



**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-03531280v1>**

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 MATHIAN<sup>1</sup>, Karim DORGHAM<sup>2</sup>, Guy GOROCHOV<sup>2,3</sup>, Zahir AMOURA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Assistance 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

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

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

<sup>4</sup>Sorbonne 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](mailto: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- $\alpha$  ; 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;  $\alpha$ -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.

## 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 $\gamma$ 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 $\alpha$ ) et gamma (IFN $\gamma$ ), tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ),  
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- $\beta$ ) 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 $\gamma$ 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 $\beta$ ...) 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 $\gamma$ , 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- $\alpha$ ) [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 $\alpha$  est la cytokine clé de la réaction auto-immune du lupus. Il existe des preuves indirectes d'une  
257 surexpression d'IFN $\alpha$  chez 95% des enfants et 70% des adultes atteints de LS [63, 64]. Les sources de  
258 production de l'IFN- $\alpha$  sont multiples : CD plasmocytoïdes (CDp) [41], polynucléaire neutrophile [65]  
259 et lymphocyte B [66]. Les causes de la surexpression d'IFN $\alpha$  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 $\gamma$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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 bialléliques 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 $\alpha$  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 bialléliques 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- $\kappa$ ...), ou de la transduction du signal  
349 (TYK2, STAT4, LYN...), des Fc $\gamma$ 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- $\alpha$ ) 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 $\alpha$  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 $\gamma$ RIIa, récepteur pour le fragment Fc gamma  
740 IIa ; BLyS, B-Lymphocyte Stimulator ; IFN $\alpha$ , interféron alpha ; IFN $\gamma$ , interféron gamma ; IL-,  
741 interleukine- ; PN, polynucléaire neutrophile ; TNF $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor alpha.

742

743

Figure 1

