosus-associated defects in the inhibitory receptor FcγRIIb reduce susceptibility to malaria. *PNAS*, 2007, 104, 17, 7169-7174.
6. Willcocks L, Carr E, Niederer H, et al. : A defuncting polymorphism in FCGR2B is associated with protection against malaria but susceptibility to systemic lupus erythematosus. *PNAS*, 2010, 107, 7881-7885.
7. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, Fraser PA, Karlson EW. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3648-54.
8. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83(7):763-9.

9. Bernatsky S, Fournier M, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Smargiassi A. Associations between ambient fine particulate levels and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Environ Health Perspect.* 2011;119(1):45-9.
10. Hausteiner UF, Andereggs U. Silica-induced scleroderma - clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 1998;25:1918-1926.
11. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1217–1222.
12. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DH, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:430-433.
13. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, Babini A, Moreno A, D'Cruz D, Khamashta MA. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):311-8.
14. Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis. *Lupus*. 2008;17(3):163-5.
15. Duffy K, Duffy C, Gladman D (1991) Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Rheumatol* 18(8):1180–1184.
16. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 ;16(3):408.
17. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y. Modifying Effect of N-Acetyltransferase 2 Genotype on the Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Consumption of Alcohol and Caffeine-Rich Beverages. *Arthritis Care & Research* 2014;66: 1048–1056.
18. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):411-22.
19. Perdígones N, Vigo AG, Lamas JR, Martínez A, Balsa A, Pascual-Salcedo D, de la Concha EG, Fernández-Gutiérrez B, Urcelay E. Evidence of epistasis

between TNFRSF14 and TNFRSF6B polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):705-10.

20. Dang J, Shan S, Li J, Zhao H, Xin Q, Liu Y, Bian X, Liu Q. Gene-gene interactions of IRF5, STAT4, IKZF1 and ETS1 in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens.* 2014;83(6):401-8.

21. Gourh P, Agarwal SK, Divecha D, Assassi S, Paz G, Arora-Singh RK, Reveille JD, Shete S, Mayes MD, Arnett FC, Tan FK. Polymorphisms in TBX21 and STAT4 increase the risk of systemic sclerosis: evidence of possible gene-gene interaction and alterations in Th1/Th2 cytokines. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3794-806.

22. Monplaisir N, Valette I, Lepage V, Dijon V, Lavocat E, Ribal C, Raffoux C. Study of HLA antigens of the Martinican population. *Tissue Antigens.* 1985;26(1):1-11.

23. Levinson D. The Americas: French dependencies. In: Levinson D, editor. *Ethnic groups worldwide: a ready reference group handbook.* Phoenix (AZ): Oryx Press; 1998. p. 350.

24. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A277-87.

25. Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Théodose C, Garsaud AM, Numéric P, et al. Lupus systémique en Martinique: enquête épidémiologique. *Rev Med Interne* 2002;23:21-9.

26. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int.* 1997;51(4):1188-95.

27. Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2986-94.

28. Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):249-53.

29. Deligny C, Clyti E, Sainte-Marie D, Couppie P, Huong du LT, Piette JC, Arfi S, Pradinaud R. Incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus in French Guiana: a retrospective population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):279-82.

30. Wilson WA, Hughes GR. Rheumatic disease in Jamaica. *Ann Rheum Dis.* 1979;38(4):320-5.
31. Nossent JC.. Systemic lupus erythematosus on the Caribbean island of Curacao: an epidemiological investigation. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(11):1197-201
32. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus.* 1995;4(3):176-8.
33. Bae SC, Fraser P, Liang MH. The epidemiology of systemic lupus erythematosus in populations of African ancestry: a critical review of the "prevalence gradient hypothesis". *Arthritis Rheum.* 1998;41(12):2091-9.
34. Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Théodose C, Garsaud AM, Numéric P, Ranlin A, Jean-Baptiste G, Arfi S. Systemic lupus erythematosus in Martinique: an epidemiologic study. *Rev Med Interne.* 2002;23(1):21-9.
35. Flower C, Hennis AJ, Hambleton IR, Nicholson GD, Liang MH. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(8):1151-8.
36. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1082-9.
37. Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, Meyer O, Rapp C, Deligny C, Godeau B, Aslangul E, Lambotte O, Papo T, Pouchot J, Hamidou M, Bachmeyer C, Hachulla E, Carmoi T, Dhote R, Gerin M, Mekinian A, Stirnemann J, Charlotte F, Farge D, Molina T, Fain O. Kikuchi-fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):372-82.
38. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(10):675-680.
39. Molokhia M, McKeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic lupus erythematosus in migrants from west Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet.* 2001;5;357(9266):1414-5.
40. Lannuzel A, Lamaury I, Charpentier D, Caparros-Lefebvre D. Neurological manifestations of Behçet's disease in a Caribbean population: clinical and imaging findings. *J Neurol.* 2002;249(4):410-8.

41. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;27;9:42.
42. Poon W, Verity DH, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR. Behçet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(7):876-8.
43. Flower C. Diagnosis of Behçet's disease in a non-endemic region: the utility of the urate skin test. *West Indian Med J.* 2008;57(2):157-60.
44. Farpour F, Abrudescu A. A case of granulomatosis with polyangiitis causing hydronephrosis and hydronephrosis. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:713957.
45. Venkatesh S, Grell GA, Williams W, Barrow KO, Shah DJ, Char G, Samuels E. Polyarteritis nodosa in Jamaicans. *West Indian Med J.* 1988;37(1):43-8.
46. Flower C, Nwankwo C. Systemic sclerosis in an Afro-Caribbean population: a review of demographic and clinical features. *West Indian Med J.* 2008;57(2):118-21.
47. Ríos G, Mayor AM. Clinical and sociodemographic features of Puerto Ricans with systemic sclerosis. *Ethn Dis.* 2010;20(1 Suppl 1):S1-185-9.
48. Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM. Anti-fibrillar antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(10):1157-62.
49. Almeida Mdo S, Bértolo MB, Da Silva BB, De Deus Filho A, Almeida MM, Veras FF, Mendes LC. Epidemiological study of patients with connective tissue diseases in Brazil. *Trop Doct.* 2005;35(4):206-9.
50. Billy-Brissac R, Blanchet-Deverly A, Etienne-Julan M, Foucan L. Pulmonary hypertension in an adult sickle cell population in Guadeloupe. *Int J Cardiol.* 2009;135(1):122-3.
51. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, Habibi A, Bennani S, Savale L, Adnot S, Maitre B, Yaïci A, Hajji L, O'Callaghan DS, Clerson P, Girot R, Galacteros F, Simonneau G. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011;365(1):44-53.
52. Jacyk WK, Damisah M. Discoid lupus erythematosus in the Nigerians. *Br J Dermatol.* 1979;100(2):131-5.

53. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol.* 1979;115(12):1409-15.
54. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1424-30.
55. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, Oddis CV. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):227-32.
56. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, Goldstein R, Warner NB, Reveille JD. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1507-18.
57. Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):58-61.
58. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
59. Diebold J. Lymphadénite histiocytaire nécrosante sans réaction granulocytaire de Kikuchi-Fujimoto. *Rev Médecine Interne.* 1996;17(10):807-09.
60. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, Daniels T, Fox P, Fox R, Kassan S, Pillemer S, Talal N, Weisman M. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-558.
61. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
62. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol.* 1991;18(1):29-33.

63. Ficat P, Arlet J, Vidal R, Ricci A, Fournial JC. Therapeutic results of drill biopsy in primary osteonecrosis of the femoral head (100 cases). *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1971;38(4):269-76.
64. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-50.
65. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-95.
66. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121-31.
67. Price PE. Education, psychology and 'compliance'. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24 Suppl 1:S101-5.
68. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101-7.
69. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, Leavitt RY, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1088-93.
70. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 ;37(2):187-92.
71. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
72. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.

73. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.

74. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop : Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-45.

75. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguer R, Pallarés L; GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008 Jul;87(4):210-9.

76. - McMahan BJ, Heyward WL, Templin DW, Clement D, Lanier AP. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology.* 1989 Jan;9(1):97-101.

77. Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology* 2006;45:624-628.

78. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-19.

79. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int.*1997;51(4):1188-95.

80. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN.*2009;20(5):1103-12.

81. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology.* 2010;49(1):128-40.

82. Fragoso-Loyo HE, Dooley MA, on behalf of ACCESS Trial Group. The Immune Tolerance Network, NIAID on behalf of ACCESS Trial Group. OP0045 Efficacy of the Euro-Lupus Nephritis Regimen Combined with Abatacept VS Placebo in A North American Lupus Nephritis Population. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):77–78.
83. Rashidi A, Roullet M, Chen I. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis in an African-American man. *Eur J Haematol*. 2011;87(6):556.
84. Morgan, C., et al., Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*, 2003. 62(2): p. 146-50.
85. Haute autorité de Santé. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122476/fr/comite-dethique-de-la-recherche-clinique-sfctcv. accès le 12/05/2015.

Annexes

Annexe 1

Incidence of Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus in French Guiana: A Retrospective Population-Based Study

CHRISTOPHE DELIGNY,¹ EMMANUEL CLYTI,² DOMINIQUE SAINTE-MARIE,² PIERRE COUPPIE,² DU LÊ THI HUONG,³ JEAN CHARLES PIETTE,³ SERGE ARFI,¹ AND ROGER PRADINAUD²

Objective. To retrospectively study the incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) in French Guiana (FG), South America, during the period 1995–1999.

Methods. Private and public physicians specializing in dermatology, rheumatology, and internal medicine were asked during the year 2000 about lupus cases. We reviewed hospitals' files in data-processing departments.

Results. Twenty new cases of CCLE, mostly discoid form, were identified during this 5-year period in this population of predominantly African descent. The average annual incidence of the disease was 2.59 per 100,000 inhabitants (95% confidence interval 1.5–4). However, our methodology could introduce underestimation of the incidence of the disease.

Conclusion. The average annual incidence of CCLE in FG appears to be low in this retrospective study, but is very similar to the only previously published data in the US.

Introduction

Lupus erythematosus is a rare autoimmune disease. In the Guillian classification, its specific dermatologic manifestations are classified into 3 different specific categories: acute cutaneous lupus erythematosus, subcutaneous lupus erythematosus (SCLE), and chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE). CCLE is frequent in systemic lupus erythematosus (SLE), but may also develop as an isolated disease. Discoid lupus erythematosus (DLE) itself is divided into classic, mucosal, hypertrophic/verrucous, and lichenoid DLE, and lupus tumidus, chilblain lupus, and lupus panniculitis are considered to be subtypes of CCLE

(1). There are little epidemiologic data available about CCLE; only one population-based study is available, in Rochester, Minnesota, which found a mean annual incidence of 4.3 per 100,000 for all forms of nonsystemic lupus in the population of Olmsted County between 1965 and 2005 (2). French Guiana (FG) is an equatorial territory in South America with 157,000 inhabitants, where health care is free and easily accessible. We conducted an epidemiologic investigation to determine the incidence of CCLE in the population of FG, which is mostly of African descent.

Patients and Methods

FG is a French Overseas Department of 91,000 km², part of the European Community, and located in the northern part of South America, in the Amazonian basin between the state of Amapa in Brazil and Suriname. The climate is tropical, hot and humid, with no wet season. The population of 157,000 inhabitants (49.6% women, 50.4% men) in 1999 is predominantly of African descent coming from the slave trade (Creole and Maroons are estimated to be 90% of the inhabitants of FG), with a minority of other ethnic groups: French whites, Native Amerindians, and Asians (3). This is a very young population (75% age <40 years) (4). The annual population growth rate was 3.6% between 1990 and 1999 mainly due to the positive imbalance between birth rates and death rates (75%), with an additional part from migration (25%) (5).

We used multiple sources to try to detect all cases of lupus: 1) all dermatologists, in both public and private

¹Christophe Deligny, MD, Serge Arfi, MD: Centre Régional de Compétences "Maladies Autoimmunes Rares," Centre Hospitalier la Meynard, Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France, BP 632, 97261 Fort de France Cedex, France; ²Emmanuel Clyti, MD, Dominique Sainte-Marie, MD, Pierre Couppe, MD, Roger Pradinaud, MD: Institut Guyanais de Dermatologie Tropicale and Centre Hospitalier André Rosemon, BP 6006, 97306 Cayenne Cedex, France; ³Du Lê Thi Huong, MD, PhD, Jean Charles Piette, MD: Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière et Faculté de Médecine Paris 6, Centre National de Référence "Lupus," 75651 Paris Cedex 13, France.

Address correspondence to Christophe Deligny, MD, Service de Médecine Interne et Rhumatologie 5D, Centre Hospitalier la Meynard, Centre Hospitalier Universitaire de Fort de France, BP 632, 97261 Fort de France Cedex, France. E-mail: christophe.deligny@chu-fortdefrance.fr.

Submitted for publication November 6, 2008; accepted in revised form September 3, 2009.

practice ($n = 7$), 2) all rheumatology or internal medicine practitioners, in both public and private practice ($n = 7$), and 3) the 2 main hospitals' data-processing departments. Public practitioners could have 2 different types of files. The first type, shared by private physicians, concerns only outpatients. It could have different forms (electronic and paper, which concern all outpatients seen by physicians and could be specific prospective files for several diseases). These files were screened one by one if they were not electronic or prospective. The other type is electronic files shared by all inpatients, and these were screened by the 2 main hospitals' data-processing departments, which performed electronic research using International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (codes 710.0 and 695.4), and International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (codes L93, M32) classification. This codification is necessarily attached to all hospitalizations in the French system of health care. Patients were not contacted for the study.

We sought the following information in the medical files: type of lesion and localization (limited if involving the face and the neck, and disseminated if both above and below the neck); date of first lesion or, when unavailable, date of first consultation; results of any cutaneous biopsy (standard and immunofluorescence tests); and American College of Rheumatology (ACR) 1982 criteria for SLE (6). Only cases of CCLE beginning between 1995 and 1999 were included. Disease onset was recorded as the year of the first lesion or, when unavailable, of the first consultation. Diagnosis was considered definite if consistent skin biopsy was available and probable if there was no biopsy. Patients with SLE were defined as those who at diagnosis fulfilled 4 or more 1982 ACR criteria for SLE at the onset of their disease, and patients for whom skin biopsy was not consistent with the diagnosis were excluded: CCLE cases included were scored as "pure CCLE" and all other cases were recorded as SLE. The reference population was the 1999 Guyanese national census population (4). In the French constitution, gathering data on ethnicity and race is not allowed.

Incident cases between January 1, 1995 and December 31, 1999 were used to assess the crude average annual incidence (AAI), calculated per 100,000 inhabitants. We estimated 95% confidence intervals (95% CIs) with the normal approximation of the Poisson distribution. Age values are expressed as the mean \pm SD. Statistical analysis was performed using Stata, version 8.0 (StataCorp, College Station, TX) for Macintosh. The Medical Committee of Cayenne Hospital approved the study. However, according to French law, retrospective studies do not require ethics committee acceptance.

Results

All of the physicians agreed to participate in the study. We identified 120 patients considered as having lupus; 69 of these were diagnosed as having SLE and 51 were diagnosed as having pure cutaneous lupus (Figure 1). Of the 51 patients identified as having pure cutaneous lupus, 2 could be initially considered as having SLE. There were 3 patients with SCLE, 1 with neonatal lupus erythematosus,

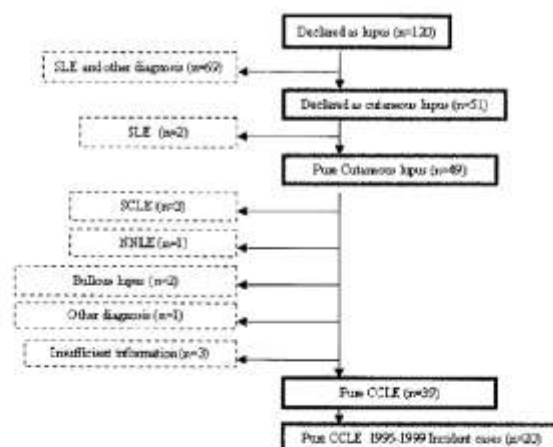


Figure 1. Schematic representation of patient selection. SLE = systemic lupus erythematosus; SCLE = subcutaneous lupus erythematosus; NNLE = neonatal lupus erythematosus; CCLE = chronic cutaneous lupus erythematosus.

and 2 with bullous lupus. One declared case was not lupus, and there was insufficient information concerning 3 cases to confirm diagnosis. Thirty-nine patients (32.5%) had initially pure CCLE. Four (10.25%) of these 39 patients initially included as pure CCLE subsequently developed SLE, according to the 1982 ACR SLE criteria. Of the 39 initially pure CCLE patients, disease onset was between 1995 and 1999 for only 20 patients ($n = 18$ women, $n = 2$ men). Their characteristics are described in Table 1. All of the included patients come from dermatology outpatient clinics of public practice ($n = 13$ exclusively from Cayenne Hospital, files screened one by one) and private practice ($n = 7$ files of 2 physicians also screened one by one; because the last dermatologist of private practice declared just 1 SLE patient and was certain to have seen no pure cutaneous lupus, we did not consult his files). No patient was discovered by more than one source. Fifteen were definite cases ($n = 14$ women, $n = 1$ man) and 5 were probable pure CCLE cases (12.5% and 4.1%, respectively, of the 120 patients declared as having lupus). Eighteen patients had DLE, 1 had lupus tumidus, and 1 had lupus profundus (90%, 5%, and 5%, respectively, of definite and probable cases combined). All of the cases of discoid lupus were the classic form; we found no hypertrophic/verrucous, lichenoid, or mucosal forms. The woman to man ratio was 9:1. The mean \pm SD age at diagnosis was 32 ± 14.6 years (range 8–74 years). The AAI for CCLE was 2.59 per 100,000 inhabitants (95% CI 1.5–4) from January 1, 1995 to December 31, 1999, consisting of 1.95 per 100,000 inhabitants for definite cases (95% CI 1.1–3.2) and 0.64 per 100,000 inhabitants for probable cases (95% CI 0.2–1.5). For women, the AAI was 4.72 per 100,000 inhabitants (95% CI 2.8–7.5), including 3.4 per 100,000 inhabitants (95% CI 1.8–5.8) for definite cases and 1.3 per 100,000 inhabitants (95% CI 0.4–3.1) for probable cases. For men, the AAI for definite cases was 0.5 per 100,000 inhabitants (95% CI 0.06–1.9).

Table 1. Characteristics of the 20 French Guyanese patients with chronic cutaneous lupus erythematosus onset between 1995 and 1999*

Patient	Age at diagnosis, years	Sex	Year of onset	Type of lesion	Localization of lesions	ANAs	Skin biopsy	Lupus band test	1982 ACR SLE criteria (6) at diagnosis	Status of case
1	38	F	1995	Discoid (classic)	Disseminated	+	+	ND	2, 11	Definite
2	40	M	1995	Discoid (classic)	Localized	ND	No	ND	2	Probable
3	17	F	1996	Discoid (classic)	Localized	ND	+	ND	2, 3, 4	Definite
4	23	F	1996	Panniculitis	Disseminated	+	+	ND	5, 11	Definite
5	39	F	1996	Discoid (classic)	Disseminated	-	+	+	2, 9	Definite
6	20	M	1996	Discoid (classic)	Localized	-	+	ND	2, 9	Definite
7	33	F	1996	Discoid (classic)	Localized	ND	+	ND	2	Definite
8	43	F	1996	Discoid (classic)	Localized	ND	+	ND	2	Definite
9	8	F	1997	Discoid (classic)	Localized	+	+	ND	2, 9, 11	Definite
10	22	F	1997	Tumidus	Disseminated	+	No	ND	3, 9, 11	Probable
11	19	F	1997	Discoid (classic)	Localized	+	+	ND	2, 9, 11	Definite
12	22	F	1997	Discoid (classic)	Localized	-	+	-	2	Definite
13	41	F	1997	Discoid (classic)	Localized	ND	+	ND	2	Definite
14	74	F	1998	Discoid (classic)	Localized	+	+	ND	2, 11	Definite
15	42	F	1999	Discoid (classic)	Localized	-	+	ND	2	Definite
16	11	F	1999	Discoid (classic)	Localized	-	+	ND	2	Definite
17	33	F	1999	Discoid (classic)	Localized	-	+	ND	2	Definite
18	45	F	1999	Discoid (classic)	Localized	ND	No	ND	2	Probable
19	40	F	1999	Discoid (classic)	Localized	+	No	ND	2, 11	Probable
20	31	F	1999	Discoid (classic)	Localized	-	No	ND	2, 9	Probable

* ANAs = antinuclear antibodies; ACR = American College of Rheumatology; SLE = systemic lupus erythematosus; ND = not determined.

Discussion

Here we report epidemiologic data concerning CCLE in FG. Published series are mostly hospital based; furthermore, many studies predate the description of SCLE. Only one study has described the relative proportions of the different components of CCLE in the population (2). The widely accepted and classic Gilliam classification for lupus erythematosus has been used in our study, because the Dusseldorf classification was not validated in 2000; the latter excludes lupus erythematosus tumidus from the CCLE entity (7,8). In our survey, classic DLE was the sole variant identified. Other forms of CCLE are rare in our African descent population: lupus profundus and lupus tumidus were much less frequent than DLE, each comprising only 5% of the probable and definite incident cases between 1995 and 1999. This is consistent with the scarcity of the literature concerning these two lupus lesions compared with that addressing DLE. We did not find any cases of chilblain lupus, probably because of the hot tropical climate. The mean age at onset of pure CCLE in our study was in accordance with the literature, which describes that lesions usually start between the ages of 20 and 40 years (1,9,10). The 9:1 sex ratio observed is intriguing; Drosaro et al did not find such differences in Rochester; they report data of approximately 3:2 and 3:1, which are close to previous studies (1,2,10), although Jacyk and Damisah found a woman to man ratio of 5:1 among Nigerian patients (11). However, considering all of the patients with pure CCLE in FG (definite, probable, and whatever the date; $n = 39$), the sex ratio was 3.5:1. Therefore, the extreme sex ratio among our patients seems to result from a short-term scarcity of incident male patients during the period 1995–1999. Five percent to 12% of cases described

in published DLE cohorts subsequently became SLE, which is consistent with our observation in a population-based study (1,2). Frequent loss to followup in our CCLE population makes it difficult to interpret this observation, despite the probable better detection of SLE according to systemic symptoms. The prevalence of antinuclear antibodies (ANAs) among tested cases was in accordance with the data reported by Callen and by Prystowsky and Gilliam (10,12). However, the absence of standardized technical procedures used by laboratories for ANA testing and the limited number of patients weaken any conclusions.

With some reservations due to methodologic issues, our study shows that the AAI of CCLE seems low in FG; however, we can compare our study with only one epidemiologic study in the predominantly white population of Rochester, Minnesota (2). In this study, we have to compare with CCLE and lupus panniculitis, whose mean annual incidences between 1965 and 2005 were 3.56 (95% CI 2.94–4.18) and 0.07 (95% CI 0.00–0.16), respectively. Our results in FG seem slightly lower but not so different. This was a physician-based study; some cases could be excluded on the pathology results despite the clinical suspicion of the dermatologist, as in our study. Moreover, cases diagnosed as CCLE before 1979 could be SCLE. This could result in an overestimation of CCLE. However, our low rate was not a surprise because it has already been reported in African American populations compared with whites (1). However, Hochberg et al reported data suggesting a higher prevalence of discoid lesions in African American patients with SLE compared with whites (13). Moreover, Callen observed more African American DLE patients in his cohort despite an African American to white ratio as low as 1:6 (10). Currently, the literature does not contain suffi-

cient or appropriate data to allow comparison of epidemiologic rates between races.

Our study has several limitations in the ascertainment of cases. The lupus band test was not used because this pathology procedure is difficult to obtain locally. Moreover, skin biopsy, particularly involving the face, is frequently refused by patients. The apparently benign character of most CCLE lesions, particularly for people living deep in the forest, probably contributes to an underestimation, especially for men. The retrospective methodology did not allow the recovery of all of the information on every patient or disease such as a detailed description of the clinical skin manifestations leading to diagnosis, the presence of ANAs, or precise histopathology results sometimes only described as compatible. In our study, this limited the possibility to ascertain the diagnosis by criteria, leading to suggest possible and proved categories, excluding patients with negative histopathology despite clinical suspicion.

There are also several limitations in the capture of all cases. The method of case capture could introduce some memory bias and then, an underestimation of the disease. We did not contact general practitioners; indeed, lupus, systemic as pure cutaneous form, is a rare disease exclusively diagnosed by specialists and rarely followed only by primary care physicians. Therefore, in local health organizations like in metropolitan France, it is unlikely that lupus could avoid at least one specialized assessment, whether in public or private practice; thus, we assumed that looking to general practitioner files was of very limited additional value. Additionally, the population is captive, with only 7 dermatologists available with 1) no road to travel to the neighboring countries (Amapa state, Brazil, and Suriname), 2) the barrier of Amazonian forest covering 90% of the area of French Guiana, and 3) the cost limitation of the travel to the French West Indies or metropolitan France. However, the national health insurance (Sécurité sociale) that centralizes all health care could support medical transfer if requested by the local reference specialist (Cayenne Hospital).

It is noteworthy that in the cooperation between physicians of different specialties, mixing private and public practitioners was an important factor contributing to complete the best retrieval of all cases of lupus as possible in the local conditions, including the more benign form usually underrepresented in the other studies dedicated to lupus. Finally, the small number of patients ($n = 20$) likely introduces another limitation factor in the clinical description and epidemiologic data.

In conclusion, this is the second study on CCLE epidemiology. The AAI seems to be low in our population of African descent, but our data seem concordant with those reported in the white population of Olmsted County, Minnesota.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank all of the physicians of FG for their help.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be submitted for publication. Dr. Deligny had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study conception and design. Deligny, Clyti, Sainte-Marie, Couppe, Arfi, Pradinaud.

Acquisition of data. Deligny, Clyti, Sainte-Marie, Couppe, Pradinaud.

Analysis and interpretation of data. Deligny, Clyti, Sainte-Marie, Couppe, Lê Thi Huong, Piette, Arfi, Pradinaud.

REFERENCES

1. Sontheimer RD, McCauliffe DP. Lupus-specific skin disease (Cutaneous lupus). In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 576–620.
2. Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965–2005. *Arch Dermatol* 2009;145:249–53.
3. Levinson D. The Americas: French dependencies. In: Levinson D, editor. *Ethnic groups worldwide: a ready reference group handbook*. Phoenix (AZ): Oryx Press; 1998. p. 350.
4. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Recensement de la population de mars 1999. URL: <http://www.insee.fr>.
5. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Les projections de population aux Antilles-Guyane à l'horizon 2030. URL: <http://www.insee.fr>.
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
7. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus. Report of 40 cases. *Arch Dermatol* 2000;136:1033–41.
8. Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, Lehmann P, Megahed M. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:901–8.
9. O'Loughlin S, Schroeter AL, Jordan RE. A study of lupus erythematosus with particular reference to generalized discoid lupus. *Br J Dermatol* 1978;99:1–11.
10. Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol* 1982;118:412–6.
11. Jacyk WK, Damisah M. Discoid lupus erythematosus in the Nigerians. *Arch Dermatol* 1979;100:131–5.
12. Prystowsky SD, Gilliam JN. Discoid lupus erythematosus as part of a larger disease spectrum: correlation of clinical features with laboratory findings in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1975;111:1448–52.
13. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:285–95.

Kikuchi-Fujimoto Disease

Retrospective Study of 91 Cases and Review of the Literature

Guillaume Dumas, MD, *Virginie Prendki, MD, Julien Haroche, MD, PhD, Zahir Amoura, MD, PhD, Patrice Cacoub, MD, PhD, Lionel Galicier, MD, Olivier Meyer, MD, PhD, Christophe Rapp, MD, Christophe Deligny, MD, Bertrand Godeau, MD, PhD, Elisabeth Aslangul, MD, PhD, Olivier Lambotte, MD, PhD, Thomas Papo, MD, PhD, Jacques Pouchot, MD, PhD, Mohamed Hamidou, MD, PhD, Claude Bachmeyer, MD, Eric Hachulla, MD, PhD, Thierry Carmoi, MD, Robin Dhote, MD, Magdalena Gerin, MD, Arsene Mekinian, MD, Jérôme Stirnemann, MD, PhD, Frédéric Charlotte, MD, Dominique Farge, MD, PhD, Thierry Molina, MD, PhD, and *Olivier Fain, MD, PhD

Abstract: Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a rare cause of lymphadenopathy, most often cervical. It has been mainly described in Asia. There are few data available on this disease in Europe. We conducted this retrospective, observational, multicenter study to describe KFD in France and to determine the characteristics of severe forms of the disease and forms associated with systemic lupus erythematosus (SLE). We included 91 cases of KFD, diagnosed between January 1989 and January 2011 in 13 French hospital centers (median age, 30 ± 10.4 yr; 77% female). The ethnic origins of the patients were European (33%), Afro-Caribbean (32%), North African (15.4%), and Asian (13%). Eighteen patients had a history of systemic disease, including 11 with SLE. Lymph node involvement was cervical (90%), often in the context of polyadenopathy (52%), and it was associated with hepatomegaly and splenomegaly in 14.8% of cases. Deeper sites of involvement were noted in 18% of cases. Constitutional signs consisted mainly of fever

(67%), asthenia (74.4%), and weight loss (51.2%). Other manifestations included skin rash (32.9%), arthromyalgia (34.1%), 2 cases of aseptic meningitis, and 3 cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Biological signs included lymphocytopenia (63.8%) and increase of acute phase reactants (56.4%). Antinuclear antibodies (ANAs) and anti-DNA antibodies were present in 45.2% and 18% of the patients sampled, respectively. Concomitant viral infection was detected in 8 patients (8.8%). Systemic corticosteroids were prescribed in 32% of cases; hydroxychloroquine in 17.6%, and intravenous immunoglobulin in 3 patients. The disease course was always favorable. Recurrence was observed in 21% of cases. In the 33 patients with ANA at diagnosis, SLE was known in 11 patients, diagnosed concomitantly in 10 cases and in the year following diagnosis in 2 cases; 6 patients did not have SLE, and 4 patients were lost to follow-up (median follow-up, 19 mo; range, 3–39 mo). The presence of weight loss, arthralgia, skin lesions, and ANA was associated with the development of SLE ($p < 0.05$). Male sex and lymphopenia were associated with severe forms of KFD ($p < 0.05$). KFD can occur in all populations, irrespective of ethnic origin. Deep forms are common. An association with SLE should be investigated. A prospective study is required to determine the risk factors for the development of SLE.

(*Medicine* 2014;93: 372–382)

Abbreviations: ALAT = alanine aminotransferase, ANAs = antinuclear antibodies, ASAT = aspartate aminotransferase, CRP = C-reactive protein, CMV = cytomegalovirus, ENT = ear, nose, and throat surgery, EBV = Epstein-Barr virus, FDG-PET-CT = F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, HLH = hemophagocytic lymphohistiocytosis, HIV = human immunodeficiency virus, IVIG = intravenous immunoglobulin, KFD = Kikuchi-Fujimoto disease, LDH = lactate dehydrogenase, NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs, PCR = polymerase chain reaction, SLE = systemic lupus erythematosus, TDM = tomodensitometry.

INTRODUCTION

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) or histiocytic necrotizing lymphadenitis is a rare and benign cause of lymphadenopathy. Since the first description of the disease by the Japanese pathologists Kikuchi and Fujimoto,^{20,39} its etiology has remained unknown, although environmental factors, in particular viruses, have been suspected.^{11,53} Links between KFD and other autoimmune diseases, particularly systemic lupus erythematosus (SLE), have been reported.^{15,24}

From the Department of Internal Medicine (GD, CR), Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé; Department of Internal Medicine 2 (JH, ZA), Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris; Department of Internal Medicine (PC), Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris; Department of Clinical Immunology (LG), Saint-Louis University Hospital, Paris; Department of Rheumatology (OM), Bichat University Hospital, Paris; Department of Internal Medicine (CD), Martinique University Hospital, Fort-de-France; Department of Internal Medicine (BG), Mondor University Hospital, Créteil; Department of Internal Medicine (EA), Cochin University Hospital, Paris; Department of Internal Medicine (OL), Bicêtre University Hospital, Le Kremlin-Bicêtre; Department of Internal Medicine (TP), Bichat University Hospital, Paris; Hôpital Européen Georges Pompidou (JP), Paris; Department of Internal Medicine (MH), Hôtel-Dieu University Hospital, Nantes; Department of Internal Medicine (CB), Tenon University Hospital, Paris; Department of Internal Medicine (EH), Hüriz University Hospital, Lille; Department of Internal Medicine (TC), Hôpital d'Instruction des Armées du Val de Grâce, Paris; Department of Internal Medicine (RD), Avicenne University Hospital, Bobigny; Department of Internal Medicine (MG, AM, OF), Jean Verdier University Hospital, Bondy; Department of Pathology (FC), Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris; Department of Internal Medicine (DF), Saint-Louis University Hospital, Paris; Department of Pathology (TM), Necker University Hospital, Paris; France; and Department of Internal Medicine (VP), Hôpital des Trois-Chêne, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève; and Department of Internal Medicine (JS), Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Switzerland.

Correspondence: Guillaume Dumas, Department of Internal Medicine, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé, France (e-mail: dumas.guillaume1@gmail.com).

*Drs. Prendki and Fain contributed equally.

Financial support and conflicts of interest: The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins.

ISSN: 0025-7974

DOI: 10.1097/MD.0000000000000220

KFD classically affects young women. The distribution is ubiquitous, with an over-representation of Asian patients, possibly linked to some haplotypes.⁷⁰ KFD is characterized by localized lymphadenopathy, fever, frequent upper respiratory symptoms, and odynophagia. The onset is typically sub-acute or acute, with a short course of symptoms.⁴ Nevertheless, KFD has been already described as a cause of fever of unknown origin.⁵⁸ Other symptoms are less frequent, including chills, night sweats, arthralgia, and loss of weight.⁴⁴ Involvement of the posterior cervical group is the most common feature. However, all areas can be involved.⁴⁴ Usually, lymph nodes appeared painful, tender with a moderate size. Atypical presentations⁴ and extranodal involvement are possible, mainly cutaneous manifestations⁷⁵ and aseptic meningitis.¹⁷ Generalized forms sometimes associated with splenic or hepatic enlargement have been already described.

Laboratory findings are usually normal except for inflammatory syndrome or mild cytopenias, sometimes associated with hemophagocytosis.⁸

The clinical picture is not specific and may be consistent with several diagnoses as viral infection (as mononucleosis), bacterial adenitis (mainly tuberculosis or cat scratch disease), malignant lymphoma, or metastatic cancer, especially when constitutional symptoms are marked. Although KFD is not well recognized, it should be included in the differential diagnosis of "febrile lymphadenopathy."

Diagnosis is confirmed by analysis of an affected lymph node. Biopsy is generally preferred to fine-needle aspiration.⁴ Characteristic features include paracortical areas of necrosis, abundant karyorrhexis and mononuclear cells reaction (histiocytes, plasmacytoid monocytes, small lymphoid cells and immunoblast) around the necrosis foci. Granulocytes and plasma cells are typically rare or absent. Immunohistochemical analysis is helpful to rule out malignant lymphoma. It reveals a predominance of T cells, mostly CD8+, and histiocytes, which express myeloperoxidase (MPO) and CD68 antigens.⁴⁶

Distinguishing KFD lymphadenopathy and SLE-associated adenitis can be a challenge, because both share clinical and pathologic findings. Moreover, the diagnosis of SLE can precede, follow, or coincide with the diagnosis of KFD. However, some pathologic features could be helpful for the distinction.⁶⁰ The outcome is usually favorable, although rare cases of fatal progression have been described.⁷

Most of the data in the literature regarding this disease have come from histopathologic studies, most often conducted in Asian populations.^{49,77} Thus, we conducted the present study to describe the characteristics of KFD in a Western country. Our secondary objectives were to compare severe forms of KFD with mild forms and to compare the forms of KFD associated with SLE with those that were not.

PATIENTS AND METHODS

Patients

This was a retrospective, observational, multicenter study of cases of KFD diagnosed between January 1989 and January 2011 in 13 hospital centers in France (departments of internal medicine, rheumatology, hematology, infectious diseases or Ear, Nose, and Throat surgery [ENT]). The cases were collected using the coding system of the French healthcare system and the databases of the anatomopathology departments of the 13 centers.

The inclusion criteria, were age >16 years and histopathologic lesions according to the Kikuchi criteria³⁸ present in all the cases: well-circumscribed focal lesions situated in the lymph node cortex or paracortex; severe necrosis with karyorrhexis or other apoptotic images; the absence of large numbers of polymorphonuclear neutrophils or eosinophils; occasional, sometimes foamy histiocytes, predominantly around the areas of necrosis, as well as lymphoid hyperplasia. The exclusion criterion was a suspected or subsequently confirmed alternative diagnosis (mainly lymphoma or infectious adenitis). In particular, none of the examined lymph nodes was suggestive of SLE adenitis. In particular, there was no evidence of hematoxylin bodies or prominent plasma cells, both features typically found in SLE adenitis.

As in the Kuo definition,⁴⁶ we classified histologic variant into the following types: proliferative (composed of various histiocytes, plasmacytoid monocytes and a variable number of lymphoid cells with karyorrhectic nuclear fragments and eosinophilic apoptotic debris), xanthomatous (when foamy histiocytes predominated), and necrotizing (if cellular aggregates in a given lymph node showed any degree of coagulative necrosis).

Study Design and Population

The following data were collected using a standardized form: demographic features including patient origin, previous history of systemic disease, particularly SLE, clinical signs and symptoms at diagnosis (fever, anorexia and its severity, night sweats, shivering, location, number and sensitivity of lymphadenopathies, cutaneous lesions, hepatomegaly and/or splenomegaly, articular or ENT signs [odynophagia, pharyngitis]).

The following laboratory investigations were performed: hemogram; C-reactive protein (CRP); aspartate aminotransferase (ASAT); alanine aminotransferase (ALAT); lactate dehydrogenase (LDH); serology (Epstein-Barr virus [EBV], cytomegalovirus [CMV], parvovirus B19, HIV1 and 2, toxoplasmosis, PCR: EBV, human herpes virus 8; antinuclear antibodies [ANAs] and antinative DNA antibodies.

The therapeutic protocols and evolution of the disease (cure, recurrence, or diagnosis of a concomitant systemic disease) were recorded. Severe forms of KFD were compared with mild forms, and forms of KFD associated with SLE were compared with KFD forms that were not.

Definitions

Severity: Clinical manifestations resulting in severe functional effects or affecting the vital prognosis (weight loss >5 kg, neuromeningeal involvement, hemophagocytic lymphohistiocytosis [HLH] defined according to the criteria of HLH-2004²⁶) were defined as severe.^{7,36,55}

Deep forms: Forms of KFD termed "deep" were characterized by the presence of deep adenopathy on tomodensitometry (TDM) or F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) or the presence of clinical or radiologic organomegaly (hepatomegaly, splenomegaly).^{15,47,72}

Recurrence: Recurrence was defined as the reappearance of localized adenopathy and clinical manifestations, identical or not to those observed initially and, if necessary, proven by a new lymph node biopsy.

Diagnosis of a systemic disease, in particular SLE, was based on the 1997 criteria of the American College of Rheumatology.²⁷

Literature Review

A search was performed for articles published in the literature between January 1990 and January 2013 in the MEDLINE database (National Library of Medicine, Bethesda, MD), using the following Keywords: 'Kikuchi disease' or 'necrotizing lymphadenitis' only and with the phrases 'neurological involvement', 'aseptic meningitis', 'systemic lupus erythematosus', 'hemophagocytic lymphohistiocytosis', 'computed TDM' or 'FDG-PET-CT'. The search included articles published in English and in French.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were expressed as means or medians for continuous variables and frequencies (percentage) for categorical variables. Univariate analysis was performed using the Fisher exact test to compare categorical variables and the Mann-Whitney nonparametric test to compare continuous variables. A $p < 0.05$ was considered as statistically significant. Factors associated with severe forms of KFD or associated with SLE were identified by univariate analysis. All the statistical analyses were performed using R software, v. 2.15.1.

RESULTS

Patient Characteristics

Ninety-one patients were included in the study. The main characteristics of these patients are shown in Table 1. Ward origins were as follows: internal medicine ($n = 61$; 67%), hematology ($n = 13$; 13%), infectious diseases ($n = 9$; 9.9%), rheumatology ($n = 5$; 5.5%), and ENT surgery ($n = 3$; 0.03%). The median age at diagnosis was 30 years (range, 23–35 yr). The geographic origins of the patients were African ($n = 29$), North African ($n = 14$), and European ($n = 30$). Twelve patients were Asian. Seventy patients (76.9%) were female. Eighteen patients had a history of systemic disease (see Table 1), including 11 with SLE. Two were infected with HIV and were in the stage C. Two patients were homozygous sickle cell carriers (that is, Hb SS), and 1 had end-stage renal failure and was receiving dialysis. One female subject was pregnant.

Clinical and Biological Symptoms

Constitutional signs were observed in 79 cases (86.8%). These consisted of asthenia ($n = 64$) and/or anorexia ($n = 46$) and/or weight loss ($n = 43$), fever ($n = 59$), night sweats ($n = 34$) and chills ($n = 20$). Lymph node involvement was principally cervical ($n = 82$), more often multiple ($n = 47$) than localized ($n = 40$) and sometimes deep ($n = 14$). Deep involvement was mediastinal ($n = 4$), intraabdominal ($n = 10$) or hepatosplenic ($n = 12$, of which 3 cases were isolated) (see Table 1).

Extranodal symptoms included cutaneous (skin rash, maculopapular erythema, oral ulceration) ($n = 27$), arthralgia ($n = 29$), and aseptic meningitis ($n = 2$). Examination of cerebrospinal fluid showed hypercellularity with a predominance of lymphocytes (38 and 100 cells/mm³), normoglycorrhachia, and hyperproteinorrhachia (2 g/L) in 1 case.

HLH was present in 3 cases, and severe KFD was present in 20 cases (22%).

The main biological abnormalities are shown in Table 1. Increase acute phase reactants (that is, sedimentary rate > 20 mm in the first hour or CRP > 10 mg/L) was present in 56.4% of cases ($n = 44$; not recorded [NR] = 13) with a mean CRP of 30 ± 32.7 mg/L ($n = 63$; NR = 28), lymphopenia in

63.8%, thrombocytopenia in 19%, elevated LDH in 81.5% and hepatic cytolysis in 24.4%.

A significant titer ($> 1/320$) of ANA was present in 33 cases (45.2%; NR = 18) and anti-DNA antibodies in 11 cases (18%; NR = 30). Mixed cryoglobulinemia was observed in 2 patients (including 1 with SLE). Eight concomitant viral infections were documented: EBV ($n = 4$) (seroconversion in 2 cases and new PCR-positive in the other 2); parvovirus B19 ($n = 2$); herpes virus 6 ($n = 1$) (PCR) and Coxsackie A ($n = 1$) (see Table 1). Two patients were infected with HIV with CD4 < 50 /mm³ and were not receiving antiretroviral treatment, 1 because of a recent diagnosis and the other because of nonadherence in drug taking.

Histopathology

The diagnosis was made in all the cases by histopathologic examination of a lymph node biopsy. The histologic subtypes were as follows: necrotic (76.5%); xantho-granulomatous (19.1%), and proliferative (4.4%). Liver biopsy showed severe necrosis with karyorrhexis. Skin biopsy revealed vacuolization of the basal membrane and dermal infiltrates consisting of small-sized lymphocytes and histiocytes, without any vascular changes.

Evolution and Treatment

The median time to diagnosis was 1.6 months (range, 1–3 mo; $n = 75$). All patients had a favorable outcome. We observed 1 perforation of the nasal septum, concurrent with KFD, in a SLE patient. One left axillary venous thrombosis complicated the evolution of axillary adenitis.

Generally (61.5%; $n = 56$), no treatment has been required, with spontaneous regression of clinical symptoms and normalization of biological parameters. Because of a marked symptomatology or association with SLE, treatment was started in 35 cases (38.5%): corticosteroids ($n = 29$) at a dose of 0.5–1 mg/kg of prednisone, for periods ranging from 10 days to 2 months; nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) ($n = 6$); or intravenous immunoglobulin (IVIg) ($n = 3$). Sixteen patients have been treated by hydroxychloroquine: SLE was recently diagnosed for 11 patients, 5 patients were previously treated for SLE and for 3 patients KFD was the single diagnosis. For the 8 patients previously treated by low dose corticosteroids, the dose was increased. Thirty-six patients received empirical antimicrobial therapy before diagnosis.

Clinical recurrence was observed in 16 patients (21.3%, NR = 14) with a time to relapse of 3.5 months (1–11.5). One of the patients infected with HIV had a recurrence of KFD documented from lymph node biopsy in the month following spontaneous cure and the initiation of antiretroviral treatment. Diagnosis of both KFD and SLE was made in 10 patients. Of the 33 patients who had significant titer of ANAs during the first episode, 11 had known SLE, 10 had a concomitant diagnosis of SLE, 2 developed SLE in the year following the diagnosis of KFD, 6 did not develop SLE, and the other 4 were lost to follow-up (median follow-up, 19 mo; range, 3–39 mo).

The presence of weight loss, arthralgia, skin lesions and ANA was associated with the development of SLE ($p < 0.05$) (Table 2).

Table 3 shows determinants of severe forms of KFD. Male sex and lymphopenia were associated with the more severe forms ($p < 0.05$).

TABLE 1. Baseline characteristics of Kikuchi-Fujimoto patients

	N (%) (n = 91)	NR*
Epidemiologic features		
Age, yr [†]	30 (23–35)	–
Female sex	70 (76.9)	–
Geographic origin		4
Europe	30 (33)	
Afro-Caribbean	29 (32)	
North Africa	14 (15.4)	
Asia	12 (13.2)	
South America	2 (2.2)	
Unknown	4 (4.4)	
Co-morbid disease		
SLE	11 (12)	–
Systemic sclerosis	2	–
Hashimoto thyroiditis	1	–
Sharp syndrome	1	–
Others ^{‡,§}	10	–
Clinical features		
Asthenia	64 (74.4)	5
Anorexia	46 (55.4)	8
Weight loss	43 (51.2)	7
Fever (≥ 38°C)	59 (67)	3
Night sweats	34 (43)	12
Chills	20 (26.7)	16
Cervical lymph node	82 (90.1)	–
Axillary lymph node	36 (39.6)	3
Lymph nodes, other localization	29 (32)	2
Lymph nodes (>2 localizations)	47 (52)	4
Tender lymph nodes	53 (68.8)	14
Hepatomegaly, splenomegaly	12 (14.8)	10
Skin rash	27 (32.9)	9
Arthralgia	29 (34.1)	6
Odynophagia	26 (30.9)	7
Deep form	17 (18)	–
Severe form	20 (22)	–
Laboratory features		
Inflammatory syndrome (C-RP > 10 mg/l; ESR > 20mm)	44 (56.4)	13
Neutropenia (PNN < 1500/mm ³)	28 (35)	8
Lymphopenia (< 1500/mm ³)	53 (63.8)	8
Thrombocytopenia (< 150 000/mm ³)	12 (19)	28
Elevated liver enzymes (ALAT > 42U/l)	20 (24.4)	49
Increased LDH (> 460U/l)	44 (81.5)	37
ANA	33 (45.2)	18
Anti ds-DNA	11 (18)	30
Positive viral serology [¶]	8 (8.8)	–
Treatment		
NSAIDs	6 (6.6)	–
Corticosteroids	29 (31.9)	–
Hydroxychloroquine	16 (17.6)	–
IVIg	3 (3.3)	–
Antibiotics	36 (39.6)	–
Outcome		
SLE	12 (13)	–
Recurrence	16 (20.7)	14

Abbreviations: ANA = Anti nuclear antibody; CRP = C-reactive protein; ds-DNA = double stranded DNA antibody; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; IVIg = Intravenous Immunoglobulins; LDH = Lactate dehydrogenase; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; SLE = Systemic Lupus Erythematosus.

* not recorded.

[†] Median (Q1-Q3).

[‡] rheumatoid arthritis (1), Antiphospholipid syndrome (1), severe Raynaud's phenomenon (2), mixed connective (1), HIV(2), Sickle cells disease (2), end stage chronic kidney disease (1).

[§] Epstein Barr Virus (EBV) = 4; Parvovirus B19 = 2, Human Herpes virus 6 (HHV6) = 1, Coxsackie A = 1.

TABLE 2. Kikuchi-Fujimoto Disease Patients With and Without Systemic Lupus Erythematosus de Novo

	KFD With SLE de novo (n = 12) N (%)	KFD Without SLE [*] (n = 68) N (%)	P
Epidemiologic features			
Age, yr [†]	27.5 (16–34)	30 (23–35)	NS
Male sex	2 (17)	17 (25)	NS
Clinical features			
Weight loss	10 (83)	25 (40)	<0.01
Fever (≥ 38°c)	11 (92)	41 (62)	NS
Night sweats	5 (56)	27 (44)	NS
Cervical lymph nodes	11 (92)	62 (91)	NS
Axillary lymph nodes	6 (50)	25 (37)	NS
Hepato-Splenomegaly	2 (18)	6 (10)	NS
Cutaneous rash	7 (58)	15 (25)	0.03
Arthralgia	7 (64)	7 (27)	0.03
Odynophagia	5 (42)	18 (29)	NS
Deep form	2 (17)	9 (13)	NS
Severe form	5 (42)	12 (18)	NS
Recurrence	3 (25)	10 (19)	NS
Laboratory features			
Inflammatory syndrome (CRP > 5 mg/l; ESR > 20mm)	6 (67)	32 (54)	NS
Neutropenia (PNN < 1500/mm ³)	4 (36)	21 (34)	NS
Lymphopenia (< 1500/mm ³)	9 (75)	36 (60)	NS
Thrombocytopenia (< 150 000/mm ³)	3 (33)	8 (17)	NS
Elevated liver enzymes (ALAT > 42U/l)	3 (50)	16 (53)	NS
Increased LDH (> 460U/l)	8 (89)	31 (78)	NS
ANA	11 (100)	11 (22)	<0.01
Anti ds-DNA	5 (63)	1 (2)	<0.01
Positive viral serology	1 (8)	5 (7)	NS
Treatment			
NSAIDs	1 (8)	5 (7)	NS
Corticosteroids	9 (75)	12 (18)	<0.01
Hydroxychloroquine	8 (67)	3 (4)	<0.01
IVIg	0 (0)	2 (3)	NS
Antibiotics	6 (50)	28 (41)	NS

Abbreviations: ANA = Anti nuclear antibody; CRP = C-reactive protein; ds-DNA = double stranded DNA antibody; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; IVIG = Intravenous Immunoglobulins; LDH = Lactate dehydrogenase; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; SLE = Systemic Lupus Erythematosus.

^{*} patients with previous SLE where excluded of analysis.

[†] Median (Q1-Q3).

DISCUSSION

Kikuchi-Fujimoto disease has mostly been described in Asia, probably due to HLA haplotypes, with series reporting as far as 276 patients³⁸ (Table 4). To our knowledge, the present study of 91 cases is the largest clinical study of KFD in Western countries. Dorfman et al¹⁴ reported 108 cases but data were mainly histopathologic. Our study confirmed, as in Asia, the female predominance of KFD, as well as the preferential involvement during the third decade of life.^{14,38,41,44,49,59,73,77} Constitutional symptoms were most often predominant, with fever, in a same proportion to that already described in the literature.⁴⁴ We observed a large proportion of severe symptoms (22%), certainly due to recruitment in hospital wards. Lymph node involvement was mainly cervical (90%), rarely isolated and polyadenopathy was found in half of the cases. Cutaneous lesions were present in one-third of the cases, complicating the differential diagnosis with SLE,³ particularly in patients with facial involvement. These lesions consisted of a skin rash, but macules, papules or plaques were also possible, in agreement with the existing data.³ They could precede the appearance of adenopathies or appear concomitantly. The face, trunk and upper limbs are the preferential sites.^{3,75} Mucous eruptions

are more rare.^{32,76} Skin biopsy could be useful^{32,40,45} as in 1 case in our study; it showed dermal histiocytic (or lymphohistiocytic) infiltrates, presence of necrotic keratinocytes in the epidermis, non-neutrophilic karyorrhexis, papillary dermal edema and basal vascular changes.^{32,45,69} In our study, skin involvement was not associated with a risk of recurrence or with severe forms of KFD, in contrast to the study by Sumiyoshi and Kuo. The frequency of arthralgia (34.1%) was higher than that usually described, from 5–10%. 64% of our patients who progressed to SLE had arthralgia at diagnosis (p = 0.003; see Table 2).

We only report 2 cases of visceral forms. In the literature, pulmonary,^{21,30} cardiac,⁷ and neurologic⁵⁶ involvement have been described, mostly meningitis (n = 22).^{2,13,17,43,44,52,56,74} Histologic examination of solid organs has rarely been performed. One of our patients underwent a liver biopsy, which revealed characteristics similar to those described in lymph node biopsies. Forms with associated HLH are also rare, with fewer than 20 cases published, mainly in children and adolescents.⁴⁸ The clinical signs are marked,⁵¹ with eventually a fatal evolution.³⁶ Lee et al⁴⁸ reported 12 cases, of which 4 fulfilled the criteria of HLH-2004,²⁶ with favorable outcome with high-dose corticotherapy (8 cases), IVIG (6 cases), etoposide

TABLE 3. Characteristics of Kikuchi-Fujimoto Disease Patients With and Without severe forms

	KFD With severe forms (n = 20) N (%)	KFD Without severe forms (n = 71) N (%)	P
Epidemiologic features			
Age, yr*	31 (23–35)	30 (22–35)	NS
SLE	3 (15)	7 (9.8)	NS
Other rheumatoid diseases	5 (24)	17 (24)	NS
Geographic origin			
Europe	5 (25)	25 (35)	NS
Afro-Caribbean	7 (35)	22 (30)	NS
North Africa	8 (40)	6 (8.4)	<0.01
Asia	–	12 (17)	–
South America	–	2 (2.8)	–
Clinical features			
Asthenia	18 (86)	46 (64.8)	0.08
Anorexia	17 (81)	29 (41)	<0.01
Loss of weight	17 (81)	26 (36.6)	<0.01
Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	16 (76.2)	43 (60.5)	NS
Night sweats	12 (57.1)	22 (31)	0.03
Cervical lymph node	18 (86)	64 (90.1)	NS
Axillary lymph node	10 (47.6)	26 (36.6)	NS
Hepato-splenomegaly	7 (33.3)	5 (7)	<0.01
Cutaneous rash	8 (38)	19 (26.8)	NS
Odynophagia	6 (28.6)	20 (28)	NS
Arthralgia	10 (47.6)	19 (26.8)	NS
Deep form	6 (28.6)	11 (15.5)	NS
Laboratory features			
Inflammatory syndrome	11 (52.4)	33 (46.5)	NS
Neutropenia	5 (23.8)	23 (32.4)	NS
Lymphopenia	16 (76.2)	37 (52)	0.05
Thrombocytopenia	5 (23.8)	7 (10)	NS
Elevated liver enzymes	8 (38)	12 (17)	NS
Increased LDH	13 (62)	31 (43.6)	NS
ANA	5 (23.8)	6 (8.4)	NS
Anti ds-DNA	10 (47.6)	20 (28)	0.08
Positive viral serology	3 (14.3)	5 (7)	NS
Outcome			
Recurrence	3 (14.3)	13 (18.3)	NS
SLE diagnosis	3 (15)	7 (10)	NS

Abbreviations: ANA = Anti nuclear antibody; CRP = C-reactive protein; ds-DNA = double stranded DNA antibody; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; LDH = Lactate dehydrogenase; SLE = Systemic Lupus Erythematosus.

* Median (Q1-Q3).

(2 cases) and cyclosporine (1 case). In our series, 1 patient received intravenous corticoids and no evolution toward SLE or recurrence was observed.

Disease course was always favorable, spontaneously ($n = 56$; 61.5%) or with analgesics and/or antipyretics. This rate is lower than in the literature, ranging between 87.2% and 95%,^{64,67} but is close to the 64% reported by Kucukardali et al.⁴⁴ In our series, 20% of the patients had recurrence of KFD, but no predictive factors were found. Neither the ethnic origin of the patient nor the association with lupus appeared to influence the risk of recurrence ($p = \text{NS}$).

When treatment is necessary, short-duration oral corticosteroid therapy is the treatment of choice,^{4,5} allowing for rapid control of the disease,¹ although there are no recommendations regarding the method of administration. The severity of symptoms might justify high doses of methylprednisolone.⁸ We used IVIG (0.4 g/kg, 2 days) with success in 3 patients with severe disease. They have already been used in spite of the absence of recommendations⁵⁵ as they have an immunomodulatory role¹⁷ which makes it a treatment of choice in many autoimmune and inflammatory diseases.²² Hydroxychloroquine, alone or in

association with other treatments, mainly corticosteroids, was used in 17.6% of our patients (see Table 1). Interestingly, it has been successfully used in patients with symptomatic KFD which was not associated with SLE.^{9,63} The antiinflammatory and immunomodulatory nature of this treatment, notably on antigen presentation and protein degradation, could explain this success.^{18,19,57} Furthermore, the low toxicity of this treatment, administered for a short duration in low cumulative doses, could make it a treatment of choice for symptomatic forms of KFD.

An original feature of our study was the predominance of subjects of African origin, in contrast with the classic overrepresentation of Asian patients.^{44,54} In the study by Dorfman,¹⁴ performed in North American subjects ($n = 88$), Afro-Caribbean subjects only represented a minority of patients ($n = 6$). This difference could be explained in part by the demography of the Ile de France region, which is characterized by a large proportion of migrants originating from old French colonies.⁵¹ One also may hypothesize that genetic susceptibility to autoimmune diseases could explain the large number of African patients in our population.

TABLE 4. Comparison of Kikuchi-Fujimoto disease manifestations between previous and present series

	Dumas et al.	Cheng et al.	Young Song et al.	Yu et al.	Kuo et al.	Tsang et al.	Treilleux et al.	Kikuchi et al.	Dorfman et al.	Pileri et al.	Turner et al.
Reference	Present report	(11)	(58)	(85)	(46)	(79)	(78)	(38)	(16)	(60)	(81)
Year of publication	2014	2010	2009	2005	1995	1994	1991	1990	1988	1982	1982
Number of patients	91	195	102	58	79	75	11	276	108	27	30
Country	France	Taiwan	Korea	Taiwan	Taiwan	Hong-Kong	France	Japan	USA/other countries	Germany	USA
Age (yr)	30	24.6	26.7	24.9	26.8	25.5	23	26.9	30	26.6	28
Sex ratio M:F	1:3	1:2.6	1:3.6	1:1.76	1:1.1	1:2.75	1:2.7	1:1.56	1:4	1:2.85	1:9
Caucasian (%)	33	0	0	0	0	—	63.6	—	63	96	63
Afro-Caribbean (%)	31.9	0	0	0	0	—	36.4	—	5	—	0
Asian (%)	13.2	100	100	100	100	100	0	100	—	4	20
Localized nodes (%)	48	74.9	10.8	94.8	97	94.6	90	97.5	86	55.5	76.7
Generalized nodes (%)	52	23.1	3.9	5.2	1.3	5.3	—	11.3	12	22.2	23.3
Fever (%)	67	37.9	73.5	43	48.4	38.5	45.5	30.2	33	50	6.7
Night sweats (%)	43	5.6	8.8	2	—	—	36.4	—	6.5	—	3
Arthralgia (%)	34.1	2.6	6.9	3	—	—	27.3	—	3.7	—	—
Rash (%)	32.9	4.1	2	3	1.26	—	9	—	3.7	—	—
Hepato-splenomegaly (%)	14.8	—	—	3	—	—	—	—	3.7	—	—
Leucopenia (%)	34.9	23.1	53.5	29	42.9	45.5	18	—	8.3	28.5	10
ANA at diagnosis (%)	42.2	8.9	30.4 ¹	—	2.5	6	—	58.3	20	25	16.7
Inflammatory syndrome (%) [*]	56.4	78.9	—	14	—	—	—	—	7	—	—
Corticosteroid Treatment (%)	31.9	—	12.7	7	—	—	—	—	—	—	—
Associated viral disease (%)	8.8	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Recurrence (%)	17.6	7	20.6	0	3.3	3	18.2	4	5	—	—

ANA = Anti nuclear antibody.
^{*} defined by elevated ESR or C-RP.
¹ data available in 46 patients.

TABLE 5. Minimal diagnostic assessment in KFD

Comprehensive history, Repeated physical examination
Routine blood exams
Complete blood count, routine blood chemistry, including bilirubin, Lactate dehydrogenase, liver enzymes, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, routine blood culture
Urinalysis
Serologic tests
HIV, EBV, CMV, Toxoplasma gondii, HHV6, HHV8
Auto-immunity
Antinuclear antibodies, rheumatoid factor
Chest radiograph
Lymph node biopsy
With standard coloration, immunohistochemistry, Standard culture, Ziehl-Neelsen, culture for Mycobacterium tuberculosis.
Optional (clinical setting-differential diagnosis)
Cat scratch disease serology or PCR, parvovirus B19, Yersinia enterocolitica serology
HSV, CMV, VZV (serology and/or PCR) [*]
CT scan
FDG-CT scan [†]

^{*} no supportive data.

[†] if fever of unknown origin or clinical study protocol.

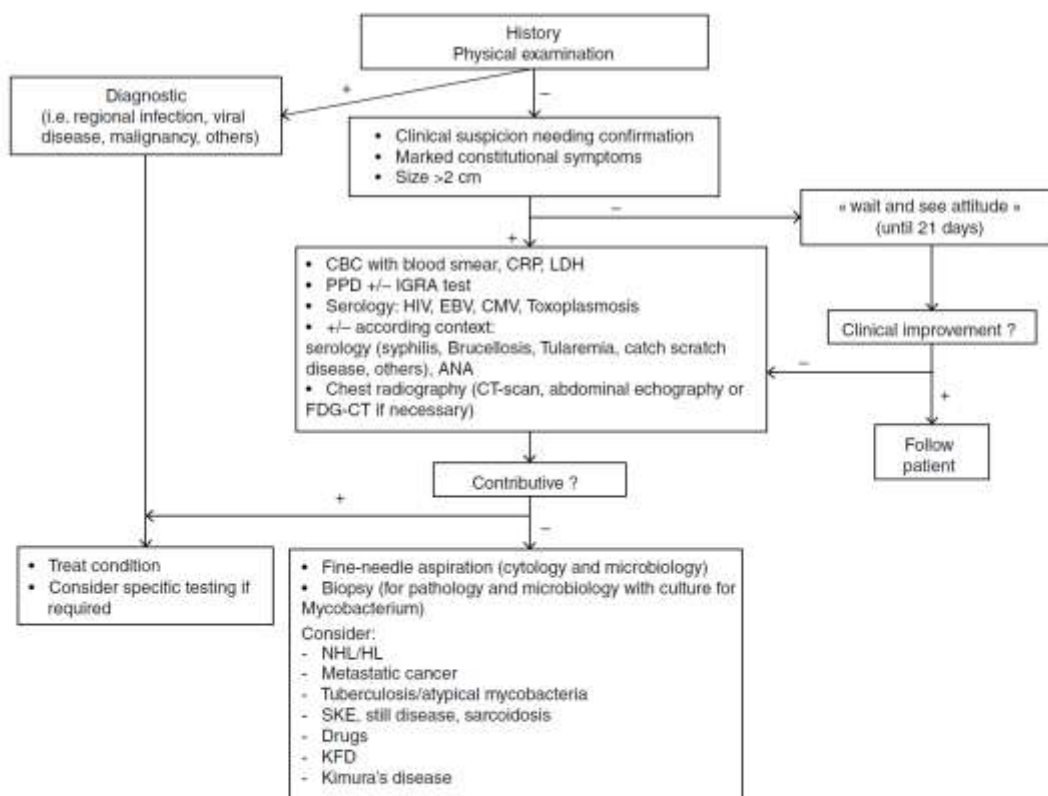


FIGURE 1. Cervical lymphadenopathy: diagnosis algorithm. Abbreviations: ANA = antinuclear antibody; CBC = complete blood count; CMV = cytomegalovirus; CRP = C-reactive protein; CT = computed tomography; EBV = Epstein-Barr virus; FDG-CT = F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography; HIV = human immunodeficiency virus; HL = Hodgkin lymphoma; IGRA test = interferon gamma release assay; KFD = Kikuchi-Fujimoto disease; LDH = lactate dehydrogenase; NHL = non-Hodgkin lymphoma; PPD = purified protein derivative; SLE = systemic lupus erythematosus.

Few data are available on deep forms of KFD. In our study, the frequency of deep forms (18%) was higher than usually described (5%).^{4,14,44,73} It is likely that deep and systemic forms of KFD were underestimated because CT or FDG-PET/CT were rarely performed. Dorfman¹⁶ and Tsang⁷¹ reported a small percentage of deep (3%) or generalized (5%) lymph node involvement (see Table 4). Kucukardali⁴⁴ reported rare cases of mesenteric involvement. More recently, Rimar,⁶⁴ in a study of KFD in Israel, reported 21% retroperitoneal involvement and 26% generalized lymphadenopathies, compared with 22% in the study by Pileri⁶¹ and 11% in the Japanese study by Kikuchi.³⁸ There are no data, however, on the prognostic value of this presentation. FDG-PET/CT generally performed for the investigation of prolonged fever or if lymphoma is suspected, could help to individualize deep involvement. A FDG-PET/CT study performed in 9 patients with proven KFD demonstrated the existence of 2 profiles: a superficial presentation (n=6) with small, primarily cervical lymph nodes and a more diffuse and deep one (n=3).⁶²

We observed severe form of KFD in 20 patients, more frequently in men, in the presence of night sweats, hepatomegaly, splenomegaly or lymphopenia or of a North-African origin (see Table 3, $p < 0.05$). The greater severity of KFD in men has never been described before. Night sweats, hepatomegaly and splenomegaly suggest a more generalized form of the disease, which can mimic lymphoma. Lymphopenia has rarely been studied in KFD, in which leuko-neutropenia and lymphocytosis have been more classically described.^{4,44} In a study of 20 patients with both KFD and SLE, authors found lymphopenia in 15.⁶⁸ However, in our study, no significant difference in lymphocyte count was found between patients with lupus and the others. Subjects of North African origin appeared have a higher risk of more severe forms of KFD, which has never been described before, but could be linked to a HLA susceptibility.

We described a large number of cases of SLE associated with the diagnosis of KFD, 25% of our patients, which is higher than the 13% described recently.⁴⁴ Half of our patients were already followed up for SLE, and SLE was reported in the remaining patients following a diagnosis of KFD (see Table 1). No clinico-biological or prognostic differences were observed between patients with previous or de novo SLE. Arthralgia, cutaneous manifestations, weight loss, ANAs and anti-DNA antibodies were significantly associated with the development of SLE (see Table 2). No studies have previously documented a link between weight loss and a disease course toward SLE. The other factors, in part, concurred with the definition of SLE. In our study, we showed no association between SLE and deep or severe forms of KFD, in contrast to what has been suggested previously.²⁵ No influence of the geographic origin of the patients was observed. On the contrary, Kucukardali⁴⁴ showed a higher frequency of both SLE and KFD in Asian patients. Lymph nodes during SLE are uncommon, ranging from 12% to 26% of cases.^{6,66} The exact prevalence of this association is unknown because SLE lymphadenopathies are rarely biopsied.⁶⁶ Nevertheless, many studies have reported SLE flares-ups concomitant with the diagnosis of KFD.^{10,29,42} Secondly, association of SLE and non-Hodgkin lymphoma have already been described.⁷⁸ Also, lymph node biopsy is needed in case of diagnostic uncertainty. The common clinical presentation of these diseases, as highlighted in our study, can mislead the clinician. The detection of significant levels of ANA might be useful. These antibodies have prognostic value for the risk of recurrence and evolution toward SLE.⁶⁷ Of the 33 patients with positive ANAs in our study, a diagnosis of SLE was made in 2

patients in the year following diagnosis, and 6 patients did not develop SLE.

To our knowledge, none of the large series published to date has described cases of infection or seroconversion occurring at the time of diagnosis with KFD. In our study, 8 patients had documented recent viral infection, concomitant with the diagnosis of KFD, despite the nonsystematic character of viral assessment (see Table 1). The most frequently detected viruses were EBV and parvovirus B19. There was also a single case of concomitant infection with Coxsackie A. 2 patients were infected with HIV, for which an association with KFD has rarely been reported.^{31,65} The link between KFD and infection has been the subject of debate for many years,^{14,16,31,37} and previous studies attempting to demonstrate a causal link have failed.^{12,23,28,50,65} The microorganisms most frequently implicated have been EBV, herpes viruses (particularly human herpes virus 6), parvovirus B19, and *Toxoplasma gondii*.^{2,4}

In light of these data, it appears pertinent, when attempting to diagnose histiocytic necrotizing lymphadenitis, to propose minimal assessments to rule out the main differential diagnoses, and to look for an associated disease (Table 5). Figure 1 shows our management strategy for cervical lymphadenopathy.

We acknowledge some limitations in the current study. Our analysis was performed as a retrospective review, with potential bias. Additionally, the initial assessment was not standardized, especially for viral screening and imaging procedures. Prospective enrollment and data collection from the time of diagnosis would be ideal, but is more difficult to achieve with rare diseases.

In conclusion, this study updates the clinical presentations of KFD, which is not only found in young Asian women. Deep or systemic forms are not uncommon. Weight loss, arthralgia, cutaneous manifestations, and ANA antibodies were associated with the development of SLE. Subjects of North African origin appeared to have an increased risk of severe KFD, probably due to HLA susceptibility. A prospective study is ongoing in order to better identify the etiologic factors and to validate these important observations.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank G. Defuentes, MD, O. Gisserot, MD, A. Adedjouma, MD, and C. Bertolus, MD, for their contribution to the present report.

REFERENCES

- Adjaoud D, Boudjemau S, Boccon-Gibod L, Leverger G. Kikuchi-Fujimoto's disease: report of 5 cases and literature review. *Arch Pediatr*. 2007;14:1333-1336.
- Astudillo L. Kikuchi-Fujimoto disease. *Rev Med Interne*. 2010;31:757-765.
- Atwater AR, Longley BJ, Aughenbaugh WD. Kikuchi's disease: case report and systematic review of cutaneous and histopathologic presentations. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:130-136.
- Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:141-152.
- Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:18.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:113-124.

7. Chan JK, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer*. 1989;63:1856-1862.
8. Chen JS, Chang KC, Cheng CN, et al. Childhood hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *Haematologica*. 2000;85:998-1000.
9. Chen P-H, Huang Y-F, Tang C-W, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: an amazing response to hydroxychloroquine. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1557-1559.
10. Chen YH, Lan JL. Kikuchi disease in systemic lupus erythematosus: clinical features and literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 1998;31:187-192.
11. Chiu CF, Chow KC, Lin TY, et al. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein-Barr virus, type I human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:774-781.
12. Cho M-S, Chai HJ, Park HK, et al. Questionable role of human herpesviruses in the pathogenesis of Kikuchi disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:604-609.
13. Debley JS, Rozansky DJ, Miller ML, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis with autoimmune phenomena and meningitis in a 14-year-old girl. *Pediatrics*. 1996;98:130-133.
14. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 1988;5:329-345.
15. El-Ramahi KM, Karrar A, Ali MA. Kikuchi disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994;3:409-411.
16. Feller AC, Lennert K, Stein H, et al. Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology*. 1983;7:825-839.
17. Ficko C, Andriamanantena D, Dumas G, et al. Kikuchi's disease: An unusual cause of lymphocytic meningitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2013.
18. Fox RI, Kang HL. Mechanism of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation. *Lupus*. 1993;2(Suppl 1):S9-12.
19. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23(2 Suppl 1):82-91.
20. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Naika*. 1972;920-927.
21. Garcia-Zamalloa A, Taboada-Gomez J, Bernardo-Galan P, et al. Bilateral pleural effusion and interstitial lung disease as unusual manifestations of Kikuchi-Fujimoto disease: case report and literature review. *BMC Pulm Med*. 2010;10:54.
22. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012;367:2015-2025.
23. George TI, Jones CD, Zehnder JL, et al. Lack of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus in Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Hum Pathol*. 2003;34:130-135.
24. Gionanlis L, Katsouaros M, Bamihis G, et al. Kikuchi-Fujimoto disease and systemic lupus erythematosus: the EBV connection? *Ren Fail*. 2009;31:144-148.
25. Goldblatt F, Andrews J, Russell A, Isenberg D. Association of Kikuchi-Fujimoto's disease with SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:553-554.
26. Henter J-I, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-131.
27. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
28. Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, et al. An investigation of the viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto disease. Lack of evidence for Epstein-Barr virus or human herpesvirus type 6 as the causative agents. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118:134-140.
29. Hu S, Kuo T-T, Hong H-S. Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus: a clinicopathological analysis of six cases and review of the literature. *Pathol Int*. 2003;53:221-226.
30. Hua F, Zhu L. Kikuchi Fujimoto disease associated with cryptogenic organizing pneumonia: case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2010;10:64.
31. Hudnall SD. Kikuchi-Fujimoto disease. Is Epstein-Barr virus the culprit? *Am J Clin Pathol*. 2000;113:761-764.
32. Imai K, Yokozeki H, Nishioka K. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) with cutaneous involvement. *J Dermatol*. 2002;29:587-592.
33. Imamura M, Ueno H, Matsuura A, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol*. 1982;107:292-299.
34. Insee - Population - Atlas des populations immigrées en Ile-de-France. Available at: <http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp>.
35. Ito K, Morooka M, Kubota K. F-18 FDG PET/CT findings showing lymph node uptake in patients with Kikuchi disease. *Clin Nucl Med*. 2009;34:821-822.
36. Karpitak T. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease associated with SLE and hemophagocytic syndrome: a case report. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1073-1075.
37. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001;345:747-755.
38. Kikuchi M, Takeshita M, Eimoto T, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis: clinicopathologic, immunologic and HLA typing study. In: Hanoaka M, Kadin ME, Mikata A, eds. *Lymphoid Malignancy: Immunocytologic and Cytogenetics*. New York: Field & Wood Medical Publishers; 1990:251-257.
39. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn*. 1973;379-80.
40. Kim JH, Kim YB, In SI, et al. The cutaneous lesions of Kikuchi's disease: a comprehensive analysis of 16 cases based on the clinicopathologic, immunohistochemical, and immunofluorescence studies with an emphasis on the differential diagnosis. *Hum Pathol*. 2010;41:1245-1254.
41. Kim KH, Jung SH, Park C, Choi U. Subacute necrotizing lymphadenitis—a collective clinicopathological and immunohistochemical study. *Yonsei Med J*. 1992;33:32-40.
42. Kim SK, Kang MS, Yoon BY, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in the context of systemic lupus erythematosus (SLE): is histiocytic necrotizing lymphadenitis in SLE associated with skin lesions? *Lupus*. 2011;20:809-819.
43. Komagamine T, Nagashima T, Kojima M, et al. Recurrent aseptic meningitis in association with Kikuchi-Fujimoto disease: case report and literature review. 2012; 12.(112).
44. Kucukandali Y, Solmazgul E, Kunter E, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol*. 2007;26:50-54.
45. Kuo TT. Cutaneous manifestation of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:872-876.
46. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:798-809.

47. Kwon S-Y, Kim T-K, Kim Y-S, et al. CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1099–1102.
48. Lee HY, Huang YC, Lin TY, et al. Primary Epstein-Barr virus infection associated with Kikuchi's disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43:253–257.
49. Lin H-C, Su C-Y, Huang C-C, et al. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:650–653.
50. Maeda N, Yamashita Y, Kimura H, et al. Quantitative analysis of herpesvirus load in the lymph nodes of patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis using a real-time PCR assay. *Diagn Mol Pathol*. 2006;15:49–55.
51. Mahadeva U, Allport T, Bain B, Chan WK. Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol*. 2000;53:636–638.
52. Meni C, Chabrol A, Wassef M, et al. An atypical presentation of Kikuchi-Fujimoto disease. *Rev Med Interne*. 2013;34:373–376.
53. Meyer O, Kahn MF, Grossin M, et al. Parvovirus B19 infection can induce histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1991;1:37–41.
54. Nieman RB. Diagnosis of Kikuchi's disease. *Lancet*. 1990;335:295.
55. Norris AH, Krasinskas AM, Sallhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med*. 1996;101:401–405.
56. Noursadeghi M, Aqel N, Gibson P, Pasvol G. Successful treatment of severe Kikuchi's disease with intravenous immunoglobulin. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:235–237.
57. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2013.
58. Parappil A, Rifaath AA, Doi SAR, et al. Pyrexia of unknown origin: Kikuchi-Fujimoto disease. *Clin Infect Dis*. 2004;39:138–143.
59. Pileri S. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virehows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982;395:257.
60. Pileri SA, Pileri A, Yasukawa K, et al. The karma of Kikuchi's disease. *Clin Immunol*. 2005;114:27–29.
61. Prendki V, Soussan M, Dumas G. Les différents profils de la maladie de Kikuchi en TEP/scanner au FDG. *La Revue de Médecine Interne*. 2012;33(Supplement 2):A187–A188.
62. Rakic L, Arrese JE, Thiry A, Pierard GE. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis with cutaneous involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;13:118–122.
63. Rezai K, Kuchipudi S, Chundi V, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: hydroxychloroquine as a treatment. *Clin Infect Dis*. 2004;39:e124–e126.
64. Rimar D, Zisman D, Schendler Y, et al. Kikuchi fujimoto disease in Israel—more than a pain in the neck. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:515–520.
65. Rosado FGN, Tang Y-W, Hasserjian RP, et al. Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis: role of parvovirus B-19, Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 8. *Hum Pathol*. 2013;44:255–259.
66. Shapira Y, Weinberger A, Wyszynski AJ. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. *Clin Rheumatol*. 1996;15:335–338.
67. Song JY, Lee J, Park DW, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis*. 2009;13:322–326.
68. Sopena B, Rivera A, Vazquez-Trinanes C, et al. Autoimmune manifestations of Kikuchi disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:900–906.
69. Spies J, Foucar K, Thompson CT, LeBoit PE. The histopathology of cutaneous lesions of Kikuchi's disease (necrotizing lymphadenitis): a report of five cases. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1040–1047.
70. Tamaka T, Ohmori M, Yasuraga S, et al. DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens*. 1999;54:246–253.
71. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:219–231.
72. Tsujikawa T, Tsuchida T, Imamura Y, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: PET/CT assessment of a rare cause of cervical lymphadenopathy. *Clin Nucl Med*. 2011;36:661–664.
73. Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:115–123.
74. Valle-Arcos MD, Villarejo-Galende A, Martinez-Gonzalez M, et al. Acute lymphocytic meningitis presenting as Kikuchi's disease. *Rev Neurol*. 2010;51:314–315.
75. Yasukawa K, Matsumura T, Sato-Matsumura KC, et al. Kikuchi's disease and the skin: case report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2001;144:885–889.
76. Yen A, Fearnleybough P, Raimer SS, Hudnall SD. EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36 (2 Pt 2):342–346.
77. Yu H-L, Lee SS-J, Tsai H-C, et al. Clinical manifestations of Kikuchi's disease in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005;38:35–40.
78. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:2337–2344.