

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2017

N° 136

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

par

Pascal WOAYE HUNE  
né le 17 Janvier 1987 à Gennevilliers

---

Présentée et soutenue publiquement le 14 Septembre 2017

---

Modification de l'espace QT chez les patients atteints de connectivites porteurs  
d'anticorps anti-SSA : mythe ou réalité ?

---

Président : Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Antoine NEEL



## ***Remerciements***

Au Docteur Antoine NEEL, merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant, et de t'être autant investi dans l'accompagnement de mon travail.

Au Professeur Mohamed HAMIDOU, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, et plus largement, merci de votre accompagnement et vos conseils durant mes 5 années d'internat.

Au Professeur Benoît LE GOFF, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury, et d'avoir participé aux inclusions des patients.

Au Professeur Vincent PROBST, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury, et de m'avoir orienté vers votre équipe de rythmologie.

Au Docteur Nicolas MAILLET, merci pour tes conseils avisés concernant toute la partie cardiologique de cette thèse, ainsi que pour avoir relu mes 103 ECG.

Au Docteur Antoine VANNIER, merci pour tes conseils avisés sur mes analyses statistiques.

Merci aux équipes médicales de Médecine Interne, de Rhumatologie et de Dermatologie pour avoir inclus les patients de cette étude, ainsi que leurs équipes paramédicales, pour avoir réalisé leurs bilans et ECG. Mention spéciale à l'équipe d'Hôpital de Jour de Médecine Interne, chez qui je prenais plaisir à venir remplir mon tableur Excel, et en profiter pour prendre le goûter.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai croisées durant ces 5 années d'internat, qui en plus de m'avoir formé, m'ont aidé à grandir.

Merci à mon père, ma mère et mes 3 sœurs, éparpillés aux 4 coins de la France (voire plus loin), pour leur soutien indéfectible, particulièrement depuis ces 12 dernières années.

Merci à Léa, pour ton soutien, ainsi que pour tous ces moments incroyables, et ceux à venir !

Merci à Anne-Martine pour ces 2 années de coloc, et ton amitié!

A la fabuleuse fanfare des Trompettes de Fallope, que j'ai vu naître, grandir, et que j'espère retrouver un jour. Mention spéciale au pupitre des trombones, dont tout le monde s'accorde à dire qu'il est le meilleur pupitre de tous les temps (et au-delà).

A mes amis marseillais Kevin et Olivier, membres de la fine équipe des Rat-Ô-Lovers, qui résistera à l'éloignement géographique qui nous guette.



## 1. Table des matières

---

<b>3. Introduction.....</b>	<b>4</b>
Généralités .....	4
Anticorps anti-SSA et BAV congénital .....	5
Anticorps anti-SSA et allongement du QT .....	5
<b>4. Méthode.....</b>	<b>10</b>
Population d'étude .....	10
Données recueillies .....	10
Cliniques .....	10
Biologiques .....	10
Electrocardiographiques .....	11
Analyses statistiques.....	11
Analyse descriptive .....	11
Analyse comparative.....	11
Gestion des données manquantes .....	11
<b>5. Résultats.....</b>	<b>12</b>
Description de la cohorte .....	12
Analyse univariée .....	14
Analyse multivariée .....	15
Evaluation de la concordance des mesures de QTc.....	16
<b>6. Discussion.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Bibliographie .....</b>	<b>21</b>
<b>8. Annexes.....</b>	<b>24</b>



## 2. Liste des abréviations

---

AA : Acides aminés

BAV : Bloc atrio-ventriculaire

Ca<sup>2+</sup> : Calcium

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assays

kDa : Kilo-Dalton

ICC : Coefficient de Corrélation Intra-Classe

LES : Lupus érythémateux systémique.

ms : millisecondes

OR : Odds Ratio

QTc : intervalle QT corrigé

SSA+/SSA- : patients porteurs / non-porteurs d'anticorps anti-SSA

ScS : Sclérodémie systémique

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

## 3. Introduction

---

### **Généralités**

Les pathologies regroupées sous le nom de connectivites sont associées à une mortalité augmentée, comparativement à la population générale. Ainsi, une étude américaine de survie de 1995 sur une cohorte prospective de 665 patients lupiques a retrouvé une mortalité de 18.6%, dont 8.1% de mort subite (1). En comparaison, le taux de mort subite d'origine cardiaque en population générale était d'environ 0.14% aux Etats-Unis en 2017. Une des explications de cette surmortalité des patients lupiques était une plus grande fréquence d'arythmies graves.

Depuis, plusieurs équipes ont cherché un facteur explicatif à cette plus grande fréquence d'arythmies, avec les anticorps anti-SSA en ligne de mire. En effet, on sait depuis une trentaine d'années que dans le cas d'une grossesse, la présence dans le sang maternel d'anticorps anti-SSA est fortement corrélée à la survenue d'un BAV congénital chez le nouveau-né (et ce aussi bien chez les mères asymptomatiques que celles atteintes de maladies auto-immunes) (2). D'autres atteintes cardiaques surajoutées peuvent également survenir (cardiopathie dilatée, fibroélastose endomyocardique) (3,4).



Les anticorps anti-SSA (ou anti-Ro) reconnaissent 2 types de protéines : une de 60 kDa, et de 52 kDa. Leur prévalence en population générale est estimée à 0.5%. Ils sont retrouvés dans certaines connectivites : le Lupus érythémateux systémique (LES) avec une prévalence de 25 à 30% (5), le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), leur présence étant d'ailleurs un des critères diagnostiques, les connectivites mixtes et indifférenciées, et les sclérodermies systémiques (ScS). On les retrouve également dans les cirrhoses biliaires primitives

L'espace QT est défini par l'intervalle sur l'ECG entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T. Sa valeur normale s'étend entre 350 et 450 ms chez l'homme, et entre 360 et 460 ms chez la femme. De nombreux facteurs sont susceptibles de le faire varier, parmi lesquels l'âge, le sexe, l'utilisation de certains médicaments (au premier rang desquels les neuroleptiques et les anti-arythmiques), le taux sanguin de Potassium et de Magnésium. L'espace QT varie en fonction du rythme cardiaque, et on l'exprime habituellement sous sa forme corrigée (QTc) par la formule de Bazett. Il a été démontré qu'un allongement du QTc est associé à un sur-risque de mort subite par trouble du rythme ventriculaire (6,7).

### **Anticorps anti-SSA et BAV congénital**

La physiopathologie du BAV congénital induit par les anti-SSA est encore incomplètement connue. Sur plan histologique on retrouve des lésions inflammatoires et fibrosantes plus ou moins calcifiées, avec dépôts de complexe immuns. Le complexe SSA est intracellulaire, mais il est exprimé par les cellules en apoptose. Il a été montré que la fixation des anticorps maternels sur les cardiomyocytes fœtaux en apoptose en altérait la clairance et induisait une réaction inflammatoire (8). Il a également été montré que les anticorps anti-SSA 52 de spécificité anti-p200 pouvait se fixer sur les cardiomyocytes et avoir un effet arythmogène lié à l'altération des flux calciques. Des facteurs fœtaux et environnementaux sont vraisemblablement impliqués puisque la survenue d'un BAV congénital reste rare (1% des grossesses avec mère porteuse d'anti-SSA), et le taux de récurrences relativement faible (15 à 20%) (9).

### **Anticorps anti-SSA et allongement du QT**

Depuis une dizaine d'années existe un débat sur l'existence ou non de complication cardiologique chez les patients porteurs d'anti-SSA et en particulier d'allongement du QT corrigé.

Sur le plan clinique, les données sont divergentes quant à l'implication des anticorps anti-SSA dans l'allongement du QTc. Des travaux d'équipes italiennes et canadiennes suggèrent que ces anticorps sont responsables d'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc), et donc d'un sur-risque de trouble du rythme ventriculaire chez les patients qui en sont porteurs (10-15).



Le débat sur la pathogénicité cardiaque des anti-SSA chez l'adulte a été initié en 1990 par Logar (14), qui retrouve, dans une cohorte de 67 patients lupiques, une prévalence plus élevée de myocardites et de trouble de conduction chez les 36 patients porteurs d'Ac anti-SSA (8/36, vs 1/31 LES SSA- et 1/50 sujets contrôles sains).

L'étude princeps ayant montré une association entre allongement du QT et anti-SSA a été rapportée par L'équipe de Lazzerini, basée à Sienne (10). Ce travail reposait sur une cohorte de 57 patients atteints de connectivites, dont 31 porteurs d'Ac anti-SSA (15 patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), 6 atteints d'un Lupus érythémateux systémique (LES), 4 sclérodermies systémiques (ScS), 5 connectivites indifférenciées (UCTD) et 1 connectivite mixte (MCTD)) et 26 patients sans Ac anti-SSA (1 SGS, 4 LES, 17 ScS, 3 UCTD, 1 MCTD). Dix-huit patient SSA+ sur 31 (58%) avaient un QTc long (>440 ms), contre aucun des 26 patients SSA-. Il existait un allongement significatif du QTc de 26 ms en moyenne chez les patients SSA+ par rapport aux patients SSA-.

Dans une série d'autres études conduites avec des effectifs modestes, Lazzerini met également en évidence une corrélation entre le taux d'anticorps anti-Ro52 et la durée du QTc (13), une plus grande fréquence d'arythmies ventriculaires Lown II à V (50% vs 10% respectivement chez les patients atteints de connectivites avec et sans anticorps anti-SSA) (12). Une autre équipe, canadienne, a également retrouvé une association entre présence d'anticorps anti-SSA et allongement du QTc, dans une cohorte de 278 patients lupiques (15).

Cependant, d'autres études vont à l'encontre de ces conclusions (16–19). Ainsi, une étude rétrospective parisienne réalisée sur 89 patients essentiellement atteints de LES (n=77), regroupant 32 patients SSA+, ne retrouvait pas de différence entre les durées de QTc des patients avec ou sans anti-SSA. Par ailleurs, 2 études de cohorte de grande envergure, réalisées chez des patients lupiques (cohorte SLICC : 779 patients, dont 283 patients SSA+ et 314 SSA-) pour l'une (19), et des patients atteints de sclérodermie systémique (689 patients, dont 124 porteurs d'anti-SSA) pour l'autre (18), ne retrouvent pas d'association entre présence d'anti-SSA et durée du QTc.

Le *tableau 1* résume les schémas et résultats des différentes études cliniques. On remarque qu'une des principales différences entre la cohorte de Lazzerini et celle des équipe rapportant des résultats contradictoire tient à la proportion de patient atteints de Syndrome de Sjögren, qui représente la majorité des patients de Lazzerini mais sont relativement peu représentés dans les autres études. Par ailleurs, il est à noter une disparité dans la durée des QTc et la fréquence des QT longs selon la cohorte considérée. Ainsi, que l'on considère les patients avec ou sans anti-SSA, la durée moyenne des QTc estimés au sein des études « positives » (i.e. retrouvant une association) était globalement plus longue qu'au sein des études « négatives ». De même le taux de QT longs était nettement plus important dans les études « positives », par comparaison aux études « négatives ».



En 2015, Lazzarini a publié des données expérimentales (20) visant à explorer les mécanismes par lesquels les anti-SSA pouvaient induire un allongement du QT (*figure 1*) : *In vitro* les auteurs étudiaient l'effet du sérum de patients présentant un QTc long « inexpliqué » et des auto-anticorps anti-SSA (n=3), de leur fraction IgG et des auto-anticorps anti-SSA52kDa purifiés, sur le courant potassique retardé rapide (I<sub>kr</sub>), lequel dépend du canal ionique HERG/Kv11.1. Ces explorations étaient réalisées sur lignées cellulaires HEK293 transfectées, et sur des cardiomyocytes de cobaye.

*In vivo*, les auteurs ont immunisé 6 cobayes avec la protéine SSA52kDa recombinante et mesuré l'apparition d'anticorps anti-SSA par ELISA, et les modifications du QTc. Les interactions anticorps-protéine (canal potassique ou peptide recombinant) ont été étudiées par Western Blot et ELISA.

*In vitro* le sérum des patients, leur fraction IgG et les anticorps anti-SSA52kDa purifiés inhibaient le courant potassique I<sub>kr</sub> de la lignée HEK293 transfectée, contrairement au sérum ou aux IgG contrôles, et ce de façon dose dépendante. En Western Blot la fraction IgG et les auto-anticorps purifiés reconnaissaient deux bandes correspondant au canal HERG/Kv11.1. *In vivo*, les cobayes immunisés avec la protéine SSA52kDa recombinante développaient des anticorps anti-SSA, et un allongement du QTc. Les anticorps inhibaient le potentiel d'action des cardiomyocytes de cobaye *in vitro*. De plus, les auteurs mettaient en évidence une homologie linéaire de 44% entre la protéine SSA52kDa et la sous unité alpha du canal HERG au niveau de la région du pore. En utilisant une technique ELISA les auteurs ont pu montrer que le sérum des patients interagissait avec un peptide synthétique de 31 AA correspondant à ce domaine protéique.

Comme nous l'avons vu, la réalité clinique de l'association entre anti-SSA et allongement du QTc est incertaine. Les travaux sur ce sujet sont essentiellement issus d'une seule et même équipe qui défend l'idée d'une nouvelle entité clinique – « le QT long auto-immun ». Plusieurs équipes ont rapporté des résultats contradictoires, qui pourraient en partie s'expliquer par les différences entre les cohortes étudiées (Sjogren versus Lupus ou Sclérodémie). Cette question clinique est pertinente car l'électrocardiogramme n'est pas un examen systématique chez les patients porteur d'anti-SSA, quel que soit son statut clinique.

L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre présence d'Ac anti-SSA et longueur du QTc, sur une population de patient atteinte de connectivité.

Figure 1 : Schématisation du plan expérimental de l'étude de Yue et Al. (Circulation 2015) :

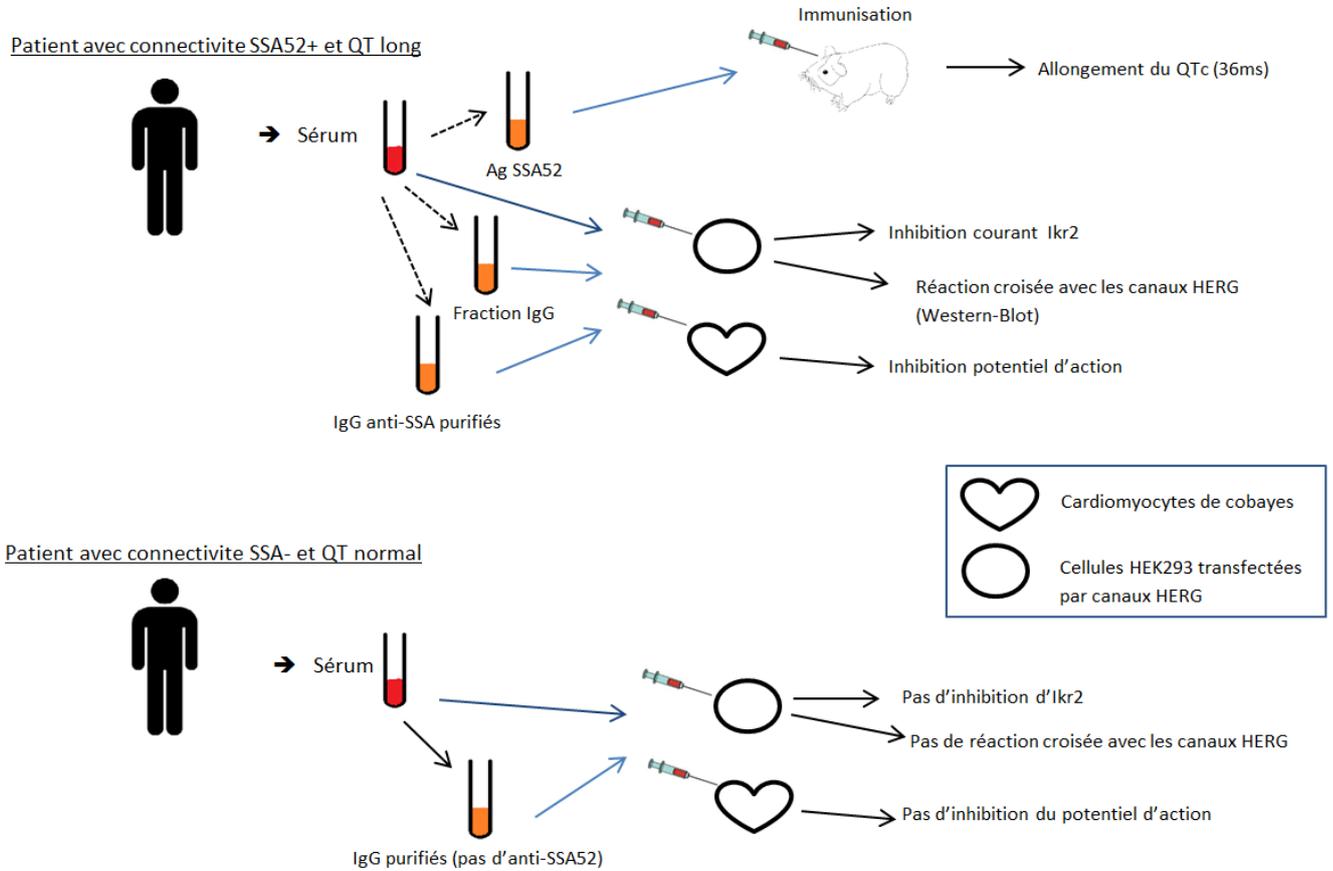


Tableau 1 : Comparatif des designs et effectifs des études positives et négatives

Auteur	Date	Schéma	Nombre de sujets		Nb de LES		Nb SGS		QT allongé		Mesure du QTc		Autres événements	
			SSA+	SSA-	SSA+	SSA-	SSA+	SSA-	SSA+	SSA-	SSA+	SSA-	SSA+	SSA-
<b>Etudes positives</b>														
Logar D.	1990	Cohorte prospective	36	81 (31 + 50 sujets sains)	36	31	0	0	-	-	-	-	8 : myocardites / TDC	1 TDC
Lazzerini PE	2004	Cohorte prospective	31	26	6	4	15	1	18 (58%)	0	445 +/- 21	419 +/- 17	-	-
Lazzerini PE	2007	Cohorte prospective	26	20	4	9	9	3	12 (46%)	1 (5%)	440.5 +/- 23.4	418.2 +/- 13.2	13 arythmies ventriculaires	2 arythmies ventriculaires
Lazzerini PE	2011	Cohorte prospective	25	24	9	13	13	3	12 (48%)	4 (17%)	458.0 +/- 29.0	442.8 +/- 23.1	-	-
Bourré-Tessier J.	2011	Cohorte prospective	124	154	124	154	0	0	13 (10%)	5 (3%)	-	-	-	-
<b>Etudes négatives</b>														
Gordon P.A	2001	Cohorte prospective	49	62	49	62	0	0	-	-	411	403	1 BAV I	1 myocardite, 1 BAV I
Costedoat-Chalumeau N.	2005	Cas-témoin	32	57	28	49	4	0	5 (16%)	6 (11%)	409 +/- 30	409 +/- 28	-	-
Massie C.	2014	Cohorte prospective	148	541	0	0	0	0	35 (25%)	136 (24%)	-	-	-	-
Bourré-Tessier J.	2015	Cohorte prospective	368	283	368	283	0	0	48 (12.4%)	39 (17%)	415.9 +/- 24.6	413.5 +/- 26.5	-	-

LES : Lupus érythémateux systémique ; SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren ; TDC : trouble de conduction. BAV I : Bloc Atrio-Ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré.



## 4. Méthode

---

### **Population d'étude**

Tous les patients de plus de 18 ans avec un diagnostic établi de connectivite (Lupus érythémateux systémique, Lupus cutané, Syndrome de Gougerot-Sjögren, Connectivite Mixte, Autres) étaient recrutés de façon consécutive, dans les services de consultations et d'hospitalisation de Médecine Interne, Dermatologie et Rhumatologie du CHU de Nantes, entre le 1<sup>er</sup> Mars 2016 et le 1<sup>er</sup> Mars 2017.

Étaient exclus les patients avec un diagnostic de Sclérodémie systémique.

Les données cliniques, biologiques et ECG étaient réalisés le jour de l'inclusion, après recueil du consentement oral du patient.

### **Données recueillies**

#### ***Cliniques***

Les variables cliniques potentiellement liées à la durée du QTc étaient recueillies, incluant le sexe, l'âge, l'IMC, la durée d'évolution de la maladie, les traitements, la présence d'un tabagisme actif.

La prise dans le mois précédent l'inclusion de médicaments connus pour allonger le QTc était notée ; il s'agissait d'anti-arythmiques, hydroxychloroquine et apparentés, anti-psychotiques, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline, dompéridone, anti-histaminiques, médicaments anti-rétroviraux, cocaïne, méthadone. La présence de médicaments raccourcissant le QT (béta-bloquants) était également notée.

Pour chaque patient, il était vérifié que l'éventuel diagnostic de connectivite préalablement posé était bien conforme aux recommandations en vigueur : pour le LES, les critères ACR 1993 (21) et SLICC 2012 (22). Les critères pour poser le diagnostic de SGS reposait sur les consensus de 1993 (23) et 2012 (24). Notons l'apparition de nouveaux critères diagnostiques en 2016 (25), qui n'ont pas été utilisés pour notre étude.

#### ***Biologiques***

A l'occasion d'une prise de sang réalisée dans le cadre du suivi usuel du patient étaient dosés le jour de l'inclusion la Magnésémie, la Kaliémie et la Calcémie (corrigée par dosage de l'Albumine). Un dosage des anticorps anti-nucléaires était réalisé par méthode ELISA, avec dosage spécifique et titration des anti-Ro52 et anti-Ro60.



### ***Electrocardiographiques***

Un ECG 12 dérivations avec D2 long était réalisé le jour de l'inclusion. Son interprétation était réalisée par l'investigateur de l'étude (médecin interniste), puis en aveugle par un cardiologue rythmologue du CHU de Nantes. En cas de discordance, l'interprétation par le rythmologue était retenue. Les paramètres collectés étaient la durée du QT, le QT corrigé selon la formule de Bazett (26), l'intervalle RR, la présence ou non d'un bloc de branche complet (QRS>120ms).

### **Analyses statistiques**

#### ***Analyse descriptive***

Les relations bivariées entre le statut SSA et les variables qualitatives ont été déterminées par un test de Chi2 d'indépendance bilatéral ou un test de Fisher lorsque ce dernier n'était pas réalisable ; celles avec les variables quantitatives l'ont été par le test non-paramétrique de Kruskal-Walis.

Les différences de distribution des covariables au sein de chaque groupe d'exposition étaient comparées aux sujets non-exposés à ce facteur, par un test de Chi2 d'indépendance ou, si non-réalisable, un test de Fisher.

La concordance entre les mesures de QTc par l'investigateur et le rythmologue était mesurée par la méthode graphique de Bland et Altman (27), et par le calcul d'un coefficient de corrélation intra-classe.

#### ***Analyse comparative***

Une analyse univariée par régression linéaire simple était réalisée pour déterminer les covariables associées à la durée du QTc. Le taux de blocs de branche (QRS>120ms) était également comparé en univarié entre les groupes anti-SSA-positifs et anti-SSA-négatifs.

Un modèle de régression linéaire multivarié était ensuite réalisé, incluant les potentiels facteurs de confusion, à savoir les variables associées en univarié soit au statut anti-SSA (au seuil  $p < 5\%$ ), soit à la durée du QTc (au seuil  $p < 20\%$ ). Il était ensuite réalisé une sélection manuelle pas-à-pas descendante des variables à conserver dans le modèle final en tant que facteurs confondants, en ne conservant que celles provoquant une variation d'au moins 10% du coefficient lié au statut anti-SSA. Dans tous les cas, les variables Sexe, Age, Traitement allongeant ou raccourcissant le QTc, Pathologie, Durée de la maladie, Calcémie corrigée, Magnésémie et Kaliémie ont été incluses comme facteur de confusion dans l'interprétation finale, car ces facteurs sont reconnus dans la littérature comme facteurs de confusion.

#### ***Gestion des données manquantes***

Les données manquantes étaient décrites, et leur caractère informatif ou non était déterminé. Afin de limiter la perte de puissance et limiter le risque de biais, les valeurs manquantes des variables



préalablement sélectionnées en analyse univariée ont été imputées par les valeurs moyennes de ces variables. Afin de vérifier la cohérence des résultats imputés, les analyses ont été réitérées en utilisant différentes méthodes d'imputation (imputation simple par régression linéaire, imputation multiple par équations chaînées), dans le but d'une analyse de sensibilité.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (v3.3.2) (28,29).

## 5. Résultats

### **Description de la cohorte**

En 12 mois, 103 patients ont été inclus dans notre étude. Les tableaux 1 et 2 résument les caractéristiques globales de notre cohorte, en comparant les groupes SSA positifs et négatifs.

*Tableau 1 : Description de la cohorte (variables qualitatives), avec comparaison entre groupes SSA + et SSA -*

		<b>Total</b>	<b>SSA + (N=59)</b>	<b>SSA - (N=44)</b>	<b>p-value</b>
<b>Sexe (N (%))</b>	F	90 (87%)	51 (86%)	39 (89%)	0.974
<b>Tabac (N (%))</b>	Oui	9 (15%)	3 (9%)	6 (23%)	<b>0.152</b>
	NA	42 (41%)	24 (41%)	18 (41%)	
<b>Antécédent cardiologique (N (%))</b>	Oui	14 (14%)	6 (11%)	8 (19%)	0.389
	NA	3 (3%)	2 (3%)	1 (2%)	
<b>Pathologie (N (%))</b>	Autres	43 (8%)	4 (7%)	4 (9%)	<b>0.126</b>
	LES	8 (42%)	23 (39%)	20 (45%)	
	Lupus cutané	36 (8%)	7 (12%)	1 (2%)	
	SGS	8 (35%)	23 (39%)	13 (30%)	
	Sharp	0 (8%)	2 (3%)	6 (14%)	
<b>Corticoïdes (N (%))</b>	Oui	33 (33%)	19 (34%)	14 (33%)	1.000
	NA	4 (4%)	3 (5%)	1 (2%)	
<b>QRS long (N (%))</b>	Oui	6 (5%)	2 (3%)	3 (7%)	0.649

NA : données manquantes ; p-value : comparaison univariée entre les groupes SSA+ et SSA - pour chaque variable (test du Chi2 ou test de Fisher), les valeurs p<20% sont représentées en gras.



Tableau 2 : Description de la cohorte (variables quantitatives), avec comparaison entre groupes SSA + et SSA -

	Total (N=103)		SSA + (N=59)		SSA - (N=44)		p-value
	Moyenne [min ; max]	NA (%)	Moyenne [min ; max]	NA (%)	Moyenne [min ; max]	NA (%)	
<b>Age (années)</b>	49.81 [18.00 ; 94.00]	0	48.95 [18.00 ; 83.00]	0	50.95 [20.00 ; 94.00]	0	0.636
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.15 [17.30 ; 40.60]	38 (37%)	24.71 [17.30 ; 40.60]	22 (37%)	25.74 [19.60 ; 36.30]	16 (36%)	0.277
<b>QTc (ms)</b>	406.13 [337.00 ; 502.00]	0	402.83 [337.00 ; 502.00]	0	410.55 [362.00 ; 486.00]	0	0.283
<b>RR (ms)</b>	0.89 [0.56 ; 1.36]	0	0.92 [0.63 ; 1.36]	0	0.84 [0.56 ; 1.21]	0	<b>0.122</b>
<b>K+ (mmol/L)</b>	4.00 [3.40 ; 4.90]	6 (6%)	3.98 [3.40 ; 4.90]	4 (7%)	4.03 [3.40 ; 4.90]	2 (5%)	0.383
<b>Mg<sup>2+</sup> (mmol/L)</b>	0.82 [0.66 ; 0.93]	26 (25%)	0.82 [0.66 ; 0.93]	19 (32%)	0.83 [0.71 ; 0.93]	7 (16%)	0.526
<b>Ca corrigée (mmol/L)</b>	2.35 [2.10 ; 2.70]	28 (27%)	2.35 [2.10 ; 2.70]	17 (29%)	2.35 [2.19 ; 2.69]	11 (25%)	0.736
<b>Créatininémie (µmol/L)</b>	69.48 [44.00 ; 132.00]	2 (2%)	71.05 [44.00 ; 132.00]	1 (2%)	67.35 [48.00 ; 117.00]	1 (2%)	0.208
<b>C3 (mmol/L)</b>	1.02 [0.39 ; 1.73]	7 (7%)	1.00 [0.39 ; 1.73]	6 (10%)	1.05 [0.45 ; 1.69]	1 (2%)	0.279
<b>C4 (mmol/L)</b>	0.18 [0.01 ; 0.35]	7 (7%)	0.17 [0.01 ; 0.33]	6 (10%)	0.20 [0.04 ; 0.35]	1 (2%)	<b>0.032</b>
<b>Durée de la maladie (années)</b>	8.66 [0.00 ; 49.00]	5 (5%)	9.56 [0.00 ; 49.00]	2 (4%)	7.41 [0.00 ; 31.00]	3 (7%)	0.296

NA : données manquantes ; p-value : comparaison univariée entre les groupes SSA+ et SSA – pour chaque variable (test de Student), les valeurs p<20% sont représentées en gras. K+ : kaliémie ; Mg<sup>2+</sup> : Magnésémie ; Ca corrigée : Calcémie corrigée par le taux d’Albuminémie. C3, C4 : Fractions 3 et 4 du complément.

L’âge moyen était de 49.8 ans, allant de 18 à 94 ans. 90 (87%) étaient des femmes, et 13 (13%) des hommes.

Cinquante-neuf (57%) patients avaient des anticorps anti-SSA, et 44 patients (43%) n’en avaient pas. Parmi les patients SSA positifs, 38 (73%) avaient des sous-types anti-Ro52, 47 (90%) un sous-type Ro60, et 33 (63%) avaient les 2 sous-types. Concernant les taux d’anticorps, 28 (74%) des patients Ro52+ avaient un taux d’anticorps > 50/ml, et 37 (79%) des patients Ro60+ avaient un taux d’anticorps > 50/ml.

Le *tableau 3* détaille les classes de médicaments ayant une influence sur le QTc au sein de chaque groupe. Parmi les traitements allongeant le QT étaient retrouvés l’hydroxychloroquine, des traitements anti-arythmiques (Amiodarone, Sotalol), des traitements psychotropes (neuroleptiques, ISRS et IRSNA, sédatifs antihistaminiques). Les traitements raccourcissant le QT étaient uniquement représentés par des traitements bêtabloquants (hors Sotalol).

*Tableau 3 : Détail des classes de médicament allongeant le QTc au sein de chaque groupe.*

		<b>Total</b>	<b>SSA + (N=59)</b>	<b>SSA - (N=44)</b>	<b>p-value</b>
<b>Traitement allongeant le QT</b>	Oui	61 (59%)	31 (53%)	30 (68%)	<b>0.163</b>
Hydroxychloroquine	Oui	56 (54%)	29 (49%)	27 (61%)	0.237
Anti-arythmiques	Oui	3 (3%)	2 (3%)	1 (2%)	1.000
Psychotropes	Oui	9 (9%)	2 (3%)	7 (16%)	<b>0.036</b>
<b>Traitement raccourcissant le QT</b>	Oui	9 (9%)	2 (4%)	7 (16%)	<b>0.038</b>
	NA	4 (4%)	3 (5%)	1 (2%)	

NA : données manquantes ; p-value : comparaison univariée entre les groupes SSA+ et SSA – pour chaque variable (test de Fisher), les valeurs  $p < 20\%$  sont représentées en gras.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur l'âge, le sexe, les antécédents cardiologiques, l'IMC, les paramètres biologiques (créatininémie, kaliémie, calcémie corrigée, magnésémie). A noter que le taux de C4 était légèrement inférieur dans le groupe SSA+ par rapport au groupe SSA- (0.20 mmol/L versus 0.17 mmol/L,  $p=0.032$ ). Le type de pathologie était statistiquement différent entre les 2 groupes, avec logiquement plus de syndromes de Gougerot-Sjögren dans le groupe SSA positif, et plus de maladies de Sharp dans le groupe SSA négatif. Les patients du groupe SSA négatif prenaient plus de traitements allongeant le QT (68% versus 53%,  $p=0.163$ ) et de traitements raccourcissant le QT que ceux du groupe SSA positif (16% versus 4%,  $p=0.038$ ).

### **Analyse univariée**

Le *tableau 4* rapporte les résultats de l'analyse univariée. Les covariables associées à la longueur du QTc ( $p < 0.20$ ) étaient le sexe et la magnésémie.

Le statut SSA n'était pas significativement associé à la durée du QTc en univarié. Aucune interaction significative n'a été retrouvée.

Par ailleurs, la proportion de blocs de branche (QRS  $> 120$  ms) n'était pas différente entre les groupes avec et sans anticorps anti-SSA (respectivement 2 (42%) et 3 (60%) patients avaient des QRS élargis,  $p=0.649$ ).



Tableau 4 : Variation moyenne du QTc en fonction des différentes variables : analyse univariée.

		Variation moyenne du QTc (ms)	p-value
Statut SSA	Négatif	réf	réf
	Positif	-7.71	0.217
Sexe	Féminin	réf	réf
	Masculin	-16.08	<b>0.083</b>
Age (par année) <sup>1</sup>		0.21	0.270
IMC (par kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>		0.67	0.380
Tabac	Non/sevré	réf	réf
	Oui	0.44	0.964
ATCD cardiologiques	Non	réf	réf
	Oui	5.03	0.580
Pathologie	Autres (réf)	réf	réf
	LES	-4.22	0.266
	Lupus cutané	2.75	
	Gougerot-Sjögren	1.08	
	Sharp	23.13	
Durée de la maladie (par année) <sup>1</sup>		0.12	0.735
Traitement allongeant le QT	Non	réf	réf
	Oui	7.93	0.207
Traitement raccourcissant QT	Non	réf	réf
	Oui	5.27	0.629
Corticoïdes	Non	réf	réf
	Oui	-1.12	0.868
Kaliémie (par mmol/L) <sup>1</sup>		-0.87	0.934
Magnésémie (par mmol/L) <sup>1</sup>		-75.09	<b>0.186</b>
Calcémie corrigée (par mmol/L) <sup>1</sup>		-5.99	0.866
Créatininémie (par µmol/L) <sup>1</sup>		0.00	0.995
C3 (par mmol/L) <sup>1</sup>		12.40	0.324
C4 (par mmol/L) <sup>1</sup>		14.62	0.743

\*les p-values en gras sont <0.20, et ont été retenues pour l'analyse multivariée. <sup>1</sup>Concernant les variables continues : Variation moyenne du QTc engendrée par l'augmentation d'une unité de la variable considérée.

## Analyse multivariée

Le *tableau 5* présente les résultats des variations du QTc en fonction du statut SSA, ajusté sur l'âge, le sexe, la pathologie et sa durée d'évolution, la magnésémie, la kaliémie, la calcémie corrigée, la prise de traitements allongeant ou raccourcissant le QTc, et le taux de C4.

Après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre la présence d'Ac anti-SSA et la durée du QTc. De surcroît, la variation moyenne du QTc en présence d'Ac anti-SSA était de -3,27 ms (NS), ce qui est une taille d'effet négligeable.

*Tableau 5 : Effet du statut anti-SSA sur le QTc, analyse multivariée.*

Statut SSA		Variation moyenne du QTc (ms)	IC 95%	p-value
		réf	réf	réf
	Négatif	réf		
	Positif	-3.27	[-17.36 ; 10.82]	0.646
<b>Pathologie</b>	Autres	réf	réf	réf
	Gougerot-Sjögren	-9.37	[-35.77 ; 17.03]	0.482
	LES	6.02	[-26.45 ; 38.50]	0.713
	Lupus cutané	-2.72	[-29.05 ; 23.61]	0.838
	Sharp	17.99	[-15.30 ; 51.29]	0.286
<b>Traitement allongeant QTc</b>	Non	réf	réf	réf
	Oui	13.94	[0.42 ; 27.45]	0.043
<b>Traitement raccourcissant QTc</b>	Non	réf	réf	réf
	Oui	5.56	[-18.29 ; 29.40]	0.644
<b>Age (par année)<sup>1</sup></b>		0.38	[-0.12 ; 0.87]	0.136
<b>Sexe</b>	Féminin	réf	réf	réf
	Masculin	-14.31	[-34.39 ; 5.76]	0.160
<b>Calcémie corrigée (par mmol/L)<sup>1</sup></b>		-41.50	[-115.89 ; 32.88]	0.270
<b>Kaliémie (par mmol/L)<sup>1</sup></b>		2.63	[-21.13 ; 26.39]	0.826
<b>Magnésémie (par mmol/L)<sup>1</sup></b>		-148.52	[-288.42 ; -8.63]	0.038
<b>Durée de la maladie (par année)<sup>1</sup></b>		0.07	[-0.72 ; 0.87]	0.857
<b>C4 (par mmol/L)<sup>1</sup></b>		18.07	[-87.28 ; 123.42]	0.734

<sup>1</sup>Concernant les variables continues : Variation moyenne du QTc engendrée par l'augmentation d'une unité de la variable considérée.

## Evaluation de la concordance des mesures de QTc

La *figure 2* représente la distribution des valeurs estimées des QTc de l'investigateur et par le rythmologue. La corrélation entre les mesures des 2 juges était moyenne ( $r=0.53$ ) (*figure 3*).

Le coefficient de corrélation intra-classe (accord absolu) était calculé à 47.0% , ce qui représente une concordance modérée selon la classification de Landis et Koch (30).

Figure 2 : distribution des valeurs estimées des QTc, par l'investigateur et le rythmologue

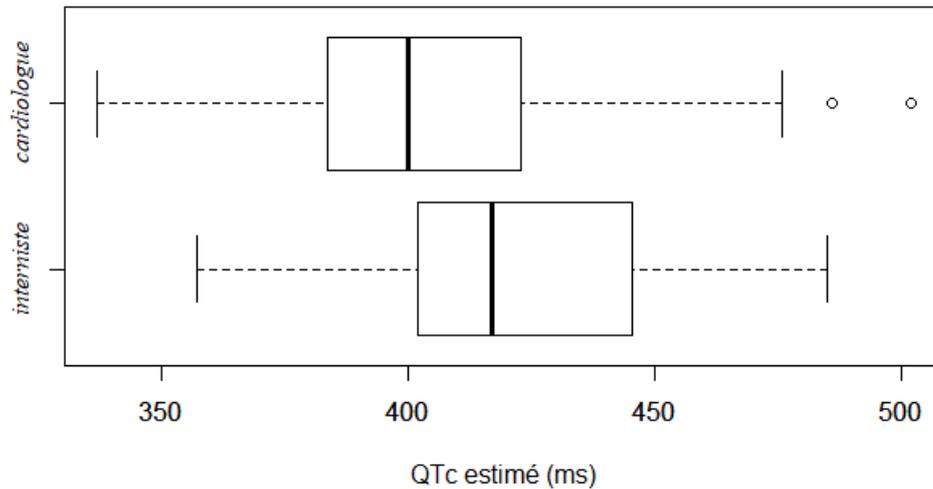
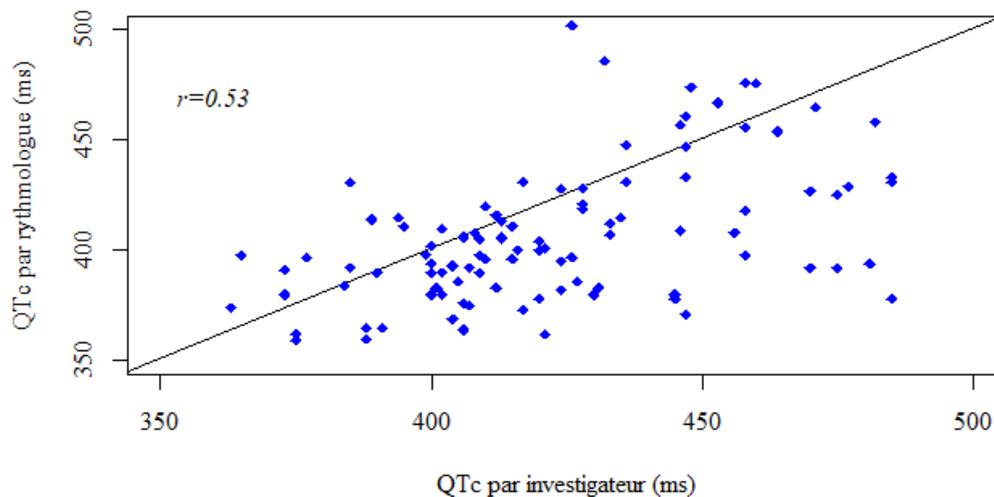


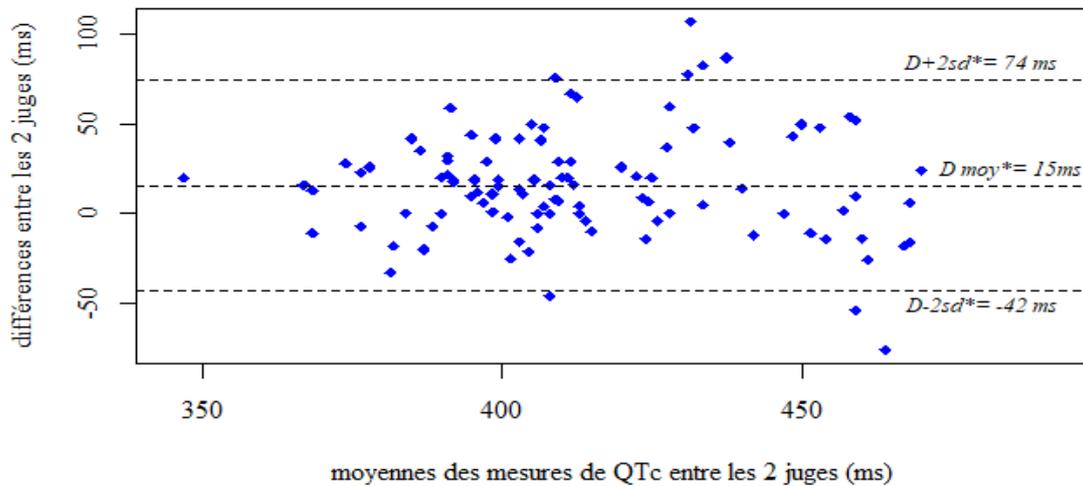
Figure 3 : Corrélation entre les mesures estimées des QTc par l'investigateur et le rythmologue



La variabilité inter-juges était d'autant plus importante que les valeurs de QTc étaient hautes : le graphique de Bland et Altman (*figure 4*) illustre ce constat par une dispersion plus marquée entre les mesures des 2 juges lorsque les valeurs de QTc sont élevées.

Lorsqu'on utilise la durée du QTc mesurée par l'interniste (au lieu de celle mesurée par le rythmologue), la relation entre durée du QTc et anticorps anti-SSA est modifiée. Ainsi, en analyse univariée, la présence d'anticorps anti-SSA est associée à une durée plus courte du QTc estimée par l'interniste (*tableau 6*). Les covariables associées à la longueur du QTc ( $p < 0.20$ ) étaient le sexe, la magnésémie, la kaliémie et la prise d'un traitement raccourcissant le QTc.

Figure 4 : Graphique de Bland et Altman : Représentation de la variabilité des mesures entre les 2 juges (interniste et rythmologue) en fonction des valeurs prises par le QTc.



\*La ligne centrale représente la différence moyenne entre les mesures des QTc par les 2 juges. Les lignes supérieure et inférieure, situées à 2 écart-types de part et d'autre de cette moyenne, délimitent la variabilité de mesure pouvant être due au hasard (à 95%).

Tableau 6 : Variation moyenne du QTc (estimé par l'interniste) en fonction des différentes variables : analyse univariée.

		Variation moyenne (ms)		p-value
		réf	réf	
Statut SSA	négatif	réf	réf	
	positif	-12.44	<b>0.040</b>	
Sexe	Féminin	réf	réf	
	Masculin	-22.98	<b>0.010</b>	
Age (par année) <sup>1</sup>		0.10	0.573	
IMC (par kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>		0.23	0.770	
Tabac	Non/sevré	réf	réf	
	Oui	-1.77	0.873	
ATCD cardiologiques	Non	réf	réf	
	Oui	-5.18	0.557	
Pathologie	Autres (réf)	réf	réf	
	LES	2.20	0.641	
	Lupus cutané	4.63		
	Gougerot-Sjögren	2.89		
	Sharp	15.75		
Durée de la maladie (par année) <sup>1</sup>		0.01	0.98	
Traitement allongeant le QT	Non	réf	réf	
	Oui	3.33	0.588	
Traitement raccourcissant QT		15.26	<b>0.150</b>	
Corticoïdes	Non	réf	réf	
	Oui	-2.68	0.684	
Kaliémie (par mmol/L) <sup>1</sup>		-16.69	<b>0.093</b>	
Magnésémie (par mmol/L) <sup>1</sup>		-88.32	<b>0.092</b>	
Calcémie corrigée (par mmol/L) <sup>1</sup>		16.47	0.615	
Créatininémie (par µmol/L) <sup>1</sup>		0.04	0.825	
C3 (par mmol/L) <sup>1</sup>		-5.24	0.674	
C4 (par mmol/L) <sup>1</sup>		-39.37	0.370	

\*les p-values en gras sont <0.20, et ont été retenues pour l'analyse multivariée. <sup>1</sup>Concernant les variables continues : Variation moyenne du QTc engendrée par l'augmentation d'une unité de la variable considérée.



En analyse multivariée (tableau 7), la présence d'anticorps anti-SSA restait significativement associée à une durée du QTc (estimée par l'interniste) diminuée de -14.60 ms en moyenne (IC 95% [-27.97 ; -1.22],  $p=0.033$ ) par rapport aux patients sans anticorps anti-SSA.

Tableau 7 : Effet du statut anti-SSA sur le QTc (estimé par l'interniste), analyse multivariée.

Statut SSA	négatif positif	Variation moyenne (ms)	IC 95%	p-value
		réf	réf	réf
		-14.60	[-27.97 ; -1.22]	0.033

Résultats de la régression linéaire multiple. Les facteurs d'ajustement étaient le sexe, l'âge, la prise d'un traitement allongeant ou raccourcissant le QTc, la pathologie, la durée de la maladie, la calcémie corrigée, la magnésémie et la kaliémie, le taux de C4.

## 6. Discussion

L'objectif principal de notre étude était de déterminer si la présence d'anti-SSA était associée à un allongement du QT au sein d'une cohorte de patients atteints de connectivite. L'objectif secondaire était de tenter d'identifier des facteurs susceptibles d'expliquer les discordances des travaux antérieurs (impact de la maladie, des traitements, des paramètres ioniques).

Dans notre cohorte nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation entre la présence d'anticorps anti-SSA et la durée du QTc, malgré un nombre raisonnable de participants nous offrant une puissance a priori satisfaisante, en tout cas supérieure à celle des travaux de Lazzerrini. Ces résultats corroborent ceux des études de grande ampleur réalisées chez des patients lupiques et sclérodermiques; l'intérêt de notre cohorte réside notamment dans la proportion conséquente de patients Sjögren, notamment dans le groupe SSA-négatif, contrairement aux études préalables.

Nos résultats sont donc en contradiction avec ceux de l'équipe de Lazzerrini, qui retrouvaient une association entre durée du QTc et non-seulement la présence d'Ac anti-SSA mais aussi leur taux. Ces discordances de la littérature pourraient s'expliquer par une différence de population, notamment en termes de pathologie, mais nos analyses ont été ajustées sur les principaux facteurs de confusion, afin de tenter de dégager l'effet propre de la présence d'Ac anti-SSA. Cependant, nous n'excluons pas la possibilité d'avoir omis un certain nombre de facteurs de confusion, qui seraient différemment distribués entre notre population et celles des études italiennes, et qui pourraient avoir une influence sur la variabilité du QTc et être en rapport avec la présence d'anticorps anti-SSA.

L'un des paramètres à prendre en compte est la manière dont sont mesurés les intervalles QTc sur les ECG des patients. Dans notre étude on constate que la concordance entre les mesures obtenues



par le rythmologue et l'interniste n'était que modérée (ICC = 0.47). En effet, il a été montré que la mesure de l'intervalle QT corrigé différait grandement entre les médecins selon leur niveau d'expertise. Ainsi, une étude internationale de 2005 a montré que les taux d'erreurs dans le calcul du QTc avec la formule de Bazett était de 20% chez des rythmologues, de plus de 50% chez des cardiologues non-rythmologues, et de plus de 60% chez des médecins hospitaliers non-cardiologues (31). Il semble donc important, comme nous l'avons fait, de faire réaliser ces mesures par un cardiologue spécialisé en rythmologie. Pour illustration, nous trouvons une relation entre la présence d'anticorps anti-SSA et la durée du QTc estimée par l'interniste, alors que cette relation n'était pas retrouvée lorsque les ECG étaient interprétés par un rythmologue.

Nous remarquons par ailleurs dans notre analyse que la magnésémie semble jouer un rôle non-négligeable dans la durée du QTc : il convient d'ajuster sur cette variable ainsi que sur la kaliémie, la calcémie et la créatininémie, qui sont des facteurs de confusion. Pourtant ceci n'a pas été systématiquement réalisé dans les études cliniques retrouvant une association entre présence d'Ac anti-SSA et durée du QTc (seuls les sujets ayant des variables biologiques dans les limites de la normale étaient notamment inclus dans les études de Lazzerrini). Or, les valeurs de magnésémie des patients de notre cohorte étaient quasiment toutes dans les normes du laboratoire (excepté pour 3 patients), et influençait quand même la durée du QTc. Le résultat a été obtenu en imputant les données manquantes (sur les données biologiques : créatininémie, magnésémie, kaliémie et calcémie corrigée) par la moyenne de ces valeurs. Les conclusions étaient les mêmes en réalisant une imputation par régression linéaire simple (*annexe, tableau 8*) ou une imputation multiple par équations chaînées (*annexe, tableau 9*).

En conclusion, notre étude ne va pas dans le sens d'une association entre anticorps anti-SSA et allongement du QTc défendue par l'équipe de Sienna. Plusieurs pistes existent pour tenter d'expliquer ces discordances. La plus radicale serait de remettre en cause la fiabilité des travaux de cette équipe, qu'il s'agisse de la qualité de l'interprétation électrocardiographique ou de la rigueur de prise en compte des facteurs confondants tels que la magnésémie, dont nous avons montré qu'ils avaient un impact net sur les résultats dans notre étude. Une autre piste tient au fait que le phénotype comme l'étiopathogénie des maladies auto-immunes varie en fonction des populations étudiées. Le lupus systémique est par exemple plus grave chez les patients de race noire. Dans le purpura thrombopénique auto-immun, le rôle d'*Helicobacter pylori* est bien documenté en Italie et en Asie, mais n'a pas été retrouvé dans les études menées en France ou aux USA. Il est ainsi possible que des facteurs génétiques ou environnementaux influant sur le potentiel cardiotoxique des anti-SSA soit propre aux patients méditerranéens. D'autres études sont donc nécessaires afin de clarifier la réalité de l'association anti-SSA et allongement du QTc, à commencer par la confirmation de cette association



par d'autres équipes Italiennes. En attendant, notre étude est rassurante quand à l'absence d'épidémie occulte de « QT long auto-immun » chez nos patients.

## 7. Bibliographie

---

1. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* juill 1995;22(7):1259-64.
2. Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, Esscher E, Scott O, Skinner RP. Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med.* 28 juill 1983;309(4):209-12.
3. Xiao GQ. Direct inhibition of expressed cardiac l- and t-type calcium channels by igg from mothers whose children have congenital heart block. *Circulation*; 2001.
4. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol.* janv 2001;37(1):238-42.
5. Meyer O, Kahn M. Lupus érythémateux systémique. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC., 4ed. *Médecine-Sciences Flammarion.* 2000. p. 131–368.
6. Chevalier P, Burri H, Adeleine P, Kirkorian G, Lopez M, Leizorovicz A, et al. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* mars 2003;14(3):227-33.
7. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E. Electrocardiographic QT Interval and Mortality: A Meta-analysis. *Epidemiology.* sept 2011;22(5):660-70.
8. Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, O'Mahony M, Nimmerjahn F, Gordon TP, et al. Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest.* sept 2006;116(9):2413-22.
9. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation.* 3 juill 2012;126(1):76-82.
10. Lazzerini PE, Acampa M, Guideri F, Capecchi PL, Campanella V, Morozzi G, et al. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* avr 2004;50(4):1248–1252.



11. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Isolated atrioventricular block of unknown origin in adults and anti-Ro/SSA antibodies: Clinical evidence, putative mechanisms, and therapeutic implications. *Heart Rhythm*. févr 2015;12(2):449-54.
12. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Laghi-Pasini F. Comparison of Frequency of Complex Ventricular Arrhythmias in Patients With Positive Versus Negative Anti-Ro/SSA and Connective Tissue Disease. *Am J Cardiol*. sept 2007;100(6):1029–1034.
13. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, Morozzi G, Bellisai F, Bacarelli MR, et al. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: The role of antibody level and specificity. *Arthritis Care Res*. oct 2011;63(10):1463–1470.
14. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(8):627–629.
15. Bourré-Tessier J, Clarke AE, Huynh T, Bernatsky S, Joseph L, Belisle P, et al. Prolonged corrected QT interval in anti-Ro/SSA-positive adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. juill 2011;63(7):1031–1037.
16. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Piette J-C. Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(2):69–73.
17. Gordon PA, Rosenthal E, Khamashta MA, Hughes GR. Absence of conduction defects in the electrocardiograms [correction of echocardiograms] of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol*. 2001;28(2):366–369.
18. Massie C, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Huynh T, Fritzler MJ, et al. Absence of an association between anti-Ro antibodies and prolonged QTc interval in systemic sclerosis: A multicenter study of 689 patients. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2014;44(3):338–344.
19. Bourré-Tessier J, Urowitz MB, Clarke AE, Bernatsky S, Krantz MJ, Huynh T, et al. Electrocardiographic Findings in Systemic Lupus Erythematosus: Data From an International Inception Cohort: Prevalence of EKG Abnormalities in SLE Patients. *Arthritis Care Res*. janv 2015;67(1):128–135.
20. Yue Y, Castrichini M, Srivastava U, Fabris F, Shah K, Li Z, et al. Pathogenesis of the Novel Autoimmune-Associated Long-QT Syndrome. *CLINICAL PERSPECTIVE*. *Circulation*. 28 juill 2015;132(4):230-40.
21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. sept 1997;40(9):1725.



22. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2677-86.
23. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* mars 1993;36(3):340-7.
24. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res.* avr 2012;64(4):475-87.
25. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* janv 2017;76(1):9-16.
26. Bazett HC. An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 1 avr 1997;2(2):177-94.
27. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl.* 8 févr 1986;1(8476):307-10.
28. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
29. Van Buuren S. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, 45(3), 1-67. URL <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>.
30. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* mars 1977;33(1):159-74.
31. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm.* juin 2005;2(6):569-74.

## 8. Annexes

Tableau 8 : Effet du statut anti-SSA sur le QTc, analyse multivariée (imputation des données manquantes par régression linéaire).

		Variation moyenne du QTc (ms)	IC 95%	p-value
<b>Statut SSA</b>	Négatif	réf	réf	réf
	Positif	-3.13	[-17.23 ; 10.96]	0.659
<b>Pathologie</b>	Autres	réf	réf	réf
	Gougerot-Sjögren	-8.01	[-34.16 ; 18.14]	0.544
	LES	8.72	[-23.64 ; 41.08]	0.594
	Lupus cutané	-1.91	[-28.16 ; 24.34]	0.885
	Sharp	21.11	[-12.58 ; 54.79]	0.216
<b>Traitement allongeant QTc</b>	Non	réf	réf	réf
	Oui	13.15	[-0.30 ; 26.59]	0.055
<b>Traitement raccourcissant QTc</b>	Non	réf	réf	réf
	Oui	5.43	[-18.12 ; 28.98]	0.648
<b>Age (par année)<sup>1</sup></b>		0.36	[-0.13 ; 0.85]	0.144
<b>Sexe</b>	Féminin	réf	réf	réf
	Masculin	-13.93	[-34.12 ; 6.27]	0.174
<b>Calcémie corrigée (par mmol/L)<sup>1</sup></b>		-36.79	[-108.93 ; 35.35]	0.313
<b>Kaliémie (par mmol/L)<sup>1</sup></b>		-0.09	[-22.86 ; 22.68]	0.994
<b>Magnésémie (par mmol/L)<sup>1</sup></b>		-146.06	[-279.41 ; -12.72]	0.032
<b>Durée de la maladie (par année)<sup>1</sup></b>		0.19	[-0.61 ; 0.99]	0.639
<b>C4 (par mmol/L)<sup>1</sup></b>		25.79	[-79.49 ; 131.07]	0.627

<sup>1</sup>Concernant les variables continues : Variation moyenne du QTc engendrée par l'augmentation d'une unité de la variable considérée.

Tableau 9 : Effet du statut anti-SSA sur le QTc, analyse multivariée (imputation des données manquantes par imputation multiple par équations chaînées).

		Variation moyenne du QTc (ms)	IC 95%	p-value
<b>Statut SSA</b>	Négatif	réf	réf	réf
	Positif	-3.42	[-17.87 ; 11.02]	0.638
<b>Pathologie</b>	Autres	réf	réf	réf
	Gougerot-Sjögren	-7.86	[-35.29 ; 19.57]	0.570
	LES	4.98	[-28.94 ; 38.91]	0.771
	Lupus cutané	-0.45	[-26.98 ; 26.08]	0.973
	Sharp	18.24	[-15.87 ; 52.34]	0.291
<b>Traitement allongeant QTc</b>	Non	réf	réf	réf
	Oui	13.49	[-0.33 ; 27.32]	0.056
<b>Traitement raccourcissant QTc</b>	Non	réf	réf	réf
	Oui	7.32	[-16.91 ; 31.54]	0.549
<b>Age</b>		0.30	[-0.20 ; 0.80]	0.236
<b>Sexe</b>	Féminin	réf	réf	réf
	Masculin	-14.58	[-35.23 ; 6.06]	0.164
<b>Calcémie corrigée</b>		-35.68	[-107.82 ; 36.46]	0.326
<b>Kaliémie</b>		2.25	[-22.44 ; 26.93]	0.856
<b>Magnésémie</b>		-85.41	[-233.03 ; 62.22]	0.244
<b>Durée de la maladie</b>		0.13	[-0.66 ; 0.93]	0.741
<b>C4</b>		14.46	[-93.09 ; 122.00]	0.790

<sup>1</sup>Concernant les variables continues : Variation moyenne du QTc engendrée par l'augmentation d'une unité de la variable considérée.



UNIVERSITÉ DE NANTES

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Professeur Mohamed HAMIDOU

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Docteur Antoine NEEL

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascal JOLLIET



NOM : WOAYE-HUNE      PRENOM : Pascal

**Titre de Thèse :** Modification de l'espace QT chez les patients atteints de connectivites porteurs d'anticorps anti-SSA : mythe ou réalité ?

---

## RESUME

*Introduction :* Récemment, une étude fondamentale a démontré la pathogénicité des anticorps (Ac) anti-SSA sur le cardiomyocyte de cobaye, avec inhibition des canaux HERG. Les études cliniques sur le sujet sont pourtant contradictoires sur le rôle de ces Ac dans l'allongement de l'espace QT corrigé (QTc) chez les patients atteints de connectivites, avec le problème notable de n'inclure que peu de patients atteints de Gougerot-Sjögren. Le but de notre étude était, dans cette population, d'évaluer la relation entre Ac anti-SSA et allongement du QTc. *Méthodes :* Nous avons analysé la durée des QTc dans une cohorte prospective de 103 patients atteints de connectivites avec (n=59) et sans (n=44) Ac anti-SSA. *Résultats :* Après ajustement sur les facteurs de confusion, il n'a pas été retrouvé de différence dans la durée des QTc entre les 2 groupes. *Conclusion :* Malgré un effectif confortable, nous n'avons pas mis en évidence de différence de durée dans les QTc en fonction du statut anti-SSA.

---

## MOTS-CLES

“Anticorps antinucléaires”, “Anticorps anti-SSA”, “Electrocardiogramme”, “Syndrome du QT long”, “Syndrome de Sjogren”, “Lupus érythémateux Systémique”.