



Résumé par le Docteur Fleur COHEN

## Trois études épidémiologiques dans le lupus systémique : néphropathies lupiques avec insuffisance rénale terminale, association entre dépression et lupus systémique et (non-) risque de démence de type Alzheimer avec l'hydroxychloroquine

---

Trois études épidémiologiques apportent ce mois-ci des éléments récents à la connaissance du pronostic, des causes, et des complications du lupus systémique (LS).

La première, menée aux Etats-Unis, a utilisé la base de données nationale recensant 94% des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale et nécessitant une substitution rénale (épuration extra-rénale et/ou transplantation). Afin d'être remboursés de leurs soins, les néphrologues américains doivent déclarer la pathologie des patients inscrits dans cette base de données, dans les 45 jours au plus suivant le démarrage de la technique d'épuration. Jusqu'à maintenant, les analyses séquentielles de cette base de données n'avaient pas montré d'évolution de la mortalité chez ces patients. L'utilisation des données les plus récentes a permis de découper la période de l'étude en 4 : 1995-1999 ; 2000-2004 ; 2005-2009 ; et 2010-2014. L'étude a inclus des données de 20 000 patients lupiques en dialyse ou transplantés rénaux. L'incidence globale de la néphropathie lupique avec une insuffisance rénale terminale était globalement stable sur les 3 premières périodes, pour décliner lors de la plus récente (à 3.3 pour 1 million d'habitants (95% IC 3.1-3.5)). Les transplantations rénales étaient quant à elles stables sur les 4 périodes, bien que le délai entre le début de l'épuration extra-rénale et la transplantation diminuait progressivement sur les 4 périodes. La mortalité était estimée à 20% dans l'étude. Le taux de mortalité diminuait significativement sur la dernière décennie (2005-2014), avec un HR de 0.68 (95%IC 0.61-0.75) pour la période 2010-2014 en prenant comme référence 1995-1999, correspondant à une réduction de 32% de la mortalité globale. Cette diminution de mortalité était similaire dans le sous-groupe des afro-américains. La diminution de mortalité globale s'accompagnait d'une réduction des taux de mortalité liée aux accidents cardio-vasculaires et aux infections. En particulier, la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires diminuait de 44% sur la période 2010-2014, comparativement à la période 1995-1999, alors que celle liée aux infections diminuait de 63%. Cette étude très intéressante car capturant la quasi-totalité des patients ayant une insuffisance rénale terminale substituée, ne permettait bien sûr pas d'expliquer précisément les causes de cette diminution de mortalité, probablement liée à une meilleure prise en charge des insuffisants rénaux dialysés/transplantés, mais également une meilleure prise en charge des patients lupiques. Cette diminution de mortalité chez les patients lupiques ayant une insuffisance rénale terminale était globalement similaire à la réduction de mortalité observée chez les patients en insuffisance rénale terminale, quelle qu'en soit la cause, analysée au sein de cette même base de données.

Elle ne permet pas d'évaluer le pourcentage de patients lupiques évoluant vers l'insuffisance rénale terminale sur les 4 périodes, ni le rôle direct d'un accès plus précoce à la transplantation rénale. Elle apporte toutefois des résultats encourageants sur les modalités de prise en charge « moderne » de cette sous-population de patients lupiques, avec peut-être moins d'immunosuppression, et moins de corticostéroïdes.

Une autre étude de la même équipe, parue également ce mois-ci, est une étude longitudinale de cohorte s'intéressant à l'occurrence de diagnostics de LS chez des femmes remplissant les critères de dépression. Les auteurs ont utilisé 2 cohortes d'infirmières, l'une ayant débuté en 1976, et la seconde en 1989. Il s'agissait uniquement de femmes, dont 93% étaient blanches. Elles étaient suivies 2 fois par an, jusqu'à 2012 (2013 pour la seconde cohorte). Le diagnostic de dépression était fait sur la déclaration d'un diagnostic de dépression fait par un médecin, l'utilisation d'antidépresseurs, et les réponses à un bref questionnaire. Le diagnostic de LS était fait par revue indépendante des dossiers médicaux par 2 rhumatologues, et la confirmation de la présence d'au moins 4 critères ACR. Les patientes ayant un diagnostic de LS antérieur à l'inclusion dans la cohorte étaient exclues, de même que celles chez qui le diagnostic n'avait pas pu être confirmé par l'étude du dossier médical. Dans cette étude, les femmes ayant un antécédent de dépression étaient plus fréquemment fumeuses que celles n'ayant pas eu de dépression (14.4 versus 10.5%), utilisaient plus fréquemment une contraception orale (38.7 versus 33.3%), et avaient moins d'activité physique (43.1 versus 48.2%). Les femmes ayant un antécédent de dépression avaient un risque de diagnostic de LS augmenté par 2 (HR 2.67 ; 95IC 1.91-3.75). Ce risque restait augmenté après ajustement sur l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac, l'utilisation d'une contraception orale, ou d'un traitement hormonal substitutif, et était plus fort chez les patientes déprimées ayant utilisées des traitements antidépresseurs, mais n'était pas différent selon le type d'antidépresseur. Le délai médian de diagnostic du LS après l'épisode de dépression était de 4.5 ans. Toutefois, chez les femmes chez qui le début des symptômes était mentionné, ceux-ci précédaient l'épisode dépressif d'environ un an. Dans cette étude longitudinale, prospective, sur 20 ans, le risque de diagnostic d'un LS était 2.5 fois plus important chez les femmes ayant un antécédent de dépression, avec un délai diagnostique de 4 ans alors qu'on peut éventuellement considérer que cet épisode dépressif était une manifestation de la maladie. On peut aussi considérer, de façon différente, que la dépression constitue un facteur de risque de survenue du LS, par une altération de l'immunité chez les patients déprimés. En effet, une littérature abondante a montré une modification des cytokines circulantes chez les patients déprimés, en particulier une augmentation de l'interleukine-6 (IL-6), du tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), ainsi que de divers facteurs de la coagulation. Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux d'une étude danoise, ayant montré une augmentation du risque de maladies auto-immunes, en de LS en particulier, chez les patients ayant reçu un traitement antidépresseur. Même si cette étude est probablement peu représentative de la population américaine dans son ensemble (population d'infirmières, dont 93% de femmes blanches), elle apporte des informations intéressantes, notamment sur la difficulté probable de faire un diagnostic de LS après une dépression inaugurale, reflétée ici par le long délai diagnostique si on considère la dépression comme partie intégrante des manifestations du LS.

Enfin, la troisième étude épidémiologique est moins détaillée, notamment dans la partie des méthodes, ce qui entraîne des difficultés d'interprétation des résultats, mais elle aborde une problématique originale et récente qui est celle du rôle de l'autophagie, un mécanisme

récemment décrit et récompensé par un prix Nobel en 2016, dans la pathogénie de la démence de type Alzheimer. L'autophagie est en effet un mécanisme intracellulaire par lequel les cellules recyclent leurs propres composants, ce qui leur permet de générer de l'énergie, et des métabolites. Or l'hydroxychloroquine est un médicament qui bloque l'autophagie, et on peut s'interroger sur un effet à long terme générant un blocage de la dégradation des plaques amyloïdes. Une étude de 2017 avait notamment soulevé cette problématique chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et exposés à l'hydroxychloroquine. La base de données exploitée pour répondre à cette question est anglaise, et comporte les données de soins primaires de 12 millions de sujets britanniques. La population ayant une maladie auto-immune exposée à plus d'un an d'hydroxychloroquine (il s'agissait pour 70% de polyarthrites rhumatoïdes, et pour seulement 17% de patients lupiques), n'avaient pas d'augmentation du risque de démence de type Alzheimer, en comparaison à une population de sujets ayant une maladie auto-immune mais non exposés à l'hydroxychloroquine (HR 0.81 (0.58-1.12),  $p=0.20$ ). En revanche, l'exposition à l'hydroxychloroquine réduisait significativement la mortalité chez les patients de moins de 70 ans (HR 0.66 (0.59-0.75,  $p<0.001$ ). L'utilisation des immunosuppresseurs semblait à peu près semblable dans les 2 populations (exposée et non exposée à l'hydroxychloroquine), alors que la corticothérapie semblait plus fréquemment utilisée chez les patients exposés à l'hydroxychloroquine. Cette étude peut donc rassurer ceux qui étaient inquiets du potentiel risque de l'hydroxychloroquine sur la survenue de démences de types Alzheimer, et nous incite à nouveau, si cela était nécessaire, à utiliser ce traitement de façon large pour réduire la mortalité dans la population des maladies auto-immunes.

Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Costenbader KH, Choi HK. All-Cause and Cause-Specific Mortality Trends of End-Stage Renal Disease due to Lupus Nephritis from 1995 to 2014. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2018 Sep 18 [cited 2018 Sep 26]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40729> ([PubMed](#))

Roberts AL, Kubzansky LD, Malspeis S, Feldman CH, Costenbader KH. Association of Depression With Risk of Incident Systemic Lupus Erythematosus in Women Assessed Across 2 Decades. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2018 Sep 26]; Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2018.2462> ([PubMed](#))

Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Chronic hydroxychloroquine/chloroquine exposure for connective tissue diseases and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 Sep 5;annrheumdis-2018-214016. ([PubMed](#))

---

