

Physiopathologie du lupus

RÉSUMÉ : Le lupus érythémateux systémique (LES) représente l'archétype des maladies auto-immunes systémiques. Cette pathologie se caractérise par une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes d'origine nucléaire.

Les mécanismes physiopathologiques responsables du LES restent méconnus et font intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Les travaux les plus récents permettent de mieux comprendre l'interaction entre ces trois facteurs aboutissant chez un individu donné au développement de la maladie lupique.

Ces recherches devraient permettre dans un avenir proche d'optimiser la prise en charge des patients que ce soit sur le plan diagnostique, pronostique, mais surtout thérapeutique avec la mise en évidence de nouvelles cibles.



→ C. RICHEZ
Service de Rhumatologie, Hôpital
Pellegrin, CHU, BORDEAUX.

Susceptibilité génétique au lupus érythémateux systémique

Une forte agrégation familiale est observée dans la pathologie lupique puisque 10 à 12 % des patients ont un apparenté du premier degré atteint. Les différences constatées entre les taux de concordance chez les jumeaux monozygotes et dizygotes confirment le rôle important des gènes dans le développement de la maladie lupique. En effet, ces taux sont estimés entre 24 et 69 % chez les jumeaux monozygotes, alors qu'ils ne sont que de 2 à 9 % chez les jumeaux dizygotes [1].

Certaines mutations s'avèrent être associées à une forte pénétrance de développement d'un lupus [2]. On retrouve ces mutations dans les gènes codant :

- pour des protéines impliquées dans la voie classique du complément, notamment les fractions C1q, C2 et C4 ;
- pour l'endonucléase sérique DNase1 ;
- pour l'exonucléase Trex1. La mutation est responsable du développement de l'encéphalopathie familiale d'Aicardi-Goutières, mais a aussi été identifiée

dans des lupus engelures familiaux et chez des patients atteints de LES ;

- pour la phosphatase acide tartrate-résistante protéine.

De nombreux autres gènes de susceptibilité au LES ont été identifiés ces dernières années [3] grâce à deux types d'études différentes :

- les études d'association. Deux approches sont classiquement utilisées : l'approche gène-candidat ou une analyse pangénomique (criblage génomique ou "Genome Wide Association Study" = GWAS) ;

- les études de liaison. Elles utilisent des marqueurs polymorphes multi-alléliques (microsatellites ou SNP pour *single nucleotide polymorphism*) répartis régulièrement sur l'ensemble du génome.

Dans le LES, plusieurs gènes candidats ont été ciblés du fait de leur probable implication dans la physiopathologie. Six études de criblage génomique ont aussi été réalisées, permettant d'identifier de nouvelles associations génétiques [3]. Les principaux gènes identifiés sont détaillés dans le **tableau I**.

LE DOSSIER

Lupus : actualités

	Gène	Race
Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité	HLA-DR2 et DR3	EU, AS
	Composants du complément C1q, C4A & B et C2	EU, AS
Gènes impliqués dans la fonction des cellules dendritiques et la voie des interférons de type 1	STAT1, STAT4	EU, AS, HI
	IRAK1, MECP2	EU, AS, HI
	TNFAIP3	EU, AS
	TNIP1	EU, AA, AS, HI
	IRF5	EU, AA, AS, HI
Gènes impliqués dans la clairance des complexes immuns et l'immunité innée	KIAA1542/PHRF1	EU, AA
	FcGR2A-FcGR3A	EU, AA, AS
	FcGR3B	EU, AS
	CRP	EU, AA
	ITGAM-ITGAX	EU, AS, HI
Gènes impliqués dans la fonction des lymphocytes T et leur signaling	TREX1*	EU
	PTPN22	EU
	TNFSF4 (OX40L)	EU, AS, HI
Gènes impliqués dans la fonction des lymphocytes B et leur signaling	RASGRP3*	AS
	BANK1	EU, AA, AS, HI
	PRDM1, ATG5	EU, AS
	IKZF1	AS
	BLK	EU, AA, AS, HI
	LYN	EU
	IL10	EU
Non caractérisés	ETS1	AS
	NMNAT2	EU
	HIC2-UBE2L3	EU, AS
	PXK	EU
	UHRF1BP1	EU, AS
	JAZF1	EU
	XKR6	EU, AS
	LRRC18-WDFY4	AS
SLC15A4	AS	
PP2CA	EU, AS, HI	

TABLEAU I : Principaux gènes associés au lupus (d'après Rasmussen et al. [19]).

En outre, l'interaction entre les gènes et les facteurs d'environnement est très probablement un important déterminant de la susceptibilité au lupus.

Facteurs environnementaux

Ces facteurs regroupent plusieurs agents infectieux bactériens ou viraux, avec notamment, en phase initiale de la maladie, le parvovirus B19 et le CMV.

Ces agents transmissibles pourraient intervenir sur la pathogénicité du lupus par mimétisme moléculaire, par stimulation de certains récepteurs de l'immunité innée, notamment les *Toll-like récepteurs* (TLRs), aboutissant à une hyperactivation lymphocytaire, et par anomalie de l'apoptose.

La prise de certains médicaments peut induire de novo des manifestations cliniques et biologiques de lupus [4], avec

toutefois une différence fondamentale constituée par l'absence d'anticorps anti-ADN natif à titre élevé et la présence d'anticorps anti-histones à taux élevés. Les principaux médicaments impliqués appartiennent à 10 classes thérapeutiques : anti-arythmiques, anti-hypertenseurs, antipsychotiques, anti-biotiques, anticonvulsivants, antithyroïdiens, anti-inflammatoires, diurétiques, statines et biothérapies. Concernant les estroprogestatifs, des études récentes suggèrent l'absence de retentissement sur l'activité de la maladie, mais se pose toujours le problème du risque thrombotique artériel et/ou veineux chez ces patientes, surtout en présence d'anticorps antiphospholipides [5, 6].

Le risque théorique d'induire un lupus par le biais de la vaccination existe, et peu d'études sont disponibles quant à l'innocuité des vaccins dans une population de patients lupiques. Les plus larges études ont été faites avec le vaccin antigrippal et ont démontré l'absence d'impact évident sur l'activité de la maladie [7].

La photo-exposition solaire est un facteur de risque reconnu de lupus systémique, et le caractère photosensible des lésions fait partie des critères de l'ACR. A côté de l'exposition solaire, l'exposition au rayonnement ultraviolet des lampes à bronzer est pathogène et fortement déconseillée dans un contexte de lupus. L'imputabilité de la lumière d'éclairage est moins évidente. Toutefois, des cas d'exacerbation lupique sont rapportés avec les lampes fluorescentes.

Parmi les autres facteurs environnementaux, l'exposition répétée à la silice, aux solvants et à certains agents potentiellement dangereux (pesticides, organochlorés) peut constituer un facteur de risque de lupus. Une étude récente cas-contrôle incluant 258 patients lupiques et cherchant à identifier les facteurs environnementaux impliqués dans le lupus érythémateux systémique a démontré une association significative avec l'ex-

position solaire, la manipulation de solvants, de teintures et de vernis, et le contact avec la céramique [8].

Facteurs immunologiques

On peut présenter les nombreux acteurs de la physiopathologie du lupus en les replaçant dans une boucle d'amplification (fig. 1). Une anomalie de la clairance physiologique des corps apoptotiques et/ou une augmentation de leur production provoquent la stimulation des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pCD). Leur activation entraîne alors une production inappropriée d'interféron-alpha (IFN α). L'IFN α permet la différenciation des monocytes en cellules dendritiques myéloïdes (mCD), capables de phagocytter du matériel nucléaire et de présenter des auto-antigènes aux lymphocytes T (LT). Ces mCDs peuvent aussi, tout comme les LT précédemment activés, inhiber les fonctions régulatrices des LT régulateurs (LTreg) et supporter la prolifération et la différenciation des lymphocytes B (LB). Ce "ménage à trois" va ainsi générer des taux importants d'auto-anticorps, capables de se lier aux nucléosomes circulants et ainsi de former des complexes immuns. Ces derniers vont ensuite pouvoir être reconnus

par les pCDs (via les TLRs) et perpétuer la production d'IFN α .

Ces différents acteurs sont présentés plus précisément ci-dessous.

1. Défauts quantitatifs et qualitatifs de l'apoptose au cours du lupus

Une apoptose accélérée des lymphocytes et des monocytes, mais aussi des kératinocytes sous l'effet de l'exposition solaire, a été rapportée, ce qui pourrait être responsable de l'augmentation des quantités de nucléosome circulant chez les patients affectés de lupus. Certains de ces antigènes sont modifiés par le processus d'apoptose. Ces modifications des protéines du "soi" peuvent rendre compte en partie de la perte de tolérance vis-à-vis de certains auto-antigènes [9].

Différentes molécules sont impliquées dans l'opsonisation physiologique des cellules apoptotiques et leur élimination par les macrophages, notamment les protéines du complément C3, C4, C1q, la protéine C réactive (CRP), la protéine SAP. En cas de déficit fonctionnel ou pondéral, déficit génétique en complément (C1q, C4, MBL) ou de neutralisation par des anticorps (anti-C1q, anti-CRP, anti-b₂-GPI...), il existe une

accumulation de corps apoptotiques susceptibles de se transformer en corps nécrotiques et d'induire une réaction inflammatoire avec production d'IL-1, de TNF α et d'IL-12. Une baisse de l'activité DNase-1 circulante pourrait aussi être à l'origine d'un défaut de clairance des corps apoptotiques (enzyme dégradant l'ADN libéré en excès).

2. Rôle des cellules de l'immunité innée dans la boucle d'amplification

• Causes de la sécrétion d'IFN α [10]

>>> Stimuli exogènes

Les TLR7 et 9 sont fortement exprimées par les pCD et les TLRs 3, 4 et 9 par les mCD et les macrophages. Les ligands des TLRs impliqués dans la production d'IFN α sont le RNA double brin pour TLR3, le LPS pour TLR4, le RNA simple brin pour TLRs 7 et 8 et l'ADN CpG (hypométhylé) pour TLR9. L'ADN de virus exogènes persistant à l'état latent pourrait constituer un stimulus exogène important, en particulier l'ADN du virus d'Epstein Barr. Deux hélicases cytosoliques appelées RiG-1 et MDA5 sont aussi capables d'induire la production d'IFN α/β lorsqu'elles fixent l'ARN viral. La voie RiG-5/MDA5 est essentielle pour la production d'IFN α/β par les fibroblastes, les mCD et les macrophages, alors que c'est la voie des TLR qui prime pour les pCD.

>>> Stimuli endogènes

Parmi les molécules endogènes capables de fixer les TLRs et de les activer, citons le DNA hypométhylé CpG, les ARN des complexes ribonucléoprotéiques (U-RNA et Y-RNA) qui sont reconnus respectivement par TLR9 et TLR7/8 des endosomes lorsqu'ils ont été endocytés par les pCD via le récepteur Fc γ RIIIa (CD32), sous formes de corps apoptotiques recouverts d'anticorps IgG anti-nucléosomes ou anti-RNPs. Ces complexes immuns peuvent aussi être

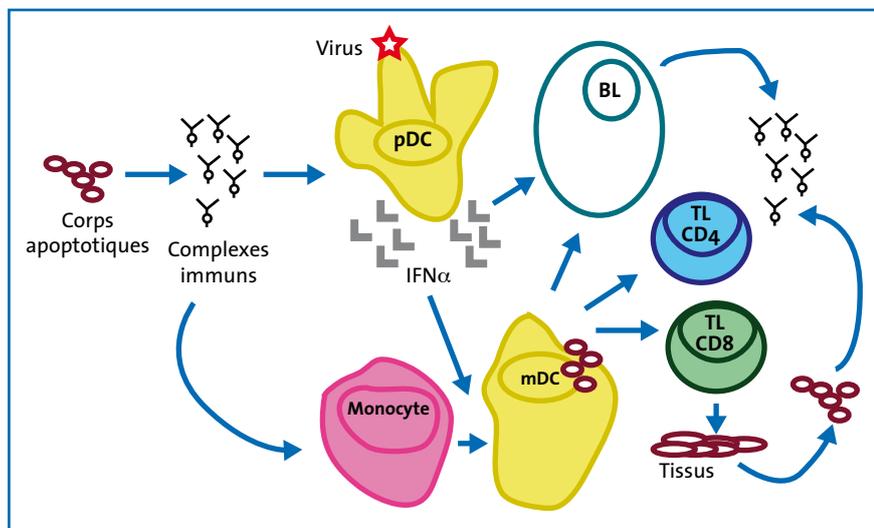


FIG. 1: Cercle vicieux responsable de l'activation inappropriée du système immunitaire au cours du lupus.

reconnus par des LB auto-réactifs à la fois par le BCR (reconnaissant l'antigène) et par le FcR. Parmi les protéines endogènes liées à l'ADN des nucléosomes, un rôle important dans la prévention de la dégradation par les DNase est attribué à la protéine HMGB1 et à un peptide antimicrobien originaire des polynucléaires neutrophiles appelé LL37.

● Rôle des polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles, sous l'influence de l'IFN α , relâchent des particules appelées NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) formées d'un fragment membranaire et riche en ADN et de protéines de la famille des cathélicidines telle la protéine LL37. Les polynucléaires relâchent leurs NETs qui vont se fixer sur les pCD et soutiennent la production d'IFN α . Par ailleurs, les NETs peuvent aussi stimuler les LB autoréactifs spécifiques de LL37 ou du DNA, stimulant alors la production des auto-anticorps anti-LL37 et anti-DNA. Il existe donc un cercle auto-entretenu IFN α \rightarrow NETs \rightarrow IFN α entre polynucléaires neutrophiles et pCD [11].

● Rôle des plaquettes

Les plaquettes sont activées par les complexes immuns formés d'anticorps anti-ADN et anti-RNP. Elles expriment alors le CD154 (CD40L) qui permet la fixation des plaquettes activées sur les monocytes et les pCD via le récepteur CD40. Cela aboutit encore à une production majorée d'IFN α [12].

● Rôle de l'immunité adaptative

>>> Les lymphocytes T CD4+ auxiliaires

Des LT spécifiques de divers antigènes nucléaires ont été isolés du sang de patients lupiques : anti-ADN natif, anti-histones, anti-SmB, SmD, U1 70 kDa, U1-A ou anti-hnRNP-A2. Ces LT augmentent la production d'anticorps pathogènes de type IgG [13].

>>> Les lymphocytes T régulateurs

Les LTreg CD4+ CD25+ du sang circulant peuvent résulter non seulement d'une lignée d'origine thymique spécialement dévolue à une fonction régulatrice, mais aussi de LT CD4+ périphériques activés et exprimant, consécutivement à cette activation, le récepteur de l'IL-2. La proportion de cellules T CD4+ CD25+ régulateurs atteint 2 à 5 % des LT circulants. Des résultats contradictoires ont été publiés quant à leur nombre et fonction au cours du lupus. Pour certains, ce taux diminue au cours des poussées de lupus en comparaison avec les sujets témoins [14] avec une corrélation entre le taux de LT CD4+ CD25+ et le taux d'IL-12 produite par les monocytes et les LB. Pour d'autres équipes, le taux de LTreg est augmenté [15].

>>> Les lymphocytes T CD8+

Ils peuvent agir comme des effecteurs cytotoxiques, capables de lyser des cellules cibles et de générer de grandes quantités de nucléosomes et des fragments auto-antigéniques uniques reconnus par les auto-anticorps présents dans le sérum de patients et considérés comme potentiellement impliqués dans la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires [16]. De manière intéressante, ces LT pourraient être responsables directement de certaines lésions rencontrées dans le LES, notamment dans la néphrite lupique où ils ont une localisation périglomérulaire et corrélient à la gravité de l'atteinte rénale [17].

>>> Les lymphocytes B

Les LB sont d'importants initiateurs et effecteurs de la réponse immunitaire adaptative normale. La perte de tolérance des LB vis-à-vis d'antigènes du soi est une caractéristique essentielle de la physiopathologie du LES, maladie caractérisée par une hypergammaglobulinémie polyclonale et la production d'auto-anticorps dirigés contre des anti-

gènes d'origine nucléaire. Ces auto-anticorps conduisent à la formation de complexes immuns qui se déposent dans les tissus, occasionnant une réponse inflammatoire locale et des dommages tissulaires. Les LB sont également des cellules présentatrices d'antigènes, capables d'activer les LT. De plus, les LB activés produisent des cytokines pro-inflammatoires qui participent à l'inflammation locale, mais également des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) leur faisant jouer un rôle régulateur dans la réponse immunitaire adaptative. Ainsi, il apparaît de façon de plus en plus évidente que les perturbations de l'homéostasie des LB jouent un rôle central dans la pathogenèse du LES selon des mécanismes dépendants mais aussi indépendants de la production d'auto-anticorps [18].

Conclusion

La physiopathologie du lupus représente donc une véritable toile où chaque acteur joue un rôle complémentaire. Une meilleure définition des mécanismes impliqués individuellement pourrait permettre d'optimiser le traitement de chaque patient.

Bibliographie

1. CRISWELL LA. The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2008 ; 66 : 176-83.
2. CROW YJ. Lupus: how much "complexity" is really (just) genetic heterogeneity? *Arthritis Rheum*, 2011 ; 63 : 3661-4.
3. DENG Y, TSAO BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol*, 2010 ; 6 : 683-692.
4. BORCHERS AT, KEEN CL, GERSHWIN ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci*, 2007 ; 1108 : 166-182.
5. PETRI M *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2005 ; 353 : 2550-2558.
6. SANCHEZ-GUERRERO J *et al.* A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2005 ; 353 : 2539-2549.
7. HOLVAST A *et al.* Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus

- erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 913-918.
8. COOPER GS *et al.* Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology* (Oxford), 2010; 49: 2172-2180.
 9. MUNOZ LE *et al.* Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008; 17: 371-375.
 10. RICHEZ C *et al.* Role for toll-like receptors in autoimmune disease: the example of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*, 2011; 78: 124-130.
 11. GARCIA-ROMO GS *et al.* Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*, 2011; 3: 73ra20.
 12. DUFFAU P *et al.* Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*, 2010; 2: 47-63.
 13. GREIDINGER EL *et al.* Human T cell clones specific for heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 autoantigen from connective tissue disease patients assist in autoantibody production. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 2216-2222.
 14. MIYARA M *et al.* Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 2005; 175: 8392-8400.
 15. HORWITZ DA. Identity of mysterious CD4 + CD25-Foxp3 + cells in SLE. *Arthritis Res Ther*, 2010; 12: 101.
 16. BLANCO P *et al.* Increase in activated CD8 + T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 201-211.
 17. COUZI L *et al.* Predominance of CD8 + T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 2362-2370.
 18. SHLOMCHIK MJ. Sites and stages of autoreactive B cell activation and regulation. *Immunity*, 2008; 28: 18-28.
 19. RASMUSSEN A *et al.* The lupus family registry and repository. *Rheumatology* (Oxford), 2011; 50: 47-59.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.