

Recueil national de « moelles lupiques » :
Constitution d'une cohorte rétrospective et prospective de cas d'atteintes hématologiques
d'origine centrale au cours du lupus érythémateux disséminé : étude multicentrique.

VERSION N°3 DU 01/04/2012

Investigateur coordonnateur : Pr Pascal Cathébras, Service de Médecine Interne, Hôpital Nord – CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, tel 0477828342, fax 0477828458.

Centres investigateurs :

Tous les services de Médecine Interne affiliés à la **Société Nationale Française de Médecine Interne**

Responsable de l'analyse anatomo-pathologique :

Dr Martine Ffrench, Laboratoire d'Hématologie, CH Lyon-Sud.

Chef de Projet : Emilie Chalayer, Interne, Service de Médecine Interne, Hôpital Nord – CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, tel 0477828342, fax 0477828458.

RESUME DE L'ETUDE

JUSTIFICATION/RATIONNEL : Le Lupus Erythémateux Disséminé (LED), est une maladie auto-immune chronique évoluant par poussées, dont l'origine est encore mal élucidée, associant des facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux. Au niveau clinique, le LED est caractérisé par une atteinte d'organes multiples et des anomalies biologiques. Les anomalies hématologiques sont classiques dans le LED [1]. Elles font partie des critères révisés de l'American College of Rheumatology qui définissent les critères diagnostiques de référence du LED [2]. Elles incluent la thrombopénie, la leucopénie, la lymphopénie et l'anémie hémolytique qui la plupart du temps sont des atteintes d'origine périphérique.

L'atteinte hématologique d'origine centrale au cours du LED est beaucoup plus rare. Elle inclue différentes complications dont l'aplasie médullaire (AM), la myélofibrose (MF) et l'érythroblastopénie. Ces atteintes d'origine centrale sont mal connues. Elles se caractérisent souvent par une pancytopenie qui peut survenir de façon inaugurale mais également au cours de l'histoire de la maladie. Il semble également que, par rapport aux aplasies et myélofibroses primitives, ces atteintes secondaires au LED aient un meilleur pronostic et répondent à une corticothérapie et/ou à d'autres traitements immunomodulateurs [1].

D'autre part, les aspects cyto-histo-pathologiques caractérisant l'atteinte de la moelle osseuse (MO) n'ont pas été systématiquement analysés bien que l'on sache que la MO fait partie des organes pouvant être atteints dans le LED [3]. Seulement quelques séries de cas avec de très faibles effectifs ont été publiées sur les complications au niveau de la MO dans le LED. L'étude de Voulgarelis *et al* concernant des biopsies ostéo-médullaires (BOM) chez les patients présentant un LED avec une ou des cytopénies inexplicées semble pourtant mettre en évidence des anomalies importantes de la MO à type de nécrose, de fibrose réticulinique, de dysplasies pouvant toucher toutes les lignées hématopoïétiques, et d'anomalies de l'architecture de la MO associées à des localisations anormales de précurseurs immatures [4]. Ces lésions semblent se recouper en partie avec celles décrites dans la myélofibrose auto-immune dite primitive [5].

En conclusion, les données actuelles sont très limitées. Elles ne permettent pas de caractériser et d'établir des références sur la prise en charge des atteintes hématologiques d'origine centrale chez les patients porteurs de LED, ceci ayant pour conséquences possibles que cette complication mal connue entraîne une errance au diagnostic et un traitement inadéquat s'il s'agit de l'épisode inaugural de la maladie lupique.

METHODOLOGIE : Etude rétrospective et prospective multicentrique ayant pour but d'apprécier les caractéristiques des complications hématologiques d'origine centrale avec aspect d'AM, de MF et/ou d'érythroblastopénie dans le cadre d'un LED.

POPULATION ETUDIEE : Patients présentant une « moelle lupique » inaugurale du LED ou au cours de l'évolution de la maladie suivis dans un des centres investigateurs.

OBJECTIF PRINCIPAL : Décrire les aspects cliniques des atteintes hématologiques d'origine centrale dans le LED.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

Décrire les aspects cyto-histopathologiques des atteintes hématologiques d'origine centrale au cours du LED par une relecture centralisée des myélogrammes et/ou BOM.

Identifier leur relation éventuelle avec les cytopénies périphériques.

Décrire des corrélations entre les manifestations cliniques et les aspects cyto-histopathologiques.

Décrire les traitements s'étant avérés efficaces ou non.

Placer ces atteintes médullaires dans l'histoire du lupus.

SOMMAIRE

RESUME DE L'ETUDE	1
1. INTRODUCTION OU RATIONNEL	4
2. OBJECTIFS.....	7
2.1. Objectif principal.....	7
Observer le profil clinique et le devenir des patients présentant un LED et des complications hématologiques d'origine centrale.	Erreur ! Signet non défini.
2.2. Objectifs secondaires.....	7
Clarifier l'histopathologie des bi ou pancytopenie d'origine centrale au cours du LED par une relecture centralisée des BOM.....	7
Identifier leur relation éventuelle avec les cytopénies périphériques (AHAI, PTI).....	7
Etablir des corrélations anatomo-cliniques.....	Erreur ! Signet non défini.
Préciser les traitements s'étant avérés efficaces ou non.....	7
Placer ces atteintes médullaires dans l'histoire du lupus.....	7
3. PLAN EXPERIMENTAL	8
4. POPULATION ETUDIEE	8
- Critères d'inclusion	8
- Critères de non inclusion.....	8
5. EVENEMENTS D'INTERET	Erreur ! Signet non défini.
6. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	10
7. CIRCULATION DES DONNEES.....	11
8. ANALYSE STATISTIQUE.....	12
8.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	12
8.2. Analyse statistique.....	12
8.2.1. Description de la population.....	12
Dans un premier temps, la population incluse sera décrite à l'aide des statistiques suivantes :.....	12
- pour les variables quantitatives : nombre d'observations disponibles, moyenne, écart-type, médiane, 1er et 3ème quartiles, minimum et maximum ;	12
8.2.2. Comparaison des groupes.....	Erreur ! Signet non défini.
9. FAISABILITE - CALENDRIER DE L'ETUDE.....	12
10. ORGANISATION DE L'ETUDE.....	13
11. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	13
11.1. Principes généraux.....	13
11.2. Protection des personnes.....	13
11.3. Aspect réglementaire.....	13
11.4. Rapport bénéfices/risques.....	13
12. REGLES PROPRES A L'ETUDE.....	13
12.1. Règles de publication.....	13
12.2. Propriété des données.....	13
13. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	14
14. ANNEXES	15
NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT	16

1. INTRODUCTION OU RATIONNEL

Abréviations : LED : lupus érythémateux disséminé ; AM : aplasie médullaire ; MF : myélofibrose ; MO : moelle osseuse ; BOM : biopsie ostéo-médullaire ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; PTI : purpura thrombopénique auto-immun ; SAM : syndrome d'activation macrophagique.

1.1. Généralités

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie chronique évoluant par poussées et dont l'origine est encore mal élucidée associant des facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux et hormonaux. La prévalence du LED est estimée entre 14 et 50 cas pour 100 000 habitants [1]. Elle est plus élevée chez les femmes en âge de procréer et dans certaines populations (afro-américaine, hispanique et asiatique). Les manifestations cliniques et la sévérité du LED varient selon l'origine ethnique, géographique et le sexe du patient. Au niveau clinique, il est caractérisé par une atteinte d'organes multiples et des anomalies biologiques. Les complications hématologiques qu'elles soient d'origine centrale ou périphérique sont présentes chez 80 à 93% des patients [1,6]. A l'heure actuelle, seulement quelques séries de cas avec de très faibles effectifs ont été publiées sur les complications hématologiques d'origine centrale dans le LED, qu'il s'agisse d'aplasie médullaire (AM), d'érythroblastopénie ou de myélofibrose (MF). Par ailleurs, quelques études de biopsies ostéomédullaires de patients présentant un LED avec une ou des cytopénies inexplicables semblent mettre en évidence d'importantes anomalies de la MO [4].

1.2. Les anomalies hématologiques d'origine périphérique

Les anomalies hématologiques sont classiques dans le LED. Elles font partie des critères révisés de l'American College of Rheumatology qui définit les éléments diagnostiques de référence du LED [2]. Elles incluent la thrombopénie, la leucopénie, la lymphopénie et l'anémie hémolytique qui la plupart du temps sont des atteintes d'origine périphérique, considérées comme en rapport avec un mécanisme auto-immun. Les atteintes hématologiques d'origine périphérique sont bien connues et on fait l'objet de nombreuses publications sur d'importantes cohortes.

L'anémie est présente chez 80 à 93% des patients suivant les séries que ce soit au diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie. Elle est le plus souvent normochrome normocytaire et dépend en partie de la sévérité et de la durée d'évolution du LED. Ses causes principales sont l'inflammation (40 à 46%), la carence martiale (30%), l'anémie hémolytique auto-immune (5 à 28%) avec un test de Coombs positif dans 17 à 22% des cas. D'autres causes plus rares sont citées telles que l'anémie d'origine hémorragique dans un contexte de thrombopénie, une origine médicamenteuse, l'hypersplénisme, l'anémie due à une atteinte rénale, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) et l'hypoplasie médullaire.

La lymphopénie est présente chez 20 à 82% des patients. Il a été montré qu'elle était corrélée à l'activité de la maladie. Elle peut être d'origine auto-immune, médicamenteuse et infectieuse particulièrement d'origine virale.

La leuconéutropénie concerne 18 à 57% des cas et peut être d'origine auto-immune, infectieuse, médicamenteuse, en rapport avec une myélodysplasie ou une MF.

La thrombopénie est présente chez 8 à 40% avec des disparités liées à la limite du taux de plaquettes choisie dans les différentes études (40%<150G/L, 26%<100G/L et 8%<50G/L). Elle peut être d'origine auto-immune, en rapport avec un syndrome des anti-phospholipides, une infection ou d'origine médicamenteuse [1,6–9].

1.3. Les anomalies hématologiques d'origine centrale

Bien que les atteintes hématologiques du LED d'origine périphérique soient prépondérantes, la réalité de l'existence d'atteintes d'origine centrale n'est pas contestée [1,4]. Ces atteintes sont représentées par l'aplasie médullaire, l'érythroblastopénie et la myélofibrose. La prévalence de

leur association au LED n'est pas connue. Elles sont souvent découvertes devant des anomalies de l'hémogramme ou des signes généraux [1]. Quelques séries de cas ont été publiés sur le sujet. Malheureusement leur hétérogénéité rend leur analyse difficile. D'une part, certaines séries sont orientées par le fait que les auteurs tentent de démontrer que leurs patients sont atteints d'une entité à part qu'ils nomment myélofibrose auto-immune, tout en présentant des patients ayant des critères diagnostiques du LED [5]. D'autre part, plusieurs séries prennent en compte d'autres maladies auto-immunes que le lupus [10]. Ainsi, il est très difficile de tirer des conclusions solides quant au profil des patients présentant ces « moelles lupiques ».

1.3.1. L'Aplasia Médullaire

L'Aplasia Médullaire est une affection rare avec une incidence en Europe estimée à $2/10^5$ habitants/an [11]. La plupart du temps il s'agit d'une maladie idiopathique mais elle peut également être secondaire à une autre pathologie notamment auto-immune comme le LED.

L'AM idiopathique est bien connue. Les critères diagnostiques associent une diminution stable de 2 ou 3 lignées sanguines et une moelle pauvre sur la biopsie ostéo-médullaire (BOM). L'étude de la moelle hématopoïétique est indispensable au diagnostic. Le frottis est typiquement désertique ou nettement appauvri, Tous les stades de maturation sont concernés et l'aspect cytologique des cellules résiduelles est normal. Il est possible d'observer un pourcentage augmenté de lymphocytes et/ou de plasmocytes matures. La BOM montre un appauvrissement en précurseurs hématopoïétiques. Le traitement en cas de maladie idiopathique consiste soit en une allogreffe soit en une association de sérum anti-lymphocytaire et de ciclosporine [11]. Il existe de forts arguments pour considérer l'AM idiopathique comme de nature auto-immune [12,13].

Dans le LED, seules quelques observations ont été publiées. Elle peut être en rapport avec la maladie [14–16] ou secondaire au traitement notamment par azathioprine [17]. La présence d'anticorps circulant de cellules précurseurs de la MO suggère que l'AM serait le résultat d'un processus auto-immun [18,19]. Le traitement n'étant pas codifié, différentes thérapeutiques ont été utilisées semblent-ils avec succès tels que la corticothérapie en association avec les androgènes, la cyclophosphamide, la plasmaphérese ou la ciclosporine [14,19–22].

1.3.2. La myélofibrose

La myélofibrose (MF) est une pathologie rare. Son incidence est de 3 à 7 nouveaux cas/million d'habitants/an [11]. Le plus souvent il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif lié à une anomalie clonale. Elle est alors appelée myélofibrose primitive (88% des patients) [23]. Elle peut également survenir secondairement à une néoplasie, à une infection chronique (HIV, tuberculose) ou à une maladie auto-immune comme le LED, plus rarement la sclérodermie ou le syndrome de Gougerot-Sjögren [24,25].

La MF primitive est assez bien connue. Elle est souvent asymptomatique mais elle peut parfois s'accompagner d'une asthénie, d'un syndrome anémique et de signes généraux. Le diagnostic est suspecté devant la découverte d'une splénomégalie et/ou d'anomalies de l'hémogramme. Dans la moitié des cas, il existe une hépatomégalie. Des adénopathies périphériques sont très rares. L'hémogramme peut montrer une anémie arégénérative, des déformations caractéristiques des hématies et une érythro-myélémie quasi constante. L'hyperleucocytose est habituellement modérée, la numération plaquettaire est quant à elle variable, volontiers augmentée au début. Il existe une anémie dans $\frac{3}{4}$ des cas. La numération des progéniteurs CD34+ circulants est généralement élevée, traduisant à la fois le caractère excessivement prolifératif de ces progéniteurs et leur migration dans le sang du fait de la fibrose médullaire. La ponction médullaire est habituellement vouée à l'échec en raison de la fibrose. La BOM est l'élément essentiel du diagnostic. Elle montre l'association d'une prolifération mégacaryocytaire dystrophique, d'une néoangiogénèse et d'une fibrose réticulinique indispensable au diagnostic. Plus récemment, la recherche de la mutation V617F de la protéine kinase JAK2 s'est ajoutée à l'arsenal diagnostique : elle est retrouvée dans un peu plus de 50% des cas de MF primitive. Le choix du traitement est discuté en fonction des caractéristiques du patient et de celles

de sa maladie allant de l'abstention thérapeutique à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [11].

Dans un contexte de LED, le diagnostic de MF secondaire peut s'avérer difficile en l'absence des critères diagnostiques du LED. Leur association a été décrite dans quelques séries de cas et plusieurs observations. Le LED est une cause rare de myélofibrose. La nécessité de la recherche d'anticorps antinucléaires devant toute MF peut être discuté comme leur lien de causalité s'ils sont présents. Les patients présentant une atteinte d'origine secondaire sont en général moins âgés que dans la myélofibrose primitive [1]. Il semble également que la présence d'une splénomégalie soit moins fréquente que dans la MF primitive et que son absence doive donc faire évoquer une origine auto-immune [23]. De même, certains auteurs proposent de rechercher systématiquement une cause secondaire en cas d'absence de la mutation de JAK2 [26]. Par ailleurs, la présence d'une érythro-myélémie doit faire suspecter une MF chez un patient lupique [1]. Enfin, la myélofibrose semble souvent inaugurale de la maladie lupique. Dans la série de Paquette, 5 des 8 patients décrits ont présenté les premiers symptômes d'auto-immunité en même temps que la MF [10]. Au niveau du traitement, la corticothérapie améliorerait les cytopénies chez la moitié des patients avec, chez les répondeurs ayant bénéficié d'une BOM de contrôle, au minimum une diminution de la fibrose et au mieux, une régression complète des lésions [1]. D'autres traitements ont également été rapportés avec de bons résultats (immunosuppresseurs et immunoglobulines IV). Certains auteurs proposent aussi d'évaluer l'utilisation du thalidomide ou du rituximab [27].

1.3.3. L'érythroblastopénie

L'érythroblastopénie est caractérisée par une anémie sévère normochrome normocytaire arégénérative associée à une disparition des précurseurs hématopoïétiques de la lignée rouge dans la MO en rapport avec une insuffisance quantitative de l'érythropoïèse [1]. Le tableau clinique est celui d'un syndrome anémique pur sans anomalie des organes hématopoïétiques. Le myélogramme montre une moelle de richesse normale avec une absence de la lignée érythroblastique (<5%) sans anomalie morphologique associée. Il n'existe pas de pousse exogène des progéniteurs érythroblastiques. L'érythroblastopénie peut être aiguë ou chronique. Lorsqu'elle est aiguë, elle est souvent spontanément résolutive et d'origine virale, principalement liée au parvovirus B19 notamment au cours des anémies hémolytiques constitutionnelles (lié au tropisme viral pour les cellules érythroblastiques), parfois à l'EBV ou au virus de l'hépatite B. Elle peut également être toxique (chloramphénicol), liée à une insuffisance rénale aiguë ou être idiopathique.

L'érythroblastopénie chronique, elle, peut-être congénitale, associée à une hémopathie, d'origine immunologique isolée, ou associée à une maladie auto-immune notamment le LED [28–31]. Différents mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer l'atteinte auto-immune dans le LED comme la présence d'un anticorps anti-érythroblaste, anti-CFU-E ou anti-érythropoïétine et/ou l'existence de lymphocytes T cytotoxiques agissant contre les précurseurs de l'érythropoïèse. In vitro, Il a été montré chez un patient atteint de LED et d'érythroblastopénie que les IgG de son sérum inhibaient la croissance des précurseurs érythroblastiques [32]. Par ailleurs, le rôle du parvovirus a été discuté dans la genèse du LED [33]. Il semble important de rechercher systématiquement cette infection par PCR dans la moelle osseuse en cas d'érythroblastopénie car son existence implique un traitement par immunoglobulines polyvalentes. Les autres traitements rapportés sont les corticoïdes, la ciclosporine, le cyclophosphamide et plus récemment le rituximab [1,34].

1.3.4. L'aspect histopathologique des « moelles lupiques »

L'aspect histopathologique de la MO dans le LED a fait l'objet de quelques études qui ont cherché à caractériser l'atteinte de la MO dans le LED car celle-ci n'est pas systématiquement analysée bien que l'on sache que la MO fait partie des organes pouvant être atteints. L'étude des BOM dans les atteintes hématologiques d'origine centrale dans le LED peut mettre en évidence de nombreuses anomalies susceptibles de s'associer entre elles à divers degrés, avec notamment de la fibrose réticulinique, une diminution des différentes lignées hématopoïétiques prédominant sur la

lignée granuleuse et une hémophagocytose (SAM) [1]. Une étude portant sur une cohorte de 21 patients lupiques présentant des cytopénies périphériques sans qu'elles soient en rapport avec un traitement immunosuppresseur, a ainsi pu mettre en évidence plusieurs caractéristiques plus ou moins marquées comprenant une hypocellularité, une augmentation de la réticuline, de la nécrose et/ou la présence d'une plasmocytose [3]. Une étude comparant une cohorte de 40 patients présentant un LED associé à des cytopénies inexplicées et à 10 patients avec une myélodysplasie, a montré de nombreuses ressemblances entre les 2 groupes de patients au niveau de l'analyse de la BOM avec notamment chez tous les patients une dysérythropoïèse, des anomalies des mégacaryocytes, de l'architecture médullaire et de la diminution des cellules CD34+, poussant les auteurs à se poser la question d'un nouveau concept de « myélodysplasie lupique » [4].

1.4. Conclusion

Le LED est une maladie auto-immune cliniquement très polymorphe pouvant toucher de multiples organes. L'aplasie médullaire, l'érythroblastopénie et la myélofibrose sont des affections rares caractérisées par des anomalies des lignées hématopoïétiques au niveau de la moelle osseuse, associée à de la fibrose réticulinique dans le cas de la myélofibrose et souvent découvertes devant des anomalies hématologiques ou des signes généraux. Les données actuelles sur ce type d'atteinte sont assez limitées. Elles ne permettent pas de caractériser et d'établir des recommandations sur leur prise en charge. Cette absence de références a pour conséquences possibles, d'une part, un risque d'errance au diagnostic s'il s'agit de l'épisode inaugural de la maladie lupique, et d'autre part que la crainte de cette complication rare pousse les équipes à sur-traiter (par exemple par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques). De plus, le manque d'étude sur la MO des patients atteints de LED participe à maintenir l'idée générale que l'implication de cet organe est davantage liée à aux effets secondaires des médicaments cytotoxiques qu'à la maladie en elle-même. Les études publiées jusqu'ici sur les « moelles lupiques » rapportent des données mélangeant différentes maladies auto-immunes [10] ou portant sur de très faibles cohortes [1]. Les stratégies thérapeutiques ne sont pas codifiées. Aucun protocole n'a cherché à colliger les cas de « moelles lupiques » en France.

Une étude uniquement prospective n'est pas envisageable car la fréquence de cette maladie et de ce type de complication est très faible. Le but de notre travail est donc d'apprécier grâce à une étude rétrospective et prospective multicentrique les caractéristiques cliniques, biologiques, la prise en charge thérapeutique et son efficacité, chez les patients présentant une « moelle lupique » comme l'AM, l'érythroblastopénie et la MF, de façon inaugurale ou au cours de l'évolution du LED.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal.

Décrire les aspects cliniques des atteintes hématologiques d'origine centrale dans le LED.

2.2. Objectifs secondaires.

Décrire les aspects cyto-histopathologiques des bi- ou pancytopénies d'origine centrale au cours du LED par une relecture centralisée des myélogrammes et/ou BOM.

Identifier leur relation éventuelle avec les cytopénies périphériques (AHAI, PTI).

Décrire des corrélations entre les aspects cliniques et les aspects cyto-histopathologiques.

Décrire les traitements s'étant avérés efficaces ou non.

Placer ces atteintes médullaires dans l'histoire du lupus.

3. PLAN EXPERIMENTAL

Une étude uniquement prospective n'est pas envisageable car la fréquence de cette maladie et de ce type de complication est très faible. Il s'agit donc d'une étude de cohorte rétrospective et prospective multicentrique incluant des patients présentant une atteinte hématologique d'origine centrale dans le cadre d'un lupus érythémateux disséminé dans les services de Médecine Interne affiliés à la Société Nationale Française de Médecine Interne.

Dans un premier temps l'étude recueillera les données rétrospectives puis dans un second temps des données prospectives.

4. POPULATION ETUDIEE

L'étude sera proposée à tous les patients porteurs d'un lupus érythémateux disséminé (LED) et suivis dans un des centres investigateurs de l'étude, au diagnostic ou lors de leur suivi et ayant présenté une complication hématologique d'origine centrale.

- Critères d'inclusion

- Patient majeur affilié ou ayant droit d'un régime de sécurité sociale
- Patient porteur d'un LED selon les critères révisés de l'American College of Rheumatology (cf annexe)
- Patient présentant une complication hématologique d'origine centrale avec preuve cytologique et/ou histologique sur myélogramme et/ ou biopsie ostéomédullaire, comprenant par exemple les aspects de MF, AM et érythroblastopénie.

- Critères de non inclusion

- Patients dont les données cliniques et biologiques sont inexploitable ou incorrectes
- Patients ayant exprimé son opposition de participer à l'étude
- Patients présentant une atteinte hématologique d'origine exclusivement périphérique
- Patients présentant une atteinte hématologique centrale d'origine monoclonale

Constitution de la cohorte rétrospective :

L'étude a reçu le soutien du Conseil Scientifique de la Société Nationale Française de Médecine Interne. Le recrutement sera réalisé via les centres investigateurs qui seront informés du début de l'étude par mail puis relancé par téléphone. Les services de médecine interne sont les services référents du lupus érythémateux disséminé. Le risque est donc très faible que des patients ne soient pas recrutés car suivis dans un autre service. Le recueil a de fortes chances d'être très exhaustif car d'une part il s'agit d'une complication rare et d'autre part d'une complication très grave nécessitant une hospitalisation. Il y a donc également peu de chances que les centres recruteurs oublient ces patients.

Constitution de la cohorte prospective :

Les centres investigateurs seront informés que l'étude est rétrospective mais également prospective. Ils seront annuellement relancés par mail de la poursuite du recueil des patients via le réseau de la Société Nationale Française de Médecine Interne. Le recueil fera également l'objet de présentation lors de congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne. De la même façon que pour la constitution de la cohorte rétrospective, il y a peu de chance que les patients ne soient pas déclarés s'agissant d'une complication rare et très grave du LED.

5. EVENEMENT D'INTERET

Patient présentant un lupus érythémateux disséminé et une complication hématologique d'origine centrale.

6. CRITERES DE JUGEMENT

6.1. Critère principal

Profil clinique des patients présentant un LED et une complication hématologique d'origine centrale. Sera pris en compte dans le profil :

- Age au diagnostic et au moment de la complication hématologique
- Sexe
- Nombre et types de critères de l'ACR (cf annexe 2)
- ATCD médicaux
- Durée de la maladie
- Durée préalable avant la complication
- Durée de la complication
- Atteinte musculosquelettique, cutanée, rénale, neuropsychiatrique au moment du diagnostic et au moment de la complication hématologique.
- Présence d'une splénomégalie, hépatomégalie, arthralgies, ulcères buccaux, gingivorragie, purpura, sérite, adénopathies et rash malarique
- Taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, des plaquettes, de l'hémoglobine, des réticulocytes, VGM au diagnostic, au moment de la complication, après le traitement et actuellement
- Taux ACAN, ACAN solubles, anti-DNA natif, taux du complément, antiphospholipides, anticoagulant circulant
- Résultat du test de Coombs
- Si réalisé, dosages vitaminiques, recherche parvovirus

6.2. Evénements secondaires

- Aspects cyto-histopathologiques des atteintes d'origine centrale au cours du LED avec relecture centralisée des myélogrammes et BOM et recueil des données suivantes :

- Cellularité de la moelle
- Augmentation de la réticuline
- Nécrose
- Erythrophagocytose
- Plasmocytose
- Dysérythropoïèse
- Dismégacaryopoïèse
- Dysmyélopoïèse
- Anomalies de l'architecture médullaire
- Anomalies vasculaires à type de dilatation des sinusoides
- Localisation anormale des précurseurs immatures
- Infiltration lymphoïde polyclonale

- Identifier leur relation éventuelle avec les cytopénies périphériques en recueillant les antécédents de AHAI et PTI dont le diagnostic aura été porté par le médecin interniste du patient sur les analyses biologiques.

- Décrire des corrélations entre les aspects cliniques et les aspects cyto-histopathologiques grâce aux données recueillies du profil du patient et des aspects cyto-histopathologiques.

- Décrire les traitements s'étant avérés efficaces ou non par le recueil de :

- Durée de la maladie
- Indication des traitements :
 - Traitement de fond
 - Sévérité de l'atteinte
 - Réponse clinique
 - Echec thérapeutique

- Modification thérapeutique
- Corticodépendance
- Décès

Sera considéré comme patient présentant une réponse clinique au traitement utilisé, tout patient ne présentant pas d'échec au traitement. L'échec est défini par une rechute clinique ayant obligé le médecin à un changement thérapeutique. Ce changement thérapeutique peut-être une modification soit de la dose, soit du traitement.

- Placer ces atteintes médullaires dans l'histoire du lupus grâce au recueil de la date de la complication et de la date du diagnostic de LED.

7. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Constitution de la cohorte rétrospective :

1) La sélection :

La première étape consiste à sélectionner tous les patients présentant les critères d'éligibilité.

Ceux-ci seront sélectionnés dans un des services de l'étude :

- à partir de la cohorte de patients suivis dans un des centres investigateurs
- à partir de la cohorte de patients ayant été suivi dans un des centres investigateurs

Ce travail sera effectué par chaque centre investigateur à partir des dossiers médicaux des patients.

2) L'inclusion :

Pour les patients suivis ou ayant été suivis dans le service :

- L'investigateur de l'étude enverra par courrier la notice d'information les informant de l'étude et du recueil de leurs données de santé. Pour toutes questions concernant l'étude, ou pour tous refus de participation, les sujets devront contacter l'investigateur de l'étude.
- En absence de refus du patient 1 mois après l'envoi du courrier, les patients seront inclus dans l'étude.
- Les données seront recueillies par l'investigateur de chaque centre directement à partir du dossier médical du patient sur le cahier de recueil des données.
- Aucun suivi n'est prévu dans cette étude

Constitution de la cohorte prospective :

1) La sélection :

De la même façon, la première étape consiste à sélectionner tous les patients présentant les critères d'éligibilité.

Ceux-ci seront sélectionnés dans un des services de l'étude :

- Le jour du diagnostic d'une complication hématologique d'origine centrale des patients présentant un LED dans un des centres investigateurs.

Ce travail de sélection sera effectué par chaque centre investigateur par le médecin ayant diagnostiqué la complication hématologique d'origine centrale lors de l'hospitalisation du patient.

2) L'inclusion :

Pour ces patients sélectionnés le jour du diagnostic, la notice d'information leur sera remise pendant l'hospitalisation. En l'absence de refus, le patient sera inclus.

Les données seront recueillies par l'investigateur de chaque centre directement à partir du dossier médical du patient sur le cahier de recueil des données. Aucun suivi n'est prévu dans cette étude

8. DONNEES RECUEILLIES

- Age au diagnostic et au moment de la complication hématologique
- Sexe
- Nombre et le type de critères de l'ACR (cf annexe 2)
- ATCD médicaux
- Durée de la maladie
- Indication des traitements :
 - Traitement de fond
 - Sévérité de l'atteinte
 - Réponse clinique
 - Echec thérapeutique
 - Modification thérapeutique
 - Corticodépendance
 - Décès
- Durée préalable avant la complication
- Durée de la complication
- Durée d'un éventuel traitement dans les suites
- Atteinte musculosquelettique, cutanée, rénale, neuropsychiatrique au moment du dg et au moment de la complication hématologique.
- Présence d'une splénomégalie, hépatomégalie, arthralgies, ulcères buccaux, gingivorragie, purpura, sérite, adénopathies et rash malarique
- Taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, des plaquettes, de l'hémoglobine, des réticulocytes, VGM au diagnostic, au moment de la complication, après le traitement et actuellement
- Présence d'un SAPL, d'une thrombopénie immunologique et anémie hémolytique auto-immune
- Résultats du myélogramme et/ou de la BOM du cytologiste ou de l'anatomopathologiste du centre recruteur
- Résultats de la relecture du myélogramme et/ou de la BOM centralisée :
 - Cellularité de la moelle
 - Augmentation de la réticuline
 - Nécrose
 - Erythrophagocytose
 - Plasmocytose
 - Dysérythropoïèse
 - Dismégacaryopoïèse
 - Dysmyélopoïèse
 - Anomalies de l'architecture médullaire
 - Anomalies vasculaires à type de dilatation des sinusoides
 - Localisation anormale des précurseurs immatures
 - Infiltration lymphoïde polyclonale
- Taux ACAN, ACAN solubles, anti DNA natif, taux du complément, antiphospholipides, anticoagulant circulant
- Résultat du Coombs positif ou négatif
- Si réalisé, dosages vitaminiques, recherche parvovirus

Afin de minimiser, le nombre de données incomplètes, les données adressées par les centres seront colligées puis secondairement, les médecins ayant pris en charge les patients pour lesquels il existe des données manquantes seront contactés par mail puis par téléphone si nécessaire.

9. CIRCULATION DES DONNEES

Le recueil de données sera effectué par l'investigateur de chaque centre directement à partir du dossier médical du patient. Une fiche de recueil simple sur papier sera à compléter et à renvoyer avec les comptes-rendus du myélogramme et de la BOM et les compte-rendu d'hospitalisation en rapport avec la complication par courrier en recommandé au Service de Médecine Interne du CHU de Saint-Étienne à l'intention du Pr Pascal Cathébras/Emilie Chalayer. Avant l'envoi des documents au CHU de Saint-Etienne, les noms, prénoms et dates de naissance ou tout autre identifiant seront effacés. Les données seront identifiées par un numéro de code à 2 chiffres et les initiales du patient (1^{ère} lettre du nom et 1^{ère} lettre du prénom).

Les données seront saisies par le chef de projet dans le service de Médecine Interne du CHU de Saint Etienne, sur le logiciel Access*. Le contrôle de qualité des données sera réalisé par le chef de projet.

L'analyse des données sera effectuée au CHU de Saint-Étienne.

10. ANALYSE STATISTIQUE

10.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires.

A notre connaissance, aucune étude n'a analysé le profil clinique et le devenir des patients présentant un LED et des complications hématologiques d'origine centrale. En effet, les seules données disponibles sur le sujet portent sur des très faibles effectifs de patients et n'étant pas tous atteints de LED. En l'absence d'hypothèses fiables concernant les complications hématologiques d'origine centrale au cours du LED, il est impossible de calculer un nombre de sujets. L'enquête préalable à l'étude que nous avons réalisé, nous à permis d'établir un potentiel minimum de 20 patients. Nous proposons donc d'inclure au minimum 20 patients porteurs de LED, de façon arbitraire par rapport au potentiel d'inclusion des services de Médecine Interne affiliés à la Société Nationale Française de Médecine Interne.

10.2. Analyse statistique.

10.2.1. Description de la population

Dans un premier temps, la population incluse sera décrite à l'aide des statistiques suivantes :

- pour les variables quantitatives : nombre d'observations disponibles, moyenne, écart-type, médiane, 1er et 3ème quartiles, minimum et maximum ;
- pour les variables qualitatives : fréquences absolues et relatives (exprimées en %).

11. FAISABILITE - CALENDRIER DE L'ETUDE

Selon les critères d'inclusion et l'enquête préalable réalisée, nous estimons à au minimum 20 patients le potentiel de recrutement.

Dates de début des inclusions : mai 2012 après les accords du CCTIRS et de la CNIL

Recueil des données rétrospectives : de mai 2012 à juillet 2014

Exploitation des résultats rétrospectifs: juillet-septembre 2014

Rendu des résultats rétrospectifs avec rapport d'étude : novembre 2014

12. ORGANISATION DE L'ETUDE

Investigateur coordonateur : Pr Pascal Cathébras

Centres investigateurs: Services de Médecine Interne affiliés à la Société Nationale Française de Médecine Interne.

Responsable de la mesure des critères d'évaluation : Emilie Chalayer

Personne chargée du contrôle de qualité de la recherche : Pr Pascal Cathébras

Personne chargée de la saisie des données : Emilie Chalayer

Responsable de l'analyse statistique : Emilie Chalayer

Responsable de l'analyse anatomo-pathologique: Dr Martine Ffrench

Chef de Projet: Emilie Chalayer

13. CONSIDERATIONS ETHIQUES

13.1. Principes généraux.

Le protocole est en conformité avec les principes d'éthique établis par la 18ème Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964) et par les amendements établis lors des 29ème (Tokyo 1975), 35ème (Venise 1983), 41ème (Hong Kong 1989), 48ème (Somerset West 1996) la 52ème (Edinburg 2000) et révisée lors de la 54ème Assemblée Médicale Mondiale (Washington 2002). Il sera conduit conformément aux recommandations ICH de Bonnes Pratiques Cliniques.

13.2. Protection des personnes.

L'étude n'entre pas dans le cadre de la Loi du 9 août 2004, car les actes pratiqués le sont de manière habituelle sans procédure invasive supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. Chaque patient recevra une notice d'information (annexe 1) lui indiquant son droit d'accès aux données collectées.

13.3. Aspect réglementaire.

Les informations concernant les patients participant à cette étude seront anonymisées et informatisées et les avis du CCTIRS et de la CNIL seront demandés avant de débiter la recherche.

13.4. Rapport bénéfices/risques.

L'étude ne comportant aucune investigation supplémentaire à la pratique courante, il n'est pas prévu pour le patient de bénéfice, de risques ou d'indemnisation liés à la recherche.

14. REGLES PROPRES A L'ETUDE

14.1. Règles de publication.

L'étude devra donner lieu à une publication dans les meilleurs délais après la fin de l'étude. Le Pr Pascal Cathébras sera responsable de la publication.

14.2. Propriété des données.

Les données sont la propriété de l'investigateur coordonnateur. Leur accès et leur utilisation seront sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur.

15. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dubois EL. Dubois' lupus erythematosus. Williams & Wilkins; 1997.
- [2] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271–7.
- [3] Pereira RM, Velloso ER, Menezes Y, Gualandro S, Vassalo J, Yoshinari NH. Bone marrow findings in systemic lupus erythematosus patients with peripheral cytopenias. *Clin. Rheumatol.* 1998;17:219–22.
- [4] Voulgarelis M, Giannouli S, Tasidou A, Anagnostou D, Ziakas PD, Tzioufas AG. Bone marrow histological findings in systemic lupus erythematosus with hematologic abnormalities: a clinicopathological study. *Am. J. Hematol.* 2006;81:590–7.
- [5] Pullarkat V, Bass RD, Gong JZ, Feinstein DI, Brynes RK. Primary autoimmune myelofibrosis: definition of a distinct clinicopathologic syndrome. *Am. J. Hematol.* 2003;72:8–12.
- [6] Khibri H, Lamchachti L, Kouhen N, Amrani K, Boukhrissa A, Cherqui N, Khammar Z, Lahlou M, Berrady R, Rabhi S, Bono W. Atteinte hématologique au cours du lupus. À propos de 87 cas. *La Revue de Médecine Interne* 2010;31, Supplement 3:S351–S352.
- [7] Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev.* 1993;7:199–207.
- [8] Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology* 2007;12:257–61.
- [9] Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2243–54.
- [10] Paquette RL, Meshkinpour A, Rosen PJ. Autoimmune myelofibrosis. A steroid-responsive cause of bone marrow fibrosis associated with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:145–52.
- [11] Référentiel de la Société Française d'Hématologie 2009.
- [12] Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005;365:1647–56.
- [13] Li JP, Zheng CL, Han ZC. Abnormal immunity and stem/progenitor cells in acquired aplastic anemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2010;75:79–93.
- [14] Seo S-R, Lee S-J, Park D-J, Kim T-J, Park Y-W, Lee S-S. Successful treatment using cyclosporine in a patient with lupus complicated by aplastic anemia: a case report and review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011;29:708–11.
- [15] Abdou NI, Verdirame JD, Amare M, Abdou NL. Heterogeneity of pathogenetic mechanisms in aplastic anemia. Efficacy of therapy based on in-vitro results. *Ann. Intern. Med.* 1981;95:43–50.
- [16] Fitch JJ, Cline MJ, Saxon A, Golde DW. Serum inhibitors of hematopoiesis in a patient with aplastic anemia and systemic lupus erythematosus. Recovery after exchange plasmapheresis. *Am. J. Med.* 1979;66:537–42.
- [17] Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q. J. Med.* 1991;80:605–12.
- [18] Brooks BJ Jr, Broxmeyer HE, Bryan CF, Leech SH. Serum inhibitor in systemic lupus erythematosus associated with aplastic anemia. *Arch. Intern. Med.* 1984;144:1474–7.
- [19] Bailey FA, Lilly M, Bertoli LF, Ball GV. An antibody that inhibits in vitro bone marrow proliferation in a patient with systemic lupus erythematosus and aplastic anemia. *Arthritis Rheum.* 1989;32:901–5.
- [20] Stricker RB, Shuman MA. Aplastic anemia complicating systemic lupus erythematosus: response to androgens in two patients. *Am. J. Hematol.* 1984;17:193–201.
- [21] Walport MJ, Hubbard WN, Hughes GR. Reversal of aplastic anaemia secondary to systemic lupus erythematosus by high-dose intravenous cyclophosphamide. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:769–70.
- [22] Roffe C, Cahill MR, Samanta A, Bricknell S, Durrant ST. Aplastic anaemia in systemic lupus erythematosus: a cellular immune mechanism? *Br. J. Rheumatol.* 1991;30:301–4.

- [23] Aharon A, Levy Y, Bar-Dayan Y, Afek A, Zandman-Goddard G, Skurnik Y, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. Successful treatment of early secondary myelofibrosis in SLE with IVIG. *Lupus* 1997;6:408–11.
- [24] Gisser SD, Chung KB. Acute myelofibrosis in progressive systemic sclerosis. Report of a case developing during long term chlorambucil therapy and discussion of pathogenetic factors. *Am. J. Med.* 1979;67:151–4.
- [25] Marie I, Levesque H, Cailleux N, Lepretre S, Duval C, Tilly H, Courtois H. An uncommon association: Sjögren's syndrome and autoimmune myelofibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:370–1.
- [26] Sacré K, Aguilar C, Deligny C, Choudat L, Koch P, Arfi S, Papo T. Lytic bone lesions in lupus-associated myelofibrosis. *Lupus* 2010;19:313–6.
- [27] Espitia-Thibault A, Néel A, Masseur A, Delaunay J, Espitia O, Hamidou M. Myélobiose et lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne* 2011;32, Supplement 1:S157–S158.
- [28] Agudelo CA, Wise CM, Lyles MF. Pure red cell aplasia in procainamide induced systemic lupus erythematosus. Report and review of the literature. *J. Rheumatol.* 1988;15:1431–2.
- [29] Francis DA. Pure red-cell aplasia: association with systemic lupus erythematosus and primary autoimmune hypothyroidism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:85.
- [30] Franzén P, Friman C, Pettersson T, Fyhrquist F, Ruutu T. Combined pure red cell aplasia and primary autoimmune hypothyroidism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1987;30:839–40.
- [31] Krantz SB, Moore WH, Zaentz SD. Studies on red cell aplasia. V. Presence of erythroblast cytotoxicity in G-globulin fraction of plasma. *J. Clin. Invest.* 1973;52:324–36.
- [32] Cavalcant J, Shaddock RK, Winkelstein A, Zeigler Z, Mendelow H. Red-cell hypoplasia and increased bone marrow reticulin in systemic lupus erythematosus: reversal with corticosteroid therapy. *Am. J. Hematol.* 1978;5:253–63.
- [33] Sève P, Ferry T, Charhon A, Calvet A, Broussolle C. Manifestations systémiques des infections à parvovirus B19. *La Revue de médecine interne* 2004;25:740–51.
- [34] Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009;23:249–59.

16. ANNEXES

Annexe 1 : Notice d'information CNIL (projet hors Loi du 9 août 2004).

Annexe 2 : Critères révisés de l'American College of Rheumatology

Recueil national de « moelles lupiques » :
Constitution d'une cohorte rétrospective et prospective de cas d'atteintes hématologiques
d'origine centrale au cours du lupus érythémateux disséminé : étude multicentrique.

NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

Madame, Monsieur,

Vous êtes ou avez été suivi, à l'hôpital dans un service de Médecine Interne pour un Lupus Erythémateux Disséminé. De part votre pathologie, vous avez présenté une complication d'ordre hématologique avec une atteinte au niveau de votre moelle osseuse. A l'heure actuelle, aucune étude n'a recherché le profil et le devenir des patients présentant une telle complication.

Afin de répondre à ces questions, le CHU de Saint-Étienne souhaite organiser une étude intitulée « Recueil national d'observations de « moelles lupiques » ».

En pratique, il n'y aura pas de visites, ni d'examen supplémentaires liés à cette étude. Les données concernant vos antécédents médicaux (votre pathologie et les traitements associés à celle-ci), seront recueillies directement à partir de votre dossier médical se trouvant dans le service de Médecine Interne dans lequel vous êtes ou avez été suivis.

Votre participation est facultative. Si vous refusez de participer à cette étude, cela ne modifiera en rien votre prise en charge ni votre traitement.

Si vous refusez la consultation de votre dossier, nous vous prions d'appeler le Pr Pascal Cathébras du Service de Médecine Interne du CHU de Saint-Étienne au 04 77 82 83 42 afin de lui faire part de votre décision dans un délai de 1 mois après la réception de ce courrier.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Saint-Étienne vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales (1ère lettre du nom, 1ère lettre du prénom). Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et à d'autres entités du CHU de Saint-Étienne. Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisés dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous souhaitez faire appliquer ce droit il suffit que vous contactiez le Pr Pascal Cathébras du Service de Médecine Interne du CHU de Saint-Étienne au 04 77 82 83 42 afin de lui faire part de votre avis.

Même après le délai d'un mois suivant la réception de ce courrier (date à laquelle commencera la consultation des dossiers), vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision et demander que les données vous concernant soient retirées de l'analyse. Vous devez contacter le Pr Pascal Cathébras du Service de Médecine Interne du CHU de Saint-Étienne au 04 77 82 83 42.

Vous remerciant de votre coopération.

Pr Pascal CATHEBRAS

ANNEXE 1

Critères révisés de l'American College of Rheumatology [2]

CRITERES DE L'ACR

- Eruption malaire en ailes de papillon
 - Lupus discoïde
 - Photosensibilité
 - Ulcérations buccales et nasopharyngées
 - Polyarthrite non érosive
 - Pleurésie ou péricardite
 - Atteinte rénale : protéinurie >0.5 g/24 h, cylindres urinaires
 - Atteinte neurologique : convulsions, psychose en l'absence de médicaments inducteurs
 - Atteinte hématologique : Anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose
ou leucopénie < 4 000/mm³ constatée au moins à 2 reprises
ou lymphopénie < 1 500/mm³ constatée au moins à 2 reprises
ou thrombopénie < 100 000/mm³ en l'absence de cause
médicamenteuse
 - Désordre immunologique :
 - anticorps anti-ADN natif,
 - anticorps anti-Sm,
 - anticorps anti-phospholipides
soit anticardiolipine de type IgG ou IgM à taux élevés
ou anticoagulant circulant lupique
ou sérologie syphilitique dissociée
 - Présence d'un titre anormal d'anticorps anti-nucléaires
-