



HAL
open science

Mécanismes physiopathologiques du lupus systémique

Alexis Mathian, Karim Dorgham, Guy Gorochov, Zahir Amoura

► **To cite this version:**

Alexis Mathian, Karim Dorgham, Guy Gorochov, Zahir Amoura. Mécanismes physiopathologiques du lupus systémique. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2022, 206 (1), pp.7-16. 10.1016/j.banm.2021.10.006 . hal-03531280

HAL Id: hal-03531280

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03531280>

Submitted on 18 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Mécanismes physiopathologiques du lupus systémique

Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus

Alexis MATHIAN¹, Karim DORGHAM², Guy GOROCHOV^{2,3}, Zahir AMOURA⁴

¹Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupement Hospitalier Pitié–Salpêtrière, Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, Inserm UMRS, Centre d’Immunologie et des Maladies Infectieuses, CIMI-Paris, Paris, France

²Sorbonne Université, Inserm, Centre d’immunologie et des maladies infectieuses, CIMI-Paris, Paris, France

³Département d’Immunologie, AP-HP, Groupement Hospitalier Pitié–Salpêtrière, Paris, France.

⁴Sorbonne Université, AP-HP, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, Inserm UMRS, CIMI-Paris, Paris, France.

Correspondance :

Dr Alexis Mathian

email : alexis.mathian@aphp.fr

Conflits d’intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d’intérêt concernant cet article.

33 **Résumé**

34 Le lupus systémique (LS) est une maladie chronique de présentation clinique hétérogène caractérisée
35 par la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires. Sa survenue résulte de
36 l'exposition à un environnement favorisant et la survenue d'évènements immunologiques
37 stochastiques sur un terrain génétique favorisant. La source principale des auto-antigènes semble
38 provenir d'une éfférocytose anormale. Le matériel nucléaire anormalement disponible initie la
39 réponse immunitaire par l'activation des récepteurs intra et extra cytosoliques aux acides nucléiques.
40 Les interactions entre cellules dendritiques, lymphocytes B et lymphocytes T aboutissent à la
41 production de cytokines, d'anticorps et de cellules cytotoxiques délétères pour l'organisme. Les
42 interférons, notamment de type I et le B Lymphocyte Stimulator (BLyS) ont un rôle clé dans
43 l'initiation et l'entretien de la réponse auto-immune. De nombreux nouveaux médicaments sont en
44 développement. Plus ciblés sur les acteurs immunologiques impliqués dans le LS que ne le sont les
45 corticoïdes et les immunosuppresseurs actuellement utilisés, ces nouvelles molécules devraient
46 améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements.

47

48 **Mots clés** : lupus érythémateux systémique ; physiopathologie ; lymphocyte B ; interféron- α ; BLyS.

49

50

51 **Abstract**

52 Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic disease with a heterogeneous clinical presentation
53 characterised by the production of autoantibodies directed against nuclear antigens. Its occurrence is
54 the result of exposure to a particular environment and stochastic events in a favorable genetic
55 background. Both the innate and adaptive immune systems are involved. The main source of self-
56 antigens appears to be abnormal efferocytosis. Nuclear material initiates the immune response through
57 activation of intra- and extracytosolic nucleic acid receptors. Interactions between dendritic cells, B
58 cells and T cells result in the production of cytokines, antibodies and cytotoxic cells that are
59 deleterious. Interferons, especially type I and B Lymphocyte stimulator (BLyS), have a key role in the
60 pathogenesis of SLE. Many new drugs are being under development. More directly targeted on the
61 immunological actors involved in SLE than the corticoids and immunosuppressants currently used,
62 these new molecules should improve the efficacy and tolerance of treatments.

63

64 **Keywords**: systemic lupus erythematosus; etiopathogenesis; B lymphocyte; α -interferon, BLyS.

65

66 **1. Introduction**

67 Le lupus systémique (LS) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par l'inflammation de
68 plusieurs tissus et la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires. La maladie
69 est caractérisée par un éventail très large de manifestations cliniques, avec un phénotype hétérogène
70 selon les individus touchés, associant des manifestations principalement articulaires, cutanées,
71 rénales, cardio-respiratoires, neurologiques et hématologiques [1]. La maladie affecte
72 préférentiellement les femmes jeunes, après la ménarche et avant la ménopause. La prévalence en
73 France est estimée à 47 pour 100 000 habitants avec un sex ratio de 9 femmes pour 1 homme [2]. Aux
74 États-Unis, les individus d'ascendance afro-américaine et asiatique sont plus fréquemment touchés et
75 présentent une maladie plus grave que ceux d'ascendance européenne [3]. Grâce aux progrès de la
76 prise en charge, les pronostics à court et moyen terme se sont considérablement améliorés. Le taux de
77 survie à dix ans est actuellement proche de 95% [4]. Cette amélioration a été obtenue au prix d'une
78 morbidité et d'une mortalité iatrogènes non négligeables. Certaines formes de la maladie résistent aux
79 traitements et d'autres rechutent fréquemment. Ainsi, au-delà de 20 ans de durée de la maladie, le
80 pronostic vital se dégrade, notamment dans les formes sévères, en particulier en cas d'atteinte rénale
81 [5].

82 Le LS est une maladie d'origine immunologique dont les causes précises restent inconnues. Du fait
83 d'une présentation clinique hétérogène, différents groupes de maladies sont susceptibles d'exister. La
84 maladie survient dans un contexte génétique et environnemental particulier. Elle implique l'ensemble
85 du système immunitaire inné et adaptatif. Il est actuellement admis que le mécanisme princeps de la
86 maladie repose sur la stimulation par du matériel nucléaire de récepteurs aux acides nucléiques qui
87 aboutit à l'activation des lymphocytes B et à la production de cytokines proinflammatoires, dont
88 principalement les interférons (IFN). Secondairement, les interactions entre auto-antigènes, cellules
89 présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T
90 aboutissent *in fine* à la production de cytokines, d'anticorps (Ac) et de lymphocytes cytotoxiques
91 délétères pour l'organisme [6, 7]. Les manifestations cliniques de la maladie n'apparaissent qu'après
92 plusieurs années d'évolution lente des mécanismes immunologiques pathogènes. En effet, les Ac anti-
93 nucléaires, véritables empreintes biologiques de la maladie, sont déjà détectables plusieurs années
94 avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, leur spécificité se diversifiant progressivement
95 au cours du temps [8].

96

97

98

99 **2. La signature biologique du lupus systémique : les anticorps antinucléaires**

100 La présence d'auto-anticorps anti-nucléaires dans le sérum des malades est quasi constante chez les
101 patients atteints d'un LS [9]. Ces auto-Ac peuvent être spécifiques de :

- 102 ▪ La chromatine et ses constituants : Ac anti-ADN double brin (ADNdb), anti-ADN simple brin,
103 anti-nucléosome et anti-histone. Les auto-anticorps antinucléaires spécifiquement rencontrés
104 dans le LS ont une haute affinité pour l'ADNdb, ont un isotype IgG et comportent de
105 nombreuses mutations somatiques. Ces caractéristiques sont les signes indirects d'une
106 activation lymphocytaire B sous l'influence d'un antigène (Ag) et de lymphocytes T
107 auxiliaires [10] ;
- 108 ▪ Différentes protéines nucléaires : Ac anti-U1-RNP, anti-SSA, anti-SSB et anti-Sm.

109

110 **3. Mécanismes effecteurs de l'inflammation tissulaire**

111 Il est actuellement établi que la majorité des lésions inflammatoires tissulaires sont secondaires à la
112 présence anormale de complexes immuns (CI) dans les tissus cibles [11]. Les CI résultent de la
113 combinaison d'auto-antigènes et d'auto-Ac correspondants. Les CI dans le tissu activent la voie
114 classique du complément (C1q). Les facteurs chimiotactiques libérés lors de la cascade d'activation
115 du complément recrutent de nombreuses cellules immunitaires qui infiltrent l'organe cible. Dans le
116 tissu cible, les acides nucléiques et les CI, issus de l'apoptose et de la nécrose cellulaire induisent, par
117 le coengagement des récepteurs de type Toll (TLR) et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG
118 (Fc γ R), l'activation des lymphocytes, macrophages, cellules dendritiques (CD) et polynucléaires
119 neutrophiles. Ces cellules produisent *in situ* des molécules pro-inflammatoires (enzymes, cytokines
120 telles que les interférons alpha (IFN α) et gamma (IFN γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF α),
121 interleukine-17 (IL-17), etc...) qui entretiennent l'inflammation du tissu cible [12, 13]. Dans la
122 glomérulopathie lupique la théorie prévalente est que les Ac anti-ADNdb ou anti-nucléosomes se lient
123 *in vivo* aux nucléosomes et ADNdb dérivés de cellules apoptotiques glomérulaires [14]. Les
124 nucléosomes, en raison d'une charge électrique opposée, seraient maintenus au contact de la
125 membrane basale glomérulaire grâce aux héparanes sulfates [14]. Il est aussi probable que des Ac
126 sans affinité pour les composants du noyau soient impliqués. Ce mécanisme a été clairement montré
127 dans un modèle murin où la glomérulonéphrite à CI se développait en l'absence d'auto-Ac anti-
128 nucléaire [15]. Il a été aussi montré que les lésions cérébrales du lupus neuropsychiatrique étaient
129 sous tendues par des microthrombi associés aux dépôts des fractions C1q, C4d et C5b-9 du
130 complément sur la paroi vasculaire [16].

131

132 D'autres mécanismes sont impliqués dans les atteintes lésionnelles du LS :

- 133 • Destruction de la cible cellulaire par la liaison de l'auto-Ac à l'auto-Ag. C'est le cas par exemple
134 des cytopénies hématologiques.
- 135 • Atteinte de la microcirculation artérielle [17, 18]. Elle est secondaire à des phénomènes
136 thrombotiques ou à l'activation des cellules vasculaires par les polynucléaires neutrophiles, les Ac
137 anti-phospholipides ou d'autres Ac et médiateurs inflammatoires solubles (complément et IFN par
138 exemple) [19-21]. Cette agression vasculaire chronique favorise aussi l'athérosclérose accélérée
139 constatée chez les patients lupiques [22].
- 140 • Infiltration des tissus cibles par des lymphocytes T, en particulier CD8 [23, 24].

141

142 **4. La source principale des auto-antigènes du LS : la cellule apoptotique**

143 L'apparition du LS semble étroitement liée aux phénomènes d'apoptose. L'apoptose est un processus
144 physiologique qui a pour fonction d'éliminer les cellules anciennes, malades ou obsolètes. L'apoptose
145 Elle débute par le morcellement de la chromatine et la fragmentation de la cellule en petites structures,
146 appelées corps apoptotiques, composés de matériel nucléaire entourés de membrane cellulaire. En
147 condition physiologique, les corps apoptotiques sont phagocytés par les macrophages tissulaires au
148 cours d'un processus appelé efférocytose. Les cellules mortes sont éliminées avant que l'intégrité de
149 leur membrane ne soit rompue et que leur contenu ne se répande dans les tissus environnants. Ainsi,
150 n'étant pas réellement présents dans le milieu extracellulaire, les corps apoptotiques restent
151 « invisibles » pour le système immunitaire. Les antigènes nucléaires sont catabolisés sans induire de
152 réponse immunologique, ou en induisant une réponse immunologique tolérogène [25, 26].
153 L'efférocytose déclenche des voies de transduction du signal intracellulaire spécifiques, entraînant
154 notamment des effets anti-inflammatoires (production d'IL-10 et de TGF- β) et anti-protéases [27, 28].
155 La clairance des corps apoptotiques par l'efférocytose est régulée par plusieurs couples de ligands et
156 de récepteurs spécifiques à l'interface entre les macrophages et la cellule en apoptose. Une
157 efférocytose anormale conduit au défaut de clairance des corps apoptotiques qui se dégradent selon un
158 processus de nécrose avec perte de l'intégrité membranaire et présence dans le milieu extracellulaire
159 d'acides nucléiques qui vont activer le système immunitaire. Ce phénomène semble être à la base de
160 la réponse immunologique anormale du LS où les acides nucléiques induisent une réponse
161 immunologique pro-inflammatoire secondaire à :

- 162 • *L'activation du système immunitaire inné* : le matériel nucléaire issu de l'apoptose induit la
163 costimulation des TLR et des Fc γ R à la surface des macrophages, des CD et des lymphocytes B
164 aboutissant à la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires [29].

165 • *L'activation du système immunitaire adaptatif*: les Ag nucléaires activent directement les
166 lymphocytes B auto-réactifs par la costimulation des récepteurs du lymphocyte B (BCR) et des
167 TLR. Le matériel nucléaire anormalement disponible est aussi endocyté et apprêté par les CD pour
168 activer les lymphocytes T auto-réactifs. Ces deux cellules amplifient l'activation et la prolifération
169 des lymphocytes B [25, 26]. La réaction auto-immune contre les corps apoptotiques est favorisée
170 par un environnement inflammatoire (débris cellulaires, microbiens et cytokines pro-
171 inflammatoires) et la survenue, lors de l'apoptose, de modifications post-translationnelles des
172 auto-Ag avec la création de néo-épitopes ou l'exposition d'épitopes cryptiques immunogéniques
173 [30-38].

174 Il existe des preuves expérimentales du rôle central joué par le corps apoptotique dans la genèse du
175 LS. En effet, les corps apoptotiques sont le lieu où se regroupent spatialement les Ag contre lesquels
176 les patients lupiques développent des auto-Ac : ADNdb, nucléosomes, RNP, SSA, SSB et
177 phospholipides [30]. Il n'existerait donc pas plusieurs auto-Ag dans le LS, mais un seul, représenté
178 par le corps apoptotique [39].

179 En plus de la voie membranaire des TLR, l'activation du système immunitaire implique la
180 reconnaissance des acides nucléiques par les récepteurs intracytoplasmiques sensibles à l'ADN ou
181 l'ARN. Ainsi, les vésicules membranaires dérivées de l'apoptose induisent la production d'IFN-I par
182 l'activation de la voie cGAS/STING (cyclic guanosine monophosphate-AMP synthase
183 (cGAS)/stimulator of interferon genes) [40].

184

185 **5. Les cellules dendritiques à l'origine de la rupture de tolérance périphérique**

186 Les CD sont des cellules présentatrices d'Ag qui, sous leur forme immature, contrôlent la tolérance
187 périphérique et qui, sous leur forme mature initient l'activation des lymphocytes T. Dans le LS, les
188 monocytes périphériques acquièrent un phénotype et une fonction de CD mature activée. Ils exercent
189 une pression activatrice constante sur les lymphocytes T. La présentation excessive d'auto-Ag induit
190 alors l'activation de lymphocytes T auto-réactifs [41] ainsi que des lymphocytes B naïfs et mémoires
191 pour qu'ils se différencient en plasmoblastes IgG et IgA [42].

192

193 **6. Le rôle central des lymphocytes B**

194 Un excès d'Ag nucléaire n'est probablement pas suffisant à lui seul pour induire un LS. Une autre
195 caractéristique centrale du lupus est l'activation excessive et polyclonale des lymphocytes B [6, 43].
196 Cette activation est en partie auto-réactive comme le montre l'existence des autoanticorps. La
197 contribution des lymphocytes B à la physiopathologie du LS ne se limite pas à la sécrétion des Ac.

198 Les organes lymphoïdes des souris et des patients lupiques ont des follicules secondaires
199 hyperplasiques avec un excès de lymphocytes B précurseurs des centres germinatifs, de cellules
200 productrices d'Ac, de lymphocytes B mémoires, de commutations isotypiques et d'hypermutations
201 somatiques. *In vitro*, les lymphocytes B des patients lupiques prolifèrent plus et sécrètent plus d'Ac
202 que ceux des sujets témoins. L'activation lymphocytaire B dans le LS est principalement folliculaire,
203 dépendante des lymphocytes T, mais elle peut être aussi être extrafolliculaire, indépendante des
204 lymphocytes T [43]. Cette seconde voie n'est cependant pas prédominante dans le LS.

205 L'activation lymphocytaire B dans le lupus est facilitée par un seuil d'activation par le BCR
206 intrinsèquement bas. Ce phénomène peut être expliqué par la baisse d'expression des récepteurs
207 inhibiteurs Fc gamma IIB [44] et par une activité accrue des molécules de signalisation du BCR
208 secondaire à des facteurs génétiques. Il existe aussi un nombre important de lymphocytes B naïfs anti-
209 nucléaires qui ont échappé aux mécanismes de tolérance centrale et périphérique [45] et qui sont
210 recrutés dans les follicules lymphocytaires B [46].

211 Plus spécifiquement, l'hyperactivation des lymphocytes B est initiée par la présence extracellulaire
212 d'acides nucléiques qui activent les BCR. Les lymphocytes B sont également exposés à de
213 nombreuses co-stimulations apportées par les CD, les lymphocytes T CD4 folliculaires auxiliaires, les
214 molécules de costimulation (ligand de CD40, ICOS...), les cytokines qui contrôlent et amplifient
215 l'activation des lymphocytes B (BLyS (*B-Lymphocyte Stimulator*), IFNs, IL-4, IL-10, IL-15, IL-6, IL-
216 17, IL-21, TGF β ...) et les TLR7 et 9.

217 Les TLR sont des récepteurs membranaires activés par la liaison, pour le TLR7, avec des ARN viraux
218 simple brin et pour le TLR9, avec des ADN riches en séquences CpG (cytosine-phosphate-guanosine)
219 non méthylées, rencontrés chez les bactéries et certains virus. L'activation des TLR stimule la
220 sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et l'activation des CD et des lymphocytes B. Comme
221 abordé dans les chapitres précédents, la costimulation séquentielle dans les endosomes tardifs par les
222 Ag nucléaires des BCR et des TLR7 ou -9 active les lymphocytes B auto-réactifs [47-52].

223 Le mécanisme d'action principal de l'hydroxychloroquine, médicament majeur du LS, est de se lier
224 directement aux acides nucléiques en masquant leur épitope de liaison aux TLR [53, 54]. Récemment,
225 la déplétion complète et prolongée en lymphocyte B obtenue par l'injection de lymphocyte T à
226 récepteur antigène chimérique anti-CD19 a permis d'obtenir une réponse thérapeutique spectaculaire
227 chez une patiente souffrant d'un LS particulièrement résistantes aux traitements utilisés
228 antérieurement [55].

229
230

231 **7. Les lymphocytes T participent à la réaction auto-immune**

232 Les lymphocytes T participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation dans le LS de différentes
233 façons [56, 57]. Les lymphocytes T CD4 et CD8 ont un phénotype activé dans les phases évolutives
234 de la maladie. Ils infiltrent les tissus et sont résistant à l'anergie et à l'apoptose, probablement en
235 raison de la surexpression de la cyclo-oxygénase-2 [6]. Les lymphocytes T dans le LS produisent
236 moins d'IL-2, ce qui freine la mort cellulaire induite par l'activation et favorise la survie des
237 lymphocytes T auto-réactifs. Les lymphocytes T CD8 ont un phénotype de cellule effectrice
238 différenciée avec l'augmentation d'expression du HLA de classe 2 et des molécules de cytotoxicité
239 [58]. Ces cellules cytotoxiques pourraient induire les lésions tissulaires et augmenter le nombre de
240 corps apoptotiques. Les lymphocytes T CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité
241 auxiliaire sur les lymphocytes B, T CD4, T CD8 et par la sécrétion de différentes cytokines effectrices
242 ou régulatrices (IFN γ , IL-17 et IL-22) [6, 59]. Il existe dans le LS une expansion des lymphocytes T
243 folliculaires auxiliaires. Ces cellules spécialisées dans l'aide à l'activation des lymphocytes B, sous le
244 contrôle de l'IL-21, sont indispensables pour la formation des centres germinatifs [60]. L'IL-21 joue
245 par ailleurs un rôle majeur dans la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, dans la
246 régulation de la production d'immunoglobulines et de la commutation isotypique des Ig.
247 Nous avons montré, lors des poussées de la maladie, une diminution des lymphocytes T régulateurs,
248 en partie secondaire à leur exposition à l'interféron-alpha (IFN- α) [61, 62]. Cette baisse libère d'un
249 frein à l'activation immunitaire.

251 **8. Les cytokines et les chimiokines impliquées dans le LS**

252 Contrôlant la communication entre cellules, de très nombreuses cytokines sont impliquées dans le LS.
253 Certaines cytokines ont un rôle clé dans la physiopathologie du LS. Il s'agit en particulier des IFN de
254 type I et II, de BlyS, de l'IL-10, de l'IL-21 et CCL2. Ces cytokines sont toutes présentes en excès
255 chez les patients. Elles sont la cible de biothérapies.

256 L'IFN α est la cytokine clé de la réaction auto-immune du lupus. Il existe des preuves indirectes d'une
257 surexpression d'IFN α chez 95% des enfants et 70% des adultes atteints de LS [63, 64]. Les sources de
258 production de l'IFN- α sont multiples : CD plasmocytoïdes (CDp) [41], polynucléaire neutrophile [65]
259 et lymphocyte B [66]. Les causes de la surexpression d'IFN α dans le LS sont partiellement connues.
260 Elles incluent les polymorphismes génétiques favorisant la production des IFN, les infections virales,
261 les CI et les acides nucléiques. La stimulation des CDp aboutissant à la production des IFN de type I
262 est liée à la coactivation des récepteurs Fc γ IIA et des TLR7 et 9 par les CI contenant de l'ADN ou de
263 l'ARN issus des corps apoptotiques, des NET (Neutrophil Extracellular Trap) et des microorganismes

264 [67-76]. L'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV [77] et l'activation de la voie
265 intracytosolique STING par de l'ADN mitochondrial oxydé [78] sont aussi impliquées. L'IFN α a un
266 effet global activateur sur le système immunitaire. Il active les CD, les lymphocytes T, B et NK, les
267 molécules du complexe majeur d'histocompatibilité I et II et plusieurs molécules de costimulation
268 (CD40, CD80, CD86...)[79]. Il joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la
269 différenciation et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B [80, 81]. L'IFN α et l'IL-18 ont
270 été également impliqués dans le dysfonctionnement endothélial du LS [82, 83]. Un anticorps
271 monoclonal bloquant le récepteur de l'IFN- α , l'anifrolumab, vient d'être approuvé par la Food and
272 Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis pour le traitement du lupus.

273 Les modèles murins transgéniques et les données dans le lupus humain ont clairement montré que
274 BLYS jouait un rôle important dans la pathogénie du lupus [84]. BLYS a un rôle primordial dans la
275 survie et la sélection des lymphocytes B immatures ainsi que dans l'activation et la prolifération des
276 lymphocytes B matures, la production des plasmoblastes et des plasmocytes, la commutation
277 isotypique et la survie des plasmocytes à longue demi-vie [85]. Un excès de BLYS, en augmentant la
278 survie des lymphocytes B qui devraient normalement subir une apoptose, participe grandement à la
279 survie des lymphocytes B auto-réactifs [86]. La neutralisation de BLYS par un anticorps
280 thérapeutique, le belimumab est utilisé dans le traitement du LS depuis plus de dix ans.

281

282 **9. Les bases génétiques du lupus systémique**

283 Les facteurs génétiques ont donc une importance majeure dans la physiopathologie du LS, sous la
284 forme d'une d'hérédité mendélienne ou d'une susceptibilité génétique au lupus systémique.

285

286 ***Les lupus monogéniques***

287 Chez l'homme, une trentaine de mutations monogéniques ont été associées au développement d'un
288 LS [87-89]. Les manifestations lupiques débutent en règle générale dans l'enfance, souvent avant 5
289 ans, et parfois dès la période néonatale. La liste des gènes impliqués s'allonge au fur et à mesure de
290 l'amélioration des techniques de recherche génétique. Ces affections sont exceptionnelles mais ont
291 permis de comprendre de nouvelles voies physiopathologiques dans le LS. Les lupus monogéniques
292 peuvent être classés selon la voie physiopathologique perturbée par la mutation :

293

294 *1/ Anomalies dans l'efférocytose :*

- 295 - Déficits en DNase 1 et 1L3. Un défaut de ces enzymes induit l'accumulation extra
296 cellulaire d'acides nucléiques qui sont reconnus par les TLR7 et 9 et activent la réponse
297 immunitaire [90, 91].
- 298 - Déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C1r, C1s,
299 C2, C3 et C4) [92, 93]. Le système du complément est important pour la clairance des
300 corps apoptotiques et des CI. Un défaut génétique du C1q induit l'accumulation d'auto-
301 antigènes lupiques et la sécrétion d'IFN- α par les CDp [94-96].

302

303 *2/ Interféronopathie de type 1*

304 Les interféronopathies de type 1 désignent un groupe d'affections héréditaires associées à la
305 surexpression des IFN de type 1 [97]. Nous limiterons notre description au syndrome d'Aicardi-
306 Goutières, aux mutations bi-alléliques dans la DNase2 et au SAVI (STING-associated vasculopathy
307 with onset in the infancy).

308 *Le syndrome d'Aicardi-Goutières* se manifeste par une encéphalopathie inflammatoire précoce
309 avec des calcifications des noyaux gris centraux parfois associées à une fièvre et des manifestations
310 auto-immunes de type cytopénie, lupus ou syndrome des anticorps antiphospholipides [98, 99].
311 L'augmentation de l'IFN α dans le LCR est très évocatrice de la maladie. Les mutations affectent des
312 gènes codants pour des protéines impliquées dans le catabolisme intracytoplasmique des acides
313 nucléiques : exonucléase (TREX1), ribonucléases (RNASEH2A, 2B et 2C), adénosine déaminase
314 (ADAR1) ou une protéine avec activité phosphohydrolase et nucléasique (SAMHD1). Ces enzymes
315 jouent habituellement un rôle crucial dans le catabolisme des acides nucléiques. Ils préviennent leur
316 reconnaissance par les récepteurs intracytosoliques aux acides nucléiques. Ces affections aboutissent à
317 l'accumulation des acides nucléiques endogènes, l'activation des voies de détection intracytosolique
318 des acides nucléiques, l'activation des IRF (IFN regulatory factors) et la production d'IFN de type I.

319 *Les Mutations bi-alléliques de la DNase II.* Elles induisent la perte de l'activité
320 endonucléasique de l'enzyme, un défaut de catabolisme de l'ADN cytosolique, l'activation des voies
321 de signalisation dépendante de l'ADN cytosolique et indépendante des TLR et *in fine* la surexpression
322 de plusieurs cytokines dont les INF de type I et des anomalies cliniques proches d'un LS [100].

323 *Le SAVI* est secondaire à des mutations activatrices de la protéine STING. Cette maladie
324 induite par l'activation constitutive de STING se caractérise par l'augmentation de la sensibilité de la
325 voie d'activation cellulaire dépendante de la liaison des acides nucléiques au récepteur
326 intracytosolique cGAS aboutissant, là encore à la production d'IFN de type I [101]. Elle se manifeste
327 par l'apparition néonatale ou infantile d'une microvasculopathie avec des lésions cutanées,
328 pulmonaires et articulaires graves.

329

330 *3/ Accumulation des lymphocytes autoréactifs*

331 Ces affections regroupent des maladies où la mutation monogénique est responsable de la persistance
332 en périphérie de lymphocytes autoréactifs habituellement « purgés » du répertoire périphérique. Ainsi
333 la mutation d'un gène codant pour la protéine kinase C delta, molécule possédant une activité
334 proapoptotique et un rôle important dans l'élimination des lymphocytes B transitionnels auto-réactifs,
335 est responsable d'un LS monogénique lié à la résistance à l'apoptose et à la prolifération des
336 lymphocytes B [102].

337

338 Les lupus monogéniques sont exceptionnels. Au contraire, les anomalies génétiques identifiées le plus
339 souvent dans le LS sont polygéniques et impliquent des gènes de susceptibilité au développement
340 d'un LS.

341

342 *Les susceptibilités génétiques au lupus systémique*

343 Les études d'association cas-témoins et notamment les études d'association pangénomique ont permis
344 de découvrir une centaine de loci et de gènes de prédisposition au LS [103-111] qui peuvent être
345 regroupés en grandes catégories : CD et systèmes des interférons ; fonction lymphocytaire T et B et
346 transduction du signal ; transformation des complexes immuns et immunité innée ; cycle cellulaire,
347 apoptose et métabolisme cellulaire ; régulation de la transcription [57]. Il s'agit, par exemple, des
348 gènes impliqués dans la voie des interférons (IRF5, 7 et 8, IFN- κ ...), ou de la transduction du signal
349 (TYK2, STAT4, LYN...), des Fc γ R (IIA et IIIA), des gènes du complexe majeur
350 d'histocompatibilité, des composants précoces de la cascade du complément (C1Q, C2 et C4A), etc...

351 L'hypothèse prévalente pour expliquer la susceptibilité au LS apportée par ces gènes est que des
352 variants non rares du gène (des polymorphismes) modifient légèrement la fonction de la protéine, en
353 l'augmentant (par exemple, en augmentant la production d'IFN- α) ou au contraire en la diminuant
354 (par exemple, en altérant l'efférocytose). Dans les conditions physiologiques standards, ces variations
355 n'ont pas de conséquences. En revanche, l'accumulation de plusieurs de ces anomalies peut, sous
356 l'influence de stimuli exogènes (estrogènes, rayons UV...), faciliter l'activation des voies auto-
357 immunes que nous avons décrites dans les chapitres précédents pour aboutir après plusieurs années de
358 stimulation à un LS. Il est à noter que l'influence de chaque allèle sur le risque de LS est modeste
359 (odds ratio < 1,5) et que l'accumulation de plusieurs polymorphismes de susceptibilité génétique est
360 nécessaire pour augmenter significativement le risque de LS [112]. Une quantification de la fréquence
361 des allèles de risque de LS a montré que l'ordre des populations, de la moyenne la plus basse à celle la
362 plus élevée était le suivant : Européens < Amérindiens \approx Asiatiques du Sud < Asiatiques de l'Est <

363 Africains [107]. Plus récemment, il a été découvert que la moitié des locus à risque de lupus pouvait
364 entrer en interaction avec la protéine EBNA2, ce qui montre indirectement le rôle majeur de ce virus
365 dans l'apparition du LS [113].

366 En général, seul le polymorphisme et le locus à risque sont connus. Les modifications génétiques
367 précises, leurs conséquences et les mécanismes immunologiques en cause restent inconnus. On peut
368 toutefois citer l'exemple du variant insertion-délétion : GCTGT→A décrit dans le gène de BLyS
369 (TNFSF13B) associé à l'émergence d'un LS. Ce polymorphisme aboutit à la transcription d'un
370 ARNm (ARNm) plus court avec la disparition d'un site d'appariement à un microARN qui
371 régule le catabolisme de l'ARNm. Ce variant court d'ARNm de BLyS est associé à l'augmentation de
372 sa transcription et de sa traduction ainsi que de l'augmentation des taux sériques de BLyS, du nombre
373 de lymphocyte B circulant et des taux d'Ig [114].

374

375 **10. La modélisation de la physiopathologie du lupus systémique en 2021**

376 Nous proposons de schématiser la physiopathologie du LS dans la figure 1. Des anomalies génétiques
377 discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence
378 d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire
379 anormale :

- 380 ▪ Un défaut d'efférocytose conduit à la présence extracellulaire d'acides nucléiques. Les
381 polynucléaires neutrophiles sont une seconde source d'auto-Ag via la formation des NET.
- 382 ▪ Les acides nucléiques coengagent les TLR et FcγR qui induisent l'activation des lymphocytes
383 B, des CD et la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IFN-α.
- 384 ▪ Les CD captent les auto-Ag, les apprêtent et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui
385 favorisent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B.
- 386 ▪ Les CD, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de
387 molécules de co-stimulation.
- 388 ▪ Le dépôt tissulaire des CI induit l'activation de la voie classique du complément, la sécrétion
389 de cytokines et de facteurs chimiotactiques qui recrutent de nombreuses cellules
390 inflammatoires dans le tissu cible.
- 391 ▪ L'IFNα est la cytokine centrale qui active de nombreuses cellules immunitaires. Il est produit
392 par les CDp, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes B sous l'effet de stimuli
393 contenant des acides nucléiques seuls ou sous la forme de CI.
- 394 ▪ BLyS et l'IL-21 augmentent la réponse lymphocytaire B auto-réactive.

395

396 Une centaine de nouveaux médicaments sont en développement clinique dans le LS [115]. Ces
397 traitements qui ciblent spécifiquement les acteurs immunologiques impliqués dans le LS devraient
398 être plus efficaces et mieux tolérés que les traitements actuels.

399

400

401

402

403

404 **Références**

- 405 [1] Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*
 406 2014;384:1878-88.
- 407 [2] Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence
 408 and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide
 409 population-based study. *Autoimmun Rev* 2014;13:1082-89.
- 410 [3] Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*
 411 2002;16:847-58.
- 412 [4] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al.* Morbidity and
 413 mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early
 414 and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-
 415 308.
- 416 [5] Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, *et al.* Long-
 417 term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*
 418 2006;119:700-6.
- 419 [6] Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feedback in
 420 systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2001;1:147-53.
- 421 [7] Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. [Physiopathology of systemic lupus erythematosus: a
 422 2014 update]. *Rev Med Interne* 2014;35:503-11.
- 423 [8] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, *et al.*
 424 Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus
 425 erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
- 426 [9] ter borgAringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R,
 427 *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology
 428 classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151-
 429 59.
- 430 [10] Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359-68.
- 431 [11] Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. Updating on the pathogenesis of
 432 systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;10:3-7.
- 433 [12] Meller S, Winterberg F, Gilliet M, Muller A, Lauceviciute I, Rieker J, *et al.* Ultraviolet
 434 radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle
 435 triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1504-16.
- 436 [13] Jacob N, Stohl W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res*
 437 *Ther* 2011;13:228.
- 438 [14] van Bavel CC, van der Vlag J, Berden JH. Glomerular binding of anti-dsDNA
 439 autoantibodies: the dispute resolved? *Kidney Int* 2007;71:600-1.
- 440 [15] Waters ST, McDuffie M, Bagavant H, Deshmukh US, Gaskin F, Jiang C, *et al.* Breaking
 441 tolerance to double stranded DNA, nucleosome, and other nuclear antigens is not
 442 required for the pathogenesis of lupus glomerulonephritis. *J Exp Med* 2004;199:255-64.
- 443 [16] Cohen D, Rijnink EC, Nabuurs RJ, Steup-Beekman GM, Versluis MJ, Emmer BJ, *et al.*
 444 Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of
 445 lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of
 446 complement. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:77-86.
- 447 [17] Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus
 448 erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955--1977. *Semin*
 449 *Arthritis Rheum* 1979;8:212-21.
- 450 [18] Kluz J, Kopec W, Jakobsche-Policht U, Adamiec R. Circulating endothelial cells,
 451 endothelial apoptosis and soluble markers of endothelial dysfunction in patients with
 452 systemic lupus erythematosus-related vasculitis. *Int Angiol* 2009;28:192-201.

- 453 [19] Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noel LH, *et al.* Inhibition of
454 the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303-12.
- 455 [20] Lee PY, Li Y, Richards HB, Chan FS, Zhuang H, Narain S, *et al.* Type I interferon as a
456 novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in
457 systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:3759-69.
- 458 [21] Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, Thacker SG, Anderson M, Sandy AR, *et al.* A distinct
459 subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus
460 erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. *J Immunol*
461 2011;184:3284-97.
- 462 [22] Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, *et al.* Premature
463 coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*
464 2003;349:2407-15.
- 465 [23] Couzi L, Merville P, Deminiere C, Moreau JF, Combe C, Pellegrin JL, *et al.*
466 Predominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link
467 to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2362-
468 70.
- 469 [24] Contin-Bordes C, Lazaro E, Richez C, Jacquemin C, Caubet O, Douchet I, *et al.*
470 Expansion of myelin autoreactive CD8+ T lymphocytes in patients with neuropsychiatric
471 systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011;70:868-71.
- 472 [25] Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell*
473 2010;140:619-30.
- 474 [26] Munoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective
475 clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:280-9.
- 476 [27] Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive
477 effects of apoptotic cells. *Nature* 1997;390:350-1.
- 478 [28] Sun E, Zhang L, Zeng Y, Ge Q, Zhao M, Gao W. Apoptotic cells actively inhibit the
479 expression of CD69 on Con A activated T lymphocytes. *Scand J Immunol* 2000;51:231-
480 6.
- 481 [29] Munoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P, *et al.* Remnants of
482 secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis*
483 *Rheum* 2009;60:1733-42.
- 484 [30] Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus
485 erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic
486 keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317-30.
- 487 [31] Rovere P, Vallinoto C, Bondanza A, Crosti MC, Rescigno M, Ricciardi-Castagnoli P, *et*
488 *al.* Bystander apoptosis triggers dendritic cell maturation and antigen-presenting
489 function. *J Immunol* 1998;161:4467-71.
- 490 [32] Mamula MJ, Gee RJ, Elliott JI, Sette A, Southwood S, Jones PJ, *et al.* Isoaspartyl post-
491 translational modification triggers autoimmune responses to self-proteins. *J Biol Chem*
492 1999;274:22321-7.
- 493 [33] Ronchetti A, Rovere P, Iezzi G, Galati G, Heltai S, Protti MP, *et al.* Immunogenicity of
494 apoptotic cells in vivo: role of antigen load, antigen-presenting cells, and cytokines. *J*
495 *Immunol* 1999;163:130-6.
- 496 [34] Brahms H, Raymackers J, Union A, de Keyser F, Meheus L, Luhrmann R. The C-
497 terminal RG dipeptide repeats of the spliceosomal Sm proteins D1 and D3 contain
498 symmetrical dimethylarginines, which form a major B-cell epitope for anti-Sm
499 autoantibodies. *J Biol Chem* 2000;275:17122-9.
- 500 [35] Navratil JS, Ahearn JM. Apoptosis and autoimmunity: complement deficiency and
501 systemic lupus erythematosus revisited. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:32-8.

- 502 [36] Rovere P, Fazzini F, Sabbadini MG, Manfredi AA. Apoptosis and systemic
503 autoimmunity: the dendritic cell connection. *Eur J Histochem* 2000;44:229-36.
- 504 [37] Doyle HA, Mamula MJ. Post-translational protein modifications in antigen recognition
505 and autoimmunity. *Trends Immunol* 2001;22:443-9.
- 506 [38] Rovere-Querini P, Manfredi AA, Sabbadini MG. Environmental adjuvants, apoptosis
507 and the censorship over autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2005;4:555-60.
- 508 [39] Baumann I, Kolowos W, Voll RE, Manger B, Gaipl U, Neuhuber WL, *et al.* Impaired
509 uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients
510 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:191-201.
- 511 [40] Kato Y, Park J, Takamatsu H, Konaka H, Aoki W, Aburaya S, *et al.* Apoptosis-derived
512 membrane vesicles drive the cGAS-STING pathway and enhance type I IFN production
513 in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1507-15.
- 514 [41] Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell
515 differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001;294:1540-3.
- 516 [42] Joo H, Coquery C, Xue Y, Gayet I, Dillon SR, Punaro M, *et al.* Serum from patients with
517 SLE instructs monocytes to promote IgG and IgA plasmablast differentiation. *J Exp Med*
518 2012;209:1335-48.
- 519 [43] Malkiel S, Barlev AN, Atisha-Fregoso Y, Suurmond J, Diamond B. Plasma Cell
520 Differentiation Pathways in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2018;9:427.
- 521 [44] Mackay M, Stanevsky A, Wang T, Aranow C, Li M, Koenig S, *et al.* Selective
522 dysregulation of the FcgammaIIb receptor on memory B cells in SLE. *J Exp Med*
523 2006;203:2157-64.
- 524 [45] Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, Tsuiji M, Meffre E, Pascual V, *et al.*
525 Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*
526 2005;201:703-11.
- 527 [46] Cappione A, 3rd, Anolik JH, Pugh-Bernard A, Barnard J, Dutcher P, Silverman G, *et al.*
528 Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus
529 erythematosus. *J Clin Invest* 2005;115:3205-16.
- 530 [47] Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-
531 Rothstein A. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and
532 Toll-like receptors. *Nature* 2002;416:603-7.
- 533 [48] Viglianti GA, Lau CM, Hanley TM, Miko BA, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A.
534 Activation of autoreactive B cells by CpG dsDNA. *Immunity* 2003;19:837-47.
- 535 [49] Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, *et al.* RNA-
536 associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like
537 receptor 7 engagement. *J Exp Med* 2005;202:1171-7.
- 538 [50] Christensen SR, Kashgarian M, Alexopoulou L, Flavell RA, Akira S, Shlomchik MJ.
539 Toll-like receptor 9 controls anti-DNA autoantibody production in murine lupus. *J Exp*
540 *Med* 2005;202:321-31.
- 541 [51] Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, Kashgarian M, Flavell RA, Shlomchik MJ. Toll-
542 like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing
543 inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity* 2006;25:417-
544 28.
- 545 [52] Wu X, Peng SL. Toll-like receptor 9 signaling protects against murine lupus. *Arthritis*
546 *Rheum* 2006;54:336-42.
- 547 [53] Kuznik A, Bencina M, Svajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of
548 endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol*
549 2011;186:4794-804.

- 550 [54] Torigoe M, Sakata K, Ishii A, Iwata S, Nakayamada S, Tanaka Y. Hydroxychloroquine
551 efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells
552 via Toll-like receptor 9 inhibition. *Clin Immunol* 2018;195:1-7.
- 553 [55] Mougiakakos D, Kronke G, Volkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboutli S, *et al.*
554 CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J*
555 *Med* 2021;385:567-69.
- 556 [56] Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-
557 39.
- 558 [57] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
- 559 [58] Blanco P, Pitard V, Viillard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF. Increase in
560 activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with
561 disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*
562 2005;52:201-11.
- 563 [59] Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update
564 focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:444-8.
- 565 [60] Gensous N, Schmitt N, Richez C, Ueno H, Blanco P. T follicular helper cells,
566 interleukin-21 and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:516-
567 23.
- 568 [61] Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, *et al.* Global natural
569 regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*
570 2005;175:8392-400.
- 571 [62] Le Buanec H, Gougeon ML, Mathian A, Lebon P, Dupont JM, Peltre G, *et al.* IFN-alpha
572 and CD46 stimulation are associated with active lupus and skew natural T regulatory cell
573 differentiation to type 1 regulatory T (Tr1) cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*
574 2011;108:18995-9000.
- 575 [63] Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, *et al.* Interferon and
576 granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*
577 2003;197:711-23.
- 578 [64] Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, *et al.*
579 Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with
580 severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2610-5.
- 581 [65] Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, Ribon M, Kotter I, Igney A, *et al.* TLR9 independent
582 interferon alpha production by neutrophils on NETosis in response to circulating
583 chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2199-207.
- 584 [66] Ward JM, Ratliff ML, Dozmorov MG, Wiley G, Guthridge JM, Gaffney PM, *et al.*
585 Human effector B lymphocytes express ARID3a and secrete interferon alpha. *J*
586 *Autoimmun* 2016;75:130-40.
- 587 [67] Bave U, Alm GV, Ronnblom L. The combination of apoptotic U937 cells and lupus IgG
588 is a potent IFN-alpha inducer. *J Immunol* 2000;165:3519-26.
- 589 [68] Bave U, Magnusson M, Eloranta ML, Perers A, Alm GV, Ronnblom L. Fc gamma RIIa
590 is expressed on natural IFN-alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is
591 required for the IFN-alpha production induced by apoptotic cells combined with lupus
592 IgG. *J Immunol* 2003;171:3296-302.
- 593 [69] Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, Alm GV, Ronnblom L. Induction of interferon-alpha
594 production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid
595 released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum*
596 2004;50:1861-72.
- 597 [70] Vollmer J, Tluk S, Schmitz C, Hamm S, Jurk M, Forsbach A, *et al.* Immune stimulation
598 mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like
599 receptors 7 and 8. *J Exp Med* 2005;202:1575-85.

- 600 [71] Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. Human lupus
601 autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J*
602 *Clin Invest* 2005;115:407-17.
- 603 [72] Barrat FJ, Meeker T, Gregorio J, Chan JH, Uematsu S, Akira S, *et al.* Nucleic acids of
604 mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may
605 promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005;202:1131-9.
- 606 [73] Savarese E, Chae OW, Trowitzsch S, Weber G, Kastner B, Akira S, *et al.* U1 small
607 nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid
608 dendritic cells through TLR7. *Blood* 2006;107:3229-34.
- 609 [74] Lovgren T, Eloranta ML, Kastner B, Wahren-Herlenius M, Alm GV, Ronnblom L.
610 Induction of interferon-alpha by immune complexes or liposomes containing systemic
611 lupus erythematosus autoantigen- and Sjogren's syndrome autoantigen-associated RNA.
612 *Arthritis Rheum* 2006;54:1917-27.
- 613 [75] Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, *et al.* Netting
614 neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus
615 erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3:73ra20.
- 616 [76] Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, *et al.* Neutrophils
617 activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in
618 systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3:73ra19.
- 619 [77] Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE. Epstein-Barr virus promotes
620 interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum*
621 2010;62:1693-701.
- 622 [78] Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, Carmona-Rivera C, De Ravin SS, Smith CK, *et al.*
623 Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are
624 interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med* 2016;22:146-53.
- 625 [79] Ronnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery
626 of the disease. *Lupus Sci Med* 2019;6:e000270.
- 627 [80] Mathian A, Weinberg A, Gallegos M, Banchereau J, Koutouzov S. IFN-alpha induces
628 early lethal lupus in preautoimmune (New Zealand Black x New Zealand White) F1 but
629 not in BALB/c mice. *J Immunol* 2005;174:2499-506.
- 630 [81] Mathian A, Gallegos M, Pascual V, Banchereau J, Koutouzov S. Interferon-alpha
631 induces unabated production of short-lived plasma cells in pre-autoimmune lupus-prone
632 (NZBxNZW)F1 mice but not in BALB/c mice. *Eur J Immunol* 2011;41:863-72.
- 633 [82] Thacker SG, Zhao W, Smith CK, Luo W, Wang H, Vivekanandan-Giri A, *et al.* Type I
634 interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in
635 murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2975-85.
- 636 [83] Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, Cohen CD, Kretzler M, Kaplan MJ.
637 Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in
638 systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2011;187:6143-56.
- 639 [84] Vincent FB, Morand EF, Mackay F. BAFF and innate immunity: new therapeutic targets
640 for systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol* 2012;90:293-303.
- 641 [85] Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE
642 pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:365-73.
- 643 [86] Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, *et al.* Mice
644 transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune
645 manifestations. *J Exp Med* 1999;190:1697-710.
- 646 [87] Bader-Meunier B, Jeremiah N, Rieux-Laucat F. Le lupus systémique à début pédiatrique
647 : une pathologie polygénique ou monogénique? *Rev Med Interne* 2013;34:230-3.
- 648 [88] Alperin JM, Ortiz-Fernandez L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing
649 Paradigm of Disease. *Front Immunol* 2018;9:2496.

- 650 [89] Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, *et al.*
651 Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev* 2019;18:102361.
- 652 [90] Roers A, Hiller B, Hornung V. Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate
653 Immune System. *Immunity* 2016;44:739-54.
- 654 [91] Fillatreau S, Manfroi B, Dorner T. Toll-like receptor signalling in B cells during
655 systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:98-108.
- 656 [92] Sullivan KE. Complement deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Pediatr*
657 1998;10:600-6.
- 658 [93] Chen M, Daha MR, Kallenberg CG. The complement system in systemic autoimmune
659 disease. *J Autoimmun* 2010;34:J276-86.
- 660 [94] Lood C, Gullstrand B, Truedsson L, Olin AI, Alm GV, Ronnblom L, *et al.* C1q inhibits
661 immune complex-induced interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells: a
662 novel link between C1q deficiency and systemic lupus erythematosus pathogenesis.
663 *Arthritis Rheum* 2009;60:3081-90.
- 664 [95] Roumenina LT, Sene D, Radanova M, Blouin J, Halbwachs-Mecarelli L, Dragon-Durey
665 MA, *et al.* Functional complement C1q abnormality leads to impaired immune
666 complexes and apoptotic cell clearance. *J Immunol* 2011;187:4369-73.
- 667 [96] Hagberg N, Ronnblom L. Systemic Lupus Erythematosus--A Disease with A
668 Dysregulated Type I Interferon System. *Scand J Immunol* 2015;82:199-207.
- 669 [97] Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y*
670 *Acad Sci* 2011;1238:91-8.
- 671 [98] Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, Robins P, Leitch A, Ali M, *et al.* Mutations in the
672 gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutieres syndrome at
673 the AGS1 locus. *Nat Genet* 2006;38:917-20.
- 674 [99] Ramantani G, Kohlhase J, Hertzberg C, Innes AM, Engel K, Hunger S, *et al.* Expanding
675 the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutieres syndrome.
676 *Arthritis Rheum* 2010;62:1469-77.
- 677 [100] Rodero MP, Tesser A, Bartok E, Rice GI, Della Mina E, Depp M, *et al.* Type I
678 interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. *Nat Commun*
679 2017;8:2176.
- 680 [101] Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, *et al.* Activated
681 STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507-18.
- 682 [102] Belot A, Kasher PR, Trotter EW, Foray AP, Debaud AL, Rice GI, *et al.* Protein kinase
683 cdelta deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective
684 apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum* 2013;65:2161-71.
- 685 [103] Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of
686 systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009;10:373-9.
- 687 [104] Graham RR, Hom G, Ortmann W, Behrens TW. Review of recent genome-wide
688 association scans in lupus. *J Intern Med* 2009;265:680-8.
- 689 [105] Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. *J*
690 *Autoimmun* 2013;41:25-33.
- 691 [106] Bentham J, Morris DL, Graham DSC, Pinder CL, Tomblinson P, Behrens TW, *et al.*
692 Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive
693 immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*
694 2015;47:1457-64.
- 695 [107] Morris DL, Sheng Y, Zhang Y, Wang YF, Zhu Z, Tomblinson P, *et al.* Genome-wide
696 association meta-analysis in Chinese and European individuals identifies ten new loci
697 associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2016;48:940-46.
- 698 [108] Chen L, Morris DL, Vyse TJ. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: an
699 update. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:423-33.

- 700 [109] Jeong DY, Lee SW, Park YH, Choi JH, Kwon YW, Moon G, *et al.* Genetic variation and
701 systemic lupus erythematosus: A field synopsis and systematic meta-analysis.
702 *Autoimmun Rev* 2018;17:553-66.
- 703 [110] Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, Ghodke-Puranik Y, Garyfallos A,
704 Niewold TB. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus
705 (SLE) in populations of different ancestry. *Gene* 2018;668:59-72.
- 706 [111] Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the Genetics of Systemic Lupus
707 Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells* 2019;8.
- 708 [112] Webb R, Kelly JA, Somers EC, Hughes T, Kaufman KM, Sanchez E, *et al.* Early disease
709 onset is predicted by a higher genetic risk for lupus and is associated with a more severe
710 phenotype in lupus patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:151-6.
- 711 [113] Harley JB, Chen X, Pujato M, Miller D, Maddox A, Forney C, *et al.* Transcription
712 factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet*
713 2018;50:699-707.
- 714 [114] Steri M, Orru V, Idda ML, Pitzalis M, Pala M, Zara I, *et al.* Overexpression of the
715 Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. *N Engl J Med* 2017;376:1615-26.
- 716 [115] Felten R, Dervovic E, Chasset F, Gottenberg JE, Sibilia J, Scher F, *et al.* The 2018
717 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus
718 Erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmun Rev* 2018;17:781-90.
- 719
- 720
- 721

722 **Figure 1.** Physiopathologie du lupus systémique.

723 (1) Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent
724 l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les
725 polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-Ag, les NET ; (2) les CD capturent
726 ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui facilitent et contrôlent l'activation et la
727 sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B ; (3) les CD, les lymphocytes T CD4 et CD8 et les
728 lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de co-stimulation ; (4) le dépôt tissulaire
729 de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytotoxicité
730 lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ; (5) l'IFN α est la cytokine chef d'orchestre de la
731 réaction auto-immune. Il est produit par les CD plasmocytoïdes, les polynucléaires neutrophiles et les
732 lymphocytes B exposés aux complexes immuns composés d'acide nucléique. Il active de nombreuses
733 cellules immunitaires ; (6) BLyS augmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures
734 auto-réactifs, la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des
735 plasmoblastes et des plasmocytes auto-réactifs. L'IL-10 et l'IL-21 favorisent la production de
736 plasmocytes. ADN, acide désoxyribonucléique ; Ag, antigène ; ARN, acide ribonucléique ; NET,
737 Neutrophil Extracellular Trap ; CD, cellule dendritique ; CDp, cellule dendritique plasmacytoïde ; Ly,
738 lymphocytes ; PN, polynucléaire neutrophile ; TLR, récepteur de type Toll ; BCR, récepteur du
739 lymphocyte B ; TCR, récepteur du lymphocyte T ; Fc γ RIIa, récepteur pour le fragment Fc gamma
740 IIa ; BLyS, B-Lymphocyte Stimulator ; IFN α , interféron alpha ; IFN γ , interféron gamma ; IL-,
741 interleukine- ; PN, polynucléaire neutrophile ; TNF α , Tumor Necrosis Factor alpha.

742

743

Figure 1

