



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

LES ANTI-INTERFÉRONES DANS LE TRAITEMENT DU LUPUS

Présenté par Lina KIEGER

Soutenu le 15 novembre 2024 devant le jury constitué de

Pr. Pauline SOULAS-SPRAUEL, Présidente du jury

Dr. Vincent GIES, Directeur de thèse

Dr. Christelle BUREL, Membre du jury

Dr. Isabelle DIDILLON, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen

Ether KELLEBERGER

Directeurs adjoints

Julien CODET

Matrice HEURTAULT

Emile SICK

Directeur adjoint étudiant

Libi FEDERNA-MOUTAÏR

Responsable administrative

Rachael MOURZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER
 Nathalie BOULANGER
 Line BOUMEL
 Pascal BODER
 Saïd ENNAHAR
 Valérie GIFFROY
 Philippe GÉRARD
 Matrice HEURTAULT
 Esther KELLEBERGER
 Maylene SCHMANN
 Eric MARCHION
 Sachel MATZ-METZHAL
 Francis MEZGER
 Yves HELY
 Nathalie NEDERHOFER
 Jean-Yves PARIST
 Françoise PERE
 Valérie SCHNIGER
 Florence TOI
 Thierry VANDAMME
 Catherine VONDRON
 Pascal WENDEL

Physiologie
 Parasitologie
 Chimie thérapeutique
 Biophysique
 Chimie analytique
 Microbiologie
 Bactériologie, Virologie
 Pharmacie galénique
 Bio-informatique
 Biologie cellulaire
 Chimie analytique
 Pharmacologie
 Droit et économie pharm.
 Physique et Biophysique
 Pharmacologie
 Droit économie pharm.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacologie
 Biogénération
 Pharmacognosie
 Pharmacie galénique

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON
 Farjaha SAFOUL
 Martine BERGANTZLÉ
 Etou BOMBARDÉ
 Aurélie BOURDEBOIS
 Emmanuel BOUTAST
 Véronique BRUNAN
 Anne CASSET
 Thierry CHATAIGNEAU
 Manuella CHINON
 Guillaume CONDATTI
 Fabrice COTTARD
 Marcella DE GIORGI
 Serge DUMONT
 Gaëlle HAHN-ACHOPOFF
 Céline JACQUENARD
 Julie KAMPENKE
 Serge OETIC AGUIRRE
 Sylvie RENDET
 Romain PÉTISSON
 Frédéric PIGNELLA
 Patrice SASSAN
 Eleonore REAL
 Andreas REISCH
 Ludivine RIFFAULT-SAUDO
 Corine RONZANI
 Emile SICK
 Youlfa SOLJANOZ
 Marie-Victoire SPANZIO
 Jérôme TERRANO
 Nassere TOUNSI
 Aurélie URBAN
 Bruno VAN OVERLOOP
 Maria ZEMBU

Pharmacie biogénération
 Biochimie
 Chimie analytique
 Biophysique
 Pharmacochimie
 Virologie et Microbiologie
 Physiologie et physiopath.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacie biogénération
 Pharmacie galénique
 Biochimologie pharmacologique
 Pharmacochimie
 Biologie cellulaire
 Plantes médicinales
 Chimie pharmaceutique
 Pharmacochimie
 Pharmacognosie
 Parasitologie
 Chimie en flux
 Bactériologie
 Microbiologie
 Biochimie
 Biophysique
 Analyse du médicament
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacognosie
 Chimie thérapeutique
 Physiopathologie
 Chimie physique
 Pharmacognosie
 Physiologie
 Chimie génomique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien CODET
 Jean-Marc LESSINGES
 Bruno MICHEL
 Pauline SOLAS-SPRAUDEL
 Geneviève URSAUD-SEGUEN

Biostatistiques - science des données
 Biochimie
 Pharm. clinique santé publique
 Immunologie
 Pharmacogénétique

Enseignants contractuels

Alexandre CHARRIER
 Matthieu FIDRER
 Philippe GALAIS
 Philippe NANGE
 Caroline WENDEL

Pharmacie d'officine
 Pharmacie d'officine
 Droit et économie pharm.
 Ingénierie pharmaceutique
 Pharmacie d'officine

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Aude BRUNET
 Pierre COLLET
 Sely EYEMAN-SILLON
 Vincent GEL
 Damien RETZ

Parasitologie
 Production de méd. anticancéreux
 Pharmacologie pharm. clinique
 Immunologie
 Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Adghinae BENDJAMA
 Maxime PETIT

Production de méd. anticancéreux
 Pharmacotechnie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

À mon jury de thèse,

Je souhaiterais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Dr. Vincent GIES, pour avoir accepté de superviser ma thèse. Votre expertise dans le domaine a été précieuse et je vous remercie pour votre réactivité et vos conseils.

Je remercie également Pr. SOULAS-SPRAUEL de m'avoir fait l'honneur de présider cette soutenance. Vous, ainsi que Dr. GIES, m'avez transmis la passion de l'immunologie à travers les cours que vous avez dispensés dans mon cursus, ce qui m'a conduit à poursuivre mes études de pharmacie par un doctorat en immunologie.

Je te remercie aussi chaleureusement Christelle, non seulement pour m'avoir fait le privilège de faire partie de mon jury de thèse, mais aussi pour m'avoir accompagnée dans toutes mes années de pharmacie, m'avoir fait grandir, m'avoir beaucoup appris et m'avoir permis de débiter dans le monde professionnel très bien entourée.

Merci à toi, Isabelle, d'accepter de faire partie de mon jury. Avec Éric, vous êtes à l'origine de mon futur diplôme de pharmacienne et de mon envie de travailler dans la recherche. Je vous remercie d'avoir pris le temps de relire mes CV, de m'avoir appris à réussir des entretiens d'embauche et de m'avoir fait découvrir le monde fascinant de la pharmacie et, plus précisément, celui de la recherche pharmaceutique. J'espère que nos chemins se croiseront un jour dans le monde professionnel.

Aux enseignants de la faculté,

Merci à tous les enseignants de la faculté qui ont participé de près ou de loin à mon cursus de pharmacie.

À la Pharmacie de la ville et de l'Ours,

Merci à tous ceux de la pharmacie de la Ville de m'avoir accueilli les bras ouverts et de m'avoir vu grandir et évoluer. Merci particulier aux filles, qui se reconnaîtront, pour m'avoir épaulé à mes débuts et avoir partagé des moments formidables tout au long de ces années.

Merci à Coline, Sylvie et Corinne pour tous les bons moments et les rires.

À ma famille,

Je remercie également énormément mes parents et ma famille qui m'ont toujours poussée à poursuivre mes rêves et à effectuer un travail qui me plaisait. Je ne serais pas là sans vous à mes côtés. Merci de m'avoir soutenu tout au long de mes études et dans mes choix actuels. Vous êtes des piliers dans ma vie et je sais que vous serez toujours là pour moi. J'espère vous rendre fiers.

À mes amis,

Merci à tous mes amis qui ont rendu, de près ou de loin, ces années de pharmacie magnifiques et un souvenir inoubliable.

Yolène, merci pour ta joie de vivre, ton soutien indéfectible et nos aventures autour du monde. Tu as toujours su trouver les mots quand la motivation me faisait défaut et j'ai vécu des moments formidables à tes côtés.

Jeanne, merci pour ta sagesse d'esprit quand je m'emballe un peu trop, pour m'avoir hébergée pendant nos soirées pharma, je n'oublierai jamais tous les moments passés et à quel point on a évolué ensemble.

Marie, ma compatriote d'écriture de thèse, j'en vois enfin le bout. Merci pour ta compagnie et nos après-midi révision, rédaction et travail. Tu es la seule qui me comprenne quand je parle de mon travail et de mes recherches, on se soutient en immunologie ! Uppsala, en ta compagnie, restera aussi un highlight dans mon ERASMUS.

Merci à mes amis d'enfance, Chloé, Chloé, Fanny, Laurène, Ben, Flo, et Manon, pour tous les moments passés ensemble durant toutes ces années.

Merci à la team ANTICO pour tous les fous rires et les merveilleux moments partagés en votre compagnie.

Merci à toutes les personnes rencontrées durant mes années de pharmacie et qui les ont sublimes : Jules, Marie L, Selma, Audrey, Angélique, Mathilde, Mathilde, Salomé, Apolline, Hélène, Sarah, Olympia, Rahim, Clémence et Nadir.

Merci aussi à toutes les personnes que j'ai rencontrées durant mes ERASMUS et qui ont rendu ces aventures inoubliables : Amélie, Tobias, Roman, Xaver, Marta et Pauline. See you all around the world.

À Jean-Baptiste,

Pour finir, merci à toi, Jean-Baptiste, de faire partie de ma vie et de l'avoir embellie. Tu as été présent à la fin de mes années d'études et de ma thèse, mais tu as toujours eu les mots justes quand il le fallait, su me calmer quand je m'emballais, me motiver quand je baissais les bras et me guider quand je me sentais perdue. Merci pour tout ce que tu fais pour moi et merci de faire partie de ma vie.

Je remercie ainsi tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à l'écriture de cette thèse, à la beauté de ces 6 années de pharmacie et à mon épanouissement professionnel.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : LES INTERFÉRONS	13
I. INTRODUCTION.....	13
II. LES INTERFERONS DE TYPE I.....	15
1. Généralités.....	15
2. Production (14,15).....	15
3. Récepteurs et voie de signalisation.....	18
4. Régulation de la production et de l'activité des interférons.....	19
5. Effet des IFN de type I.....	21
6. L'IFN- α	25
7. L'IFN- β	27
8. Les autres interférons de type I.....	28
III. INTERFERON DE TYPE II : GAMMA.....	30
IV. INTERFERON DE TYPE III : LAMBDA.....	31
V. DOSAGE.....	34
1. Réaction antivirale - test fonctionnel.....	35
2. La signature moléculaire.....	35
3. SIMOA (Single molecules Arrays).....	37
VI. LE ROLE DES INTERFERONS DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES.....	38
PARTIE 2 : LE LUPUS ET LE RÔLE DES INTERFÉRONS DANS SA GENÈSE	40
I. INTRODUCTION.....	40
II. ÉPIDEMIOLOGIE.....	41
III. FACTEURS FAVORISANTS.....	42
1. Facteurs génétiques.....	42
2. Facteurs hormonaux.....	44
3. Facteurs environnementaux.....	45
IV. DIAGNOSTIC.....	49
V. LE ROLE DES INTERFERONS DANS L'IMMUNOPATHOLOGIE.....	52
VI. LE ROLE DES INTERFERONS DANS L'APPARITION DES SIGNES CLINIQUES.....	54
1. Manifestations articulaires.....	55
2. Manifestations cutanées.....	56
3. Manifestations pulmonaires.....	57
4. Manifestations cardiovasculaires.....	57
5. Manifestations rénales.....	58
6. Manifestations neurologiques.....	59
7. Manifestations hématologiques.....	59
VII. PRONOSTIC.....	59
PARTIE 3 : LES ANTI-INTERFÉRONS DANS LE TRAITEMENT DU LUPUS	61
I. TRAITEMENTS ACTUELS.....	61
1. Médicamenteux.....	61
2. Autres prises en charge.....	65
II. LES TRAITEMENTS ANTI-INTERFERONS.....	66
1. Anti IFN- α	66
4. Antirécepteur de l'IFN- α : Anifrolumab.....	72
5. Anti IFN- γ : AMG 811.....	78
6. Les inhibiteurs de kinases.....	79
5. Modulateurs du protéasome et réduction de la production d'interférons : Iberdomide.....	84
6. Anti pDCs et réduction de la production d'interférons.....	85
7. Inhibition de l'activation des TLR7/8.....	87
CONCLUSION	89

ABRÉVIATIONS

ADCC : Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity	DNase1L3 : Deoxyribonuclease 1 Like 3
ADN : Acide désoxyribonucléique	dsDNA ou ADNdb : ADN double brin
ADNc : ADN complémentaire	ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
ADNdb : ADN double-brin	ER : Endoplasmic reticulum
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens	FRET : Fluorescence resonance energy transfer
AMM : Autorisation de mise sur le marché	G6PD : Glucose-6-phosphate dehydrogenase
AMP : Adénosine monophosphate	GAF : IFN-gamma-activated factor
ANA : Anti-nuclear antibody	GAS : IFN-gamma activation sequence
Anti-Sm : anti-Smith	GMP : Guanosine monophosphate
AP-1 : Activatorprotein 1	IFI : Immunofluorescence indirecte
ARN : Acides RiboNucléiques	IFN : Interféron
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation	IFNAR : Interferon-alpha/beta Receptor
BDCA2 : Antigène 2 des cellules dendritiques sanguines	IFNGR : Interferon gamma receptor
BHE : Barrière hémato-encéphalique	IGIF : Interferon-gamma Inducing Factor
BILAG/BICLA : British Isles Lupus Assessment Group	IKKε : IκB kinase-ε
CCL : C-C Motif Chemokine Ligand	IL : Interleukine
CD : Cluster de différenciation	IRF : IFN-regulatory factor
CD (ou DC) : Cellule dendritique (ou dendritic cell)	ISG : Interferon-Stimulated Genes
CDS : Cytosolic DNA Sensor	ISGF3 : IFN-stimulated gene factor 3
cGAMP : Cyclic-di-GMP-AMP	ISRE : IFN-stimulated response elements
cGAS : Cytosolic GAMP synthase	JAK : Janus Kinase
CLASI-50 : Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index	L Th1 : Lymphocyte T helper 1
CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité	LB : Lymphocyte B
CXCL : C-X-C motif ligand chemokine	LCR : Liquide céphalo-rachidien
DAI : DNA-dependent activator of IRFs	LED : Lupus érythémateux disséminé
DAMP : Damage Associated Molecular Pattern	LES : Lupus érythémateux systémique
	LLDAS : Lupus Low Disease Activity State
	LPS : Lipopolysaccharide
	LS : Lupus systémique
	LT : Lymphocyte T

MAMP : Microbe Associated Molecular Pattern

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

MAVS : Mitochondrial antiviral signalling protein

mCD : Cellule dendritique myéloïde

MDA5 : Melanoma differentiation-associated protein 5

MYD88 : Myeloid differentiation primary response protein 88

NETs : Neutrophil Extracellular Traps

NF-κB : Nuclear factor-κB

NK : Natural Killer

NLR : NOD-like receptor

NO : Monoxyde d'azote

NOD1 : Nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 1

NOD2 : NOD-containing protein 2

NOS2 : Nitric oxide synthase

OAS : Oligoadénylate synthétase

PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PD-L1 : Programmed death-ligand 1

pDC : Plasmacytoid dendritic cell

PI3K : Phosphoinositide-3 kinase

PIAS : protéine inhibitrice de STAT

PRR : Pattern Recognition Receptor

RIG-1 : Retinoic acid-inducible gene I

RLR : RIG-1-like receptor

RnaseL : Endoribonucléase latente

ROS : Reactive oxygen species

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SIMOA : Single molecule array

SLICC/ACR Damage Index : Systemic lupus international collaborating clinics American College of Rheumatology Damage index

SNC : Système nerveux central

SNP : Single Nucleotid Polymorphism

SOCS : suppressor of cytokine signaling

SOCS1 : Suppressor of cytokine signaling protein 1

SRI-4 : SLE Responder Index 4

SSP : Syndrome de Sjögren primaire

STAT : Signal transducer and activator of transcription

STING : Stimulator of interferon genes

SYK : Spleen tyrosine kinase

TBK1 : TANK-binding kinase 1

TLR : Toll-like receptors

TRAF : TNF receptor-associated factor

TRAM : TLR adaptor molecule

TRIF = TICAM1 : TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β

TYK : Tyrosine Kinase

USP18 : Ubiquitin-specific peptidase 18

UV : Ultraviolet

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1 : MISE EN ETAT ANTIVIRAL D'UNE CELLULE INFECTEE SOUS L'EFFET D'IFN (10).....	14
FIGURE 2 : PRODUCTION DES INTERFERONS DE TYPE I (14)	17
FIGURE 3 : PRODUCTION ET ACTION DE L'IFN- β (16).....	18
FIGURE 4 : LES VOIES DE DESENSIBILISATION A L'IFN-I. (19).....	20
FIGURE 5 : MECANISME PHYSIOLOGIQUE DU RETROCONTROLE NEGATIF DE LA PRODUCTION D'IFN (9)	21
FIGURE 6 : CONTROLES DES REPONSES IMMUNITAIRES ANTI-VIRALES ET ANTI-TUMORALES PAR LES IFN-I (20)	24
FIGURE 7 : STRUCTURE D'UN IFN-A HUMAIN (22).....	27
FIGURE 8 : VOIES DE SIGNALISATION DES IFN- α ET β (28).....	28
FIGURE 9 : VOIE DE SIGNALISATION DE L'IFN- γ APRES FIXATION AU RECEPTEUR IFNGR. (34)	30
FIGURE 10 : VOIE DES SIGNALISATION DES IFN-I ET IFN-III (38)	32
FIGURE 11 : RESUME DE LA SIGNALISATION INTERFERONS (39)	33
FIGURE 12 : EFFET DES INTERFERONS (IFN) SUR DIFFERENTS TYPES DE CELLULES. (40)	34
FIGURE 13 : QUANTIFICATION RELATIVE DES ISG PAR RT-QPCR (20)	36
FIGURE 14 : QUANTIFICATION DES IFN- α PAR LA TECHNIQUE SIMOA (20).....	38
FIGURE 15 : APERÇU DE LA PATHOGENESE DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE (51)	40
FIGURE 16 : RESUME DES MECANISMES DE LA PHOTOSENSIBILITE. (71).....	47
FIGURE 17 : PHYSIOPATHOLOGIE DU LUPUS.....	54
FIGURE 18 : ILLUSTRATION DE LA SYMPTOMATOLOGIE DE LUPUS (86)	55
FIGURE 19 : ÉRYTHEME DU VISAGE TYPIQUE DES PATIENTS LUPIQUES (89)	56
FIGURE 20 : RESUME DE LA SYMPTOMATOLOGIE DU LUPUS, DES CELLULES IMPLIQUES ET DES METHODES DE DIAGNOSTIC REQUISES.....	60
FIGURE 21 : REPONSE AU TRAITEMENT SELON LE CRITERE D'ÉVALUATION SECONDAIRE (111)	69
FIGURE 22 : POURCENTAGE DE CHANGEMENT DANS LA SIGNATURE INTERFERON DE TYPE I SELON LE TRAITEMENT PAR LE VACCIN IFN-A KINOÏDE OU PAR PLACEBO. (113)	72
FIGURE 23 : POURCENTAGE DE PATIENTS PRESENTANT UNE REPONSE A L'ÉVALUATION DE LA REPONSE BICLA (114).....	74
FIGURE 24 : MEDICAMENT SAPHNELO® (116).....	75
FIGURE 25 : PRISE EN CHARGE DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE SANS ATTEINTE RENALE, DERNIERES DIRECTIVES DE L'EULAR (119)	77
FIGURE 26 : PRISE EN CHARGE DE LA NEPHRITE LUPIQUE, DERNIERES DIRECTIVES DE L'EULAR (119)	78
FIGURE 27 : SELECTIVITE DES INHIBITEURS DE JAK (123)	80
FIGURE 28 : TAUX DE REPONSE DES PATIENTS AUX CRITERES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX (125).....	82
FIGURE 29 : CHANGEMENT ABSOLU DU NOMBRE TOTAL D'ARTICULATIONS GONFLEES (CRITERE PRINCIPAL D'ÉVALUATION) (132)	86
FIGURE 30 : SCHEMA RECAPITULATIF DU DEVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS ANTI-INTERFERONS	88

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU I : EFFETS IMMUNOLOGIQUES DES IFNs DE TYPE I SUR L'IMMUNITE INNEE (18)	22
TABLEAU II : GENES ET PROTEINES DE L'INTERFERON- α HUMAIN (21).....	26
TABLEAU III : GENES CANDIDATS ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT DU LES (60)	43
TABLEAU IV : PRESENCE OU NON DES RECEPTEURS AUX HORMONES SUR DIFFERENTES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE. (63)	45
TABLEAU V : CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DU LUPUS ERYTHÉMATEUX SYSTEMIQUE, CRITÈRES PROPOSÉS PAR L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) EN 1982 ET MIS À JOUR PAR L'ACR EN 1997. (77)	50
TABLEAU VI : CRITERES EULAR/ACR POUR LA CLASSIFICATION DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE (79)	51
TABLEAU VII : RESUME DES PRINCIPAUX ESSAIS CLINIQUE CIBLANT L'IFN- α . (108).....	67

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune complexe et hétérogène, qui résulte **d'anomalies des systèmes immunitaires inné et adaptatif** avec une production d'auto-anticorps ciblant les tissus sains, entraînant différentes manifestations cliniques allant des éruptions cutanées aux atteintes rénales sévères. Les facteurs génétiques et environnementaux sont des déterminants importants des différents phénotypes observés dans le LES, ainsi que le sexe, avec une atteinte majoritairement des jeunes femmes. Parmi les facteurs impliqués dans la physiopathologie du lupus, les interférons, et en particulier les **interférons de type I (IFN-I), jouent un rôle central.** (1)

Les interférons sont des cytokines essentielles dans la réponse immunitaire, notamment lors d'infections virales. Néanmoins, dans le contexte du lupus, une surproduction de ces interférons est observée, contribuant à la **suractivation du système immunitaire**. Cette « signature interféron » est présente chez la majorité des patients lupiques et est corrélée à la sévérité de la maladie. Les interférons stimulent la production de divers auto-anticorps et la maturation des cellules dendritiques, amplifiant ainsi la réponse auto-immune. (2)

Au vu de leur rôle prépondérant dans la physiopathologie du lupus, les cibler devient une **stratégie thérapeutique**. Le traitement standard actuel du LES implique l'utilisation de corticostéroïdes et d'agents immunosuppresseurs qui sont associés à de nombreux effets indésirables potentiels. Les traitements anti-interférons représentent donc une **avancée majeure** dans la prise en charge du lupus, offrant une option thérapeutique ciblée pour les patients ne répondant pas aux traitements conventionnels. Néanmoins, à l'heure actuelle, peu de traitements ciblant les interférons ont obtenu une AMM ou une phase III concluante, ce qui démontre la **complexité du développement dans ce domaine**. De plus, l'utilisation de ces molécules doit être soigneusement évaluée au vu des risques d'infections et d'autres effets indésirables liés à la suppression de la réponse inflammatoire. La recherche continue permet d'affiner ces thérapies, d'améliorer leur efficacité et de minimiser les risques associés, tout en **renforçant notre compréhension** du rôle des interférons dans la physiopathologie et la symptomatologie du lupus.

Au cours de cette thèse, je décrirai dans un premier temps les **interférons** en présentant les différentes familles, leurs récepteurs, leurs mécanismes d'action et leur production. Ensuite, je décrirai leur **rôle dans la physiopathologie du lupus et dans sa symptomatologie**. Pour finir, au vu de la cible de choix qu'ils représentent avec leur rôle central dans le développement du lupus, je détaillerai les **différentes voies de ciblage possibles** et les molécules anti-interférons actuellement en développement ou sur le marché.

PARTIE 1 : LES INTERFÉRONES

I. Introduction

Les interférons font partie de la famille des cytokines de classe II, au même titre que de nombreuses interleukines (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 et IL-26). (3) Une cytokine est définie, selon l'Académie de Médecine, comme une « *Protéine ou glycoprotéine de masse moléculaire comprise entre 8 et 50 kDa intervenant comme médiateur soluble ou membranaire dans les interactions cellulaires* ». Le terme interféron décrit une « *Molécule protéique sécrétée par les cellules leucocytaires ou surtout fibroblastiques sous l'influence d'infections bactériennes ou surtout virales et dont l'action peut s'exercer à distance sur d'autres cellules où elle **bloque le développement des virus.*** » (4).

Ils ont été découverts en 1957 par Isaacs et Lindenmann. Ces derniers ont découvert un facteur soluble, exprimé par des fibroblastes de poulet après administration d'un virus Influenza atténué, et capable de protéger les cellules environnantes en leur conférant une résistance au virus. Il a été nommé interféron, dénommé ainsi au vu de sa capacité à réaliser de **l'interférence virale**. (5) Les interférons (ou IFN), glycopeptides de 15 à 21 kDa, sont des composés produits par différents types cellulaires sous l'effet de stimuli variés. (6) Leur fonction principale est de bloquer la propagation des virus aux cellules non infectées. Cependant, ils possèdent d'autres fonctions, faisant d'eux des cytokines à effets pléiotropes. Ils possèdent une activité antivirale, peuvent inhiber la multiplication cellulaire, ont un effet antitumoral, stimulent l'expression d'antigènes membranaires et les fonctions cytotoxiques des macrophages et des lymphocytes. (5)

Ils possèdent un rôle prédominant dans **l'immunité innée et adaptative**. L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme face aux pathogènes. Lorsqu'un corps étranger pénètre dans l'organisme, des signaux de danger sont libérés. Ils peuvent être associés aux pathogènes (PAMP, MAMP) ou à des dommages cellulaires (DAMP). Ces signaux sont détectés principalement par des cellules immunitaires innées sentinelles, qui possèdent des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR).

L'activation de ces récepteurs va déclencher une cascade de signalisation interne qui permet de lutter contre le pathogène. Les cytokines, et plus particulièrement les interférons, sont des médiateurs présentant une place majeure dans cette réponse immunitaire innée face aux virus (7). L'état antiviral activé est dépendant de l'activation par les IFN des **ISG** (Interferon-Stimulated Genes). Certains de ces gènes codent pour des protéines permettant d'inhiber la transcription ou de la traduction des protéines virales, et empêchant ainsi la réplication virale ou l'internalisation et la libération des particules virales. Ces médiateurs sont classés en trois familles : **IFN de type I, II et III**. Ils se différencient par leur site d'interaction avec le récepteur et leur structure peptidique. Ces trois types d'IFNs sont antigéniquement distincts ; cela signifie qu'un sérum monospécifique dirigé contre un type d'IFN ne neutralise pas

l'activité biologique des autres IFNs. (8) Les IFNs de types I et III sont impliqués dans l'immunité innée antivirale, tandis que le type II possède préférentiellement un rôle de molécule communicante entre les cellules spécialisées du système immunitaire. (9), **Figure 1**. Chez les vertébrés, les IFN de type I sont produits de façon **ubiquitaire** dans tous les tissus. Ceux de type III, induisant un état de résistance antiviral dans de nombreux types cellulaires, sont en revanche exprimés préférentiellement dans les tissus fortement exposés aux infections virales, tels que les **muqueuses**. (7)

La famille d'interférons la plus connue et étudiée est celle des IFN de type I. Elle comprend les **IFN- α** et les **IFN- β** . La famille des IFN de type II n'est quant à elle composée que d'une seule protéine, l'**IFN- γ** . Enfin, la dernière famille ayant été caractérisée est celle des IFN de type III, composée des produits des trois gènes qui codent les **IFN- λ** . Ces interférons se fixent à des récepteurs distribués de façon inégale dans l'organisme, ceux des IFN-I étant, par exemple, présents de façon ubiquitaire dans la plupart des tissus, contrairement à ceux des IFN-III dont la distribution est plus restreinte (ils ne sont par exemple pas exprimés par les fibroblastes). (7)

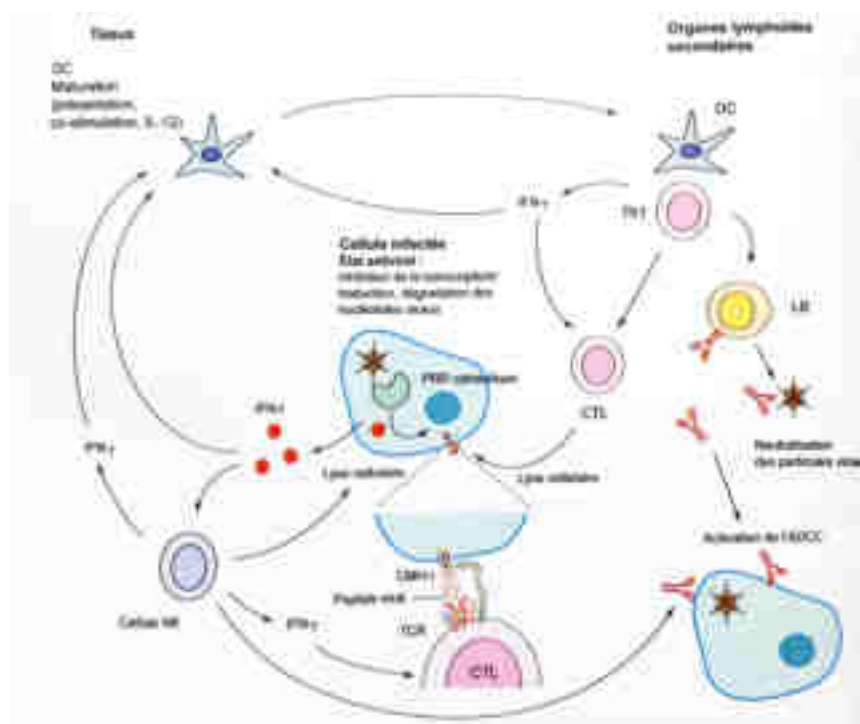


Figure 1 : Mise en état antiviral d'une cellule infectée sous l'effet d'IFN (10)

Un état antiviral peut s'établir chez une cellule après sécrétion d'IFN-I de façon autocrine ou paracrine. Ces interférons vont favoriser une activation des cellules NK, augmentant ainsi leur cytotoxicité envers les cellules infectées, et une production des IFN- γ . Les cellules dendritiques vont mûrir suite à cette production de cytokines, induisant une réponse de type Th1 au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Cette réponse va favoriser la différenciation des LT cytotoxiques qui vont alors détruire les cellules infectées. Les LB quant à eux, par suite d'une activation par les Th1, vont sécréter des isotopes d'anticorps qui vont neutraliser ou favoriser l'ADCC via les cellules NK ; en finalité, cela va limiter l'infection et conduire à la destruction des cellules infectées.

Les interférons de type I, en particulier l'IFN- α , semblent jouer un rôle central dans la symptomatologie liée aux interférons, dans le contexte du lupus. Les anti-interférons actuellement utilisés dans le traitement du lupus érythémateux ciblent principalement les IFN-I ; ma thèse se concentrera donc principalement sur cette famille d'interférons en approfondissant son rôle dans le développement de la maladie, tout en donnant brièvement un aperçu des autres familles d'interférons.

II. Les interférons de type I

1. Généralités

Les interférons de type I sont subdivisés en plusieurs sous-types : les IFN- α et β , les plus courants et les plus étudiés, **présents de façon quasiment ubiquitaire** dans l'organisme, mais aussi les IFN- ϵ , τ , κ , ω , δ et ζ , qui sont moins étudiés et dont l'action est limitée à certains organes. (6) Ce sont des protéines, habituellement non glycosylées, de 165 à 200 acides aminés, dont les gènes, qui conduisent à leur production, sont dépourvus d'introns et sont situés sur le **chromosome 9**. L'IFN- α est composé de 14 gènes (codant pour 12 molécules : - α 1/13, - α 2, - α 4, - α 5, - α 6, - α 7, - α 8, - α 10, - α 14, - α 16, - α 17 et - α 21), contrairement aux autres IFN-I qui ne sont eux composés que d'un seul gène chacun. (11) Il existe une ressemblance entre les IFN- α et β , ces derniers partageant environ 30% d'homologie dans leur séquence d'acides aminés. (12) Tous les IFNs de type I partagent de nombreuses caractéristiques, à commencer par leurs séquences, avec des homologies allant de 35 à 95% (entre 77 et 95% pour les sous-types d'IFN α). (13)

2. Production (14,15)

La reconnaissance de produits microbiens et l'activation de l'immunité innée peuvent entraîner l'induction des gènes codant pour les interférons de type I, induction qui est médiée par plusieurs voies de signalisation distinctes. Cette production d'IFN α/β est réalisée dans la majorité des cellules de l'organisme, principalement par les **cellules dendritiques plasmacytoïdes**. Cependant, d'autres cellules peuvent également les produire, comme les lymphocytes B et T, ainsi que les kératinocytes pour l'IFN- κ . Leurs gènes étant soumis à un promoteur inductible, la production basale de ces interférons est faible. En revanche, en présence d'un inducteur, cette production peut augmenter de manière exponentielle. Cette production fait suite à la **stimulation des récepteurs PRR** par des résidus pathogènes exogènes ou des ligands endogènes, comme les acides nucléiques contenus dans certains complexes immuns auto-anticorps/auto-antigènes, des produits de dégradation de la matrice extracellulaire ou des éléments issus de cellules endommagées. Ces récepteurs PRR peuvent être situés à la surface cellulaire, dans le cytosol ou encore dans l'endosome, et sont de différents types :

- TLRs (Toll-Like receptors)

Ce sont des sous-types de PRR, qui détectent différents produits microbiens et qui jouent un rôle prépondérant dans les réponses immunitaires innée et adaptative. Plus particulièrement, le **TLR4** (qui reconnaît le LPS bactérien) est le plus enclin à produire des IFN-I.

D'autres TLRs (tels que les TLR3, TLR7, TLR8 ou TLR9), présents dans le compartiment endosomal, participent cependant aussi à la production des IFN-I. TLR3 induit la production d'IFN-I (en particulier de l'IFN- β) dans les phagocytes et les cellules dendritiques. TLR7 est présent majoritairement dans les endosomes des pDCs mais aussi dans les cellules résidentes (lymphocytes B et macrophages). TLR8 est présent dans les endosomes de nombreux types cellulaires, et plus particulièrement dans les monocytes. Enfin, TLR9 est particulièrement présent dans les endosomes des pDCs, mais également dans les cellules dendritiques conventionnelles. Ces récepteurs sont activés par de l'ARN double brin (TLR3), de l'ARN simple brin (TLR7 et TLR8) ou des dinucléotides CpG non méthylés (TLR9).

Les TLR3 et TLR4 restent cependant les principaux récepteurs impliqués dans la production d'IFN-I. Une fois liés à l'antigène, ils vont utiliser la **molécule adaptatrice TRIF** (= TICAM1) pour activer TBK1, ce qui conduit à l'activation d'**IRF3** (IFN-regulatory factor 3). Les récepteurs TLR7, TLR8 et TLR9 transmettent quant à eux les signaux par l'intermédiaire de l'adaptateur MYD88.

Cette stimulation des récepteurs et l'utilisation des adaptateurs TRIF ou MYD88 conduit au recrutement des facteurs IRF3 et IRF7, qui, activés par phosphorylation grâce aux kinases I κ B kinase- ϵ (IKK ϵ) et TANK-binding kinase 1 (TBK1), induisent la transcription des gènes IFN. Cette transcription se réalise en deux temps, avec une **première vague** induite par l'action des IRF3 traduisant les gènes *IFNA4* (produisant l'IFN- α 4) et *IFNB* (produisant IFN- β). Cette première vague déclenche la transcription du second médiateur cité précédemment, IRF7, qui réalise une boucle de rétroaction et induit la **seconde vague** de transcription.

- RLR (RIG-I-like receptors)

TBK1 peut être activé par la voie des TLR, mais peut aussi l'être via la stimulation des récepteurs MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein) par RIG-1 ou MDA5, qui sont des capteurs cytosoliques d'ARN. Ce sont les principaux récepteurs cytosoliques responsables de la reconnaissance de l'ARN et ils sont fortement associés à l'induction des IFN de type I.

- NLR (NOD-like receptors)

Les capteurs moléculaires NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 1) et NOD2 sont exprimés par divers types de cellules et reconnaissent des ligands d'acides nucléiques et non nucléiques, lesquels peuvent conduire à la production d'IFN α/β .

- CDS (Cytosolic DNA Sensor) et STING

Au niveau cytosolique, il existe le récepteur cGAMP synthétase (cGAS) capable de reconnaître de l'ADN, il a été identifié en 2013. Il est nommé ainsi en raison de sa capacité à synthétiser, après liaison à l'ADN cytosolique, la guanosine-monophosphate-adénosine-monophosphate cyclique (cGMP-AMP), un dinucléotide cyclique. Ce dernier active la synthèse d'IFN-I (et plus particulièrement d'IFN- β) via STING, une protéine située dans le réticulum endoplasmique.

Des cellules immunitaires spécialisées sont capables de produire des quantités phénoménales d'interférons en réponse à une infection virale ; il s'agit des cellules dendritiques plasmacytoïdes, ou pDC. Ces cellules sanguines produisent jusqu'à **10 000 fois plus d'IFN- α que les autres cellules** et sont, à ce titre, qualifiées d'Interferon producing cells (IPC). Cette production intensive s'explique par l'expression constitutive du facteur IRF7, combinée à la rétention du complexe MYD88-IRF7 dans les endosomes.

La production des IFN-I est résumée dans la **Figure 2**.

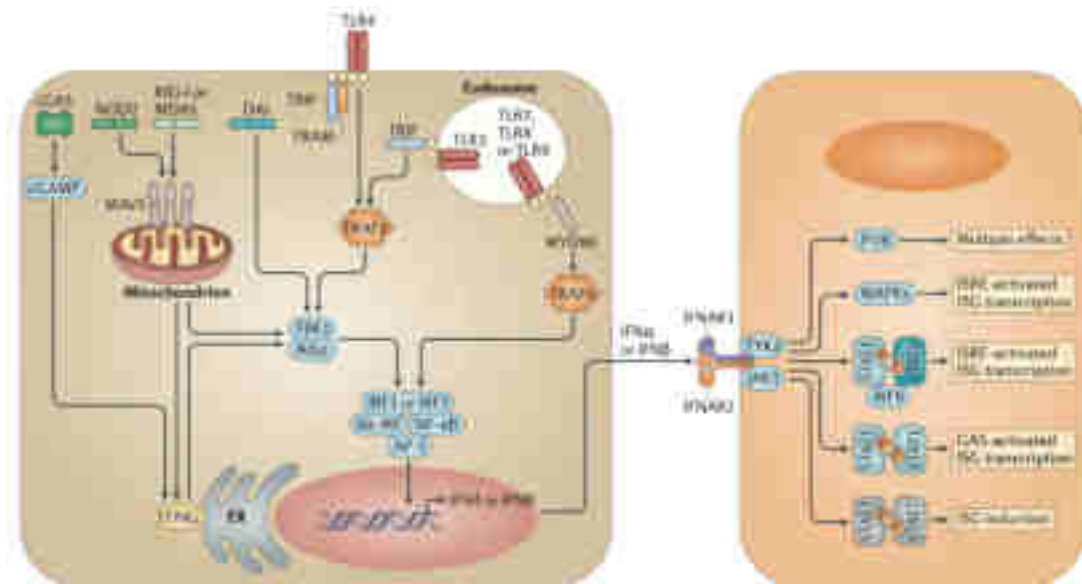


Figure 2 : Production des interférons de type I (14)

Une fois le pathogène reconnu par les récepteurs TLRs, une liaison à la molécule adaptatrice TRIF ou MYD88 s'effectue. Cette liaison conduit à l'activation de TRAF3 puis TBK1 et IKK ϵ qui phosphorylent IRF3/7 ou de TRAF6 qui active directement IRF3/7. Ces derniers conduisent à la transcription des gènes IFN et à la production des IFN- α et β .

AP-1 : activatorprotein1 ; cGAMP : Cyclid-GMP-AMP ; cGAS : CytosolicGAMPsynthase ; DAI : DNA-dependent activator of IRFs ; ER : Endoplasmic reticulum ; GAS : Séquence γ -activée ; IKK ϵ : I κ B kinase- ϵ ; MAVS : Mitochondrial antiviral signalling protein ; MDA5 : Melanoma differentiation-associated protein 5 ; MYD88 : Myeloid differentiation primary response protein 88 ; NF- κ B : Nuclear factor- κ B ; NOD2 : NOD-containing protein 2 ; STING : Stimulator of IFN genes ; TBK1 : TANK-binding kinase 1 ; TRAF : TNF receptor-associated factor ; TRAM : TLR adaptor molecule ; TRIF : TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN β ; TYK2 : tyrosine kinase

L'IFN- β est produit à la suite de la détection d'un motif pathogène par les TLR, comme démontré précédemment. Celui-ci a cependant une action d'amplification de production d'IFN- α via l'action sur

le récepteur IFNAR, qui traduit les gènes de l'IFN- α . Ainsi, l'IFN- β permet une **amplification du signal interféron**, *Figure 3*.

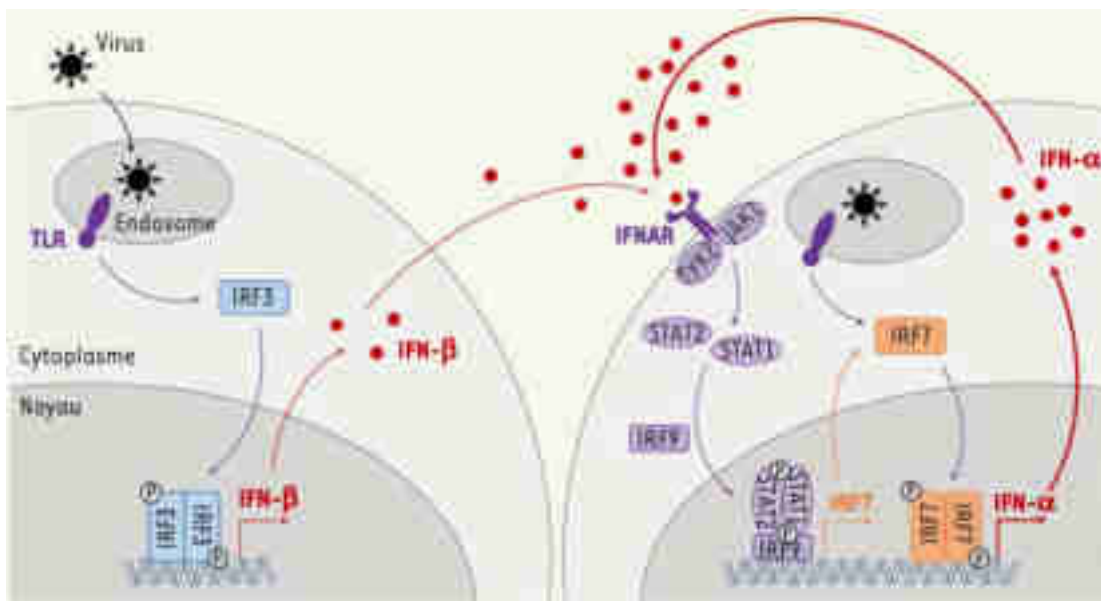


Figure 3 : Production et action de l'IFN- β (16)

La détection d'un pathogène, principalement un virus, par le TLR engendre une cascade de signalisation conduisant à la production d'IFN- β . Cet interféron produit agit de manière autocrine ou paracrine en se liant à son récepteur IFNAR. Cette liaison active les kinases qui phosphorylent des STAT. Une fois phosphorylés, ces derniers sont transloqués dans le noyau et induisent la production de protéines, dont l'IFN- α . Cette phase permet donc une amplification du signal interféron.

3. Récepteurs et voie de signalisation

Tous les IFN de type I émettent un signal par l'intermédiaire d'un récepteur hétérodimérique commun, l'**IFNAR**, composé des sous-unités IFNAR1 et IFNAR2 et présent sur la plupart des types cellulaires. Chaque IFN-I se lie au même récepteur, mais une différence s'opère dans l'affinité, la relation affinité/activité et la nature de la cellule cible. (17) Les IFN de type I se lient à l'IFNAR2 avec une forte affinité, puis recrutent l'IFNAR1 à faible affinité, créant ainsi un complexe ternaire compatible avec la signalisation. Le récepteur est alors dimérisé. (3) La **dimérisation** entraîne une transphosphorylation des protéines kinases associées au récepteur : TYK2 (Tyrosine Kinase 2) et JAK1 (Janus Kinase 1), ce qui les active. Ces sous-unités phosphorylent ensuite les facteurs de la cascade de signalisation. La voie principale d'activation est celle de STAT1-STAT2-IFN-regulatory factor 9 (IRF9), également dénommé **complexe IFN-stimulated gene factor 3 (ISGF3)**, qui, après translocation dans le noyau, joue le rôle de facteur de transcription pour de nombreux ISG.

D'autres voies peuvent être activées par phosphorylation, comme les homodimères STAT1 ; cette voie étant cependant plus souvent associée à la signalisation médiée par l'IFN- γ . D'autres hétérodimères et homodimères STAT peuvent également être activés en aval par phosphorylation, notamment STAT3, STAT4 et STAT5. On peut aussi dénombrer d'autres voies de signalisation indépendantes de l'activité de phosphorylation de JAK et/ou STAT, comme les MAPK et la voie de PI3K, ce qui entraîne la diversité

de signalisation des IFN, *Figure 2*. De cette manière, les **IFN- α et - β** induisent l'expression de **plusieurs centaines d'ISG**, dont une grande majorité induisent un état antiviral au sein de la cellule. (14) Il a été démontré que l'IFN de type I, lorsqu'il est lié à son récepteur, induit plus de 300 ISG. Sur ces 300 gènes, 51 contribuent à la défense de l'hôte, tandis que d'autres contribuent à l'inflammation, à la signalisation, à la transcription et à l'immunomodulation, entre autres activités. (18)

Le niveau d'expression de JAK2, STAT1, STAT2 et IRF9, également des ISG, est augmenté par l'activation des récepteurs IFNAR, ce qui amplifie la réponse aux IFN-I. De même, le taux sérique d'autres enzymes, comme l'oligoadénylate synthétase (OAS) ou l'endoribonucléase latente (RnaseL), qui sont des ISG, est augmenté après activation par les IFN-I. Ces enzymes ont pour fonction de cliver l'ARN étranger, ce qui conduit à une augmentation des motifs PAMP et accentue la réponse immunitaire innée. (17)

4. Régulation de la production et de l'activité des interférons

La production des interférons et leur activité sont régulées par des **systèmes de rétrocontrôle**. Un maintien trop prolongé de la réponse interféron pourrait en effet nuire à l'organisme, les cellules concernées cessant d'accomplir une grande partie de leurs fonctions lors d'un état de défense antivirale. De plus, une surproduction d'IFN peut être à l'origine de maladies auto-immunes, pour citer par exemple le lupus érythémateux.

Afin d'éviter une surproduction d'IFN-I créant des dommages cellulaires, un mécanisme de **désensibilisation intrinsèque ou médiée par les ISG** se met en place.

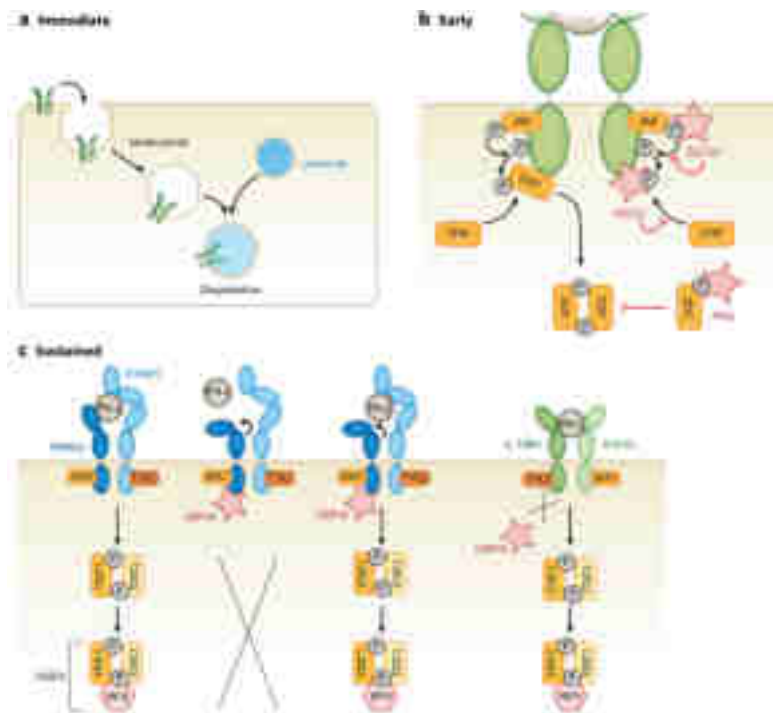


Figure 4 : Les voies de désensibilisation à l'IFN-I. (19)

La désensibilisation permet une régulation de l'action de l'interféron afin d'éviter les conséquences néfastes d'une stimulation prolongée. Cette désensibilisation peut se dérouler de plusieurs manières. Tout d'abord, cela peut se réaliser par une internalisation du récepteur par endocytose puis une lyse qui inactive le récepteur (a). La désensibilisation peut aussi se dérouler par la synthèse de novo d'inhibiteurs protéiques comme les SOCS ou les PIAS qui vont empêcher la phosphorylation des STATs ou les inhiber ce qui va induire une altération du signal (b). La dernière voie est celle de l'ubiquitin-specific peptidase 18 (USP18). En se fixant à IFNAR2 sur sa partie intracellulaire, il va induire un changement de conformation de la partie extracellulaire du récepteur et donc modifier son affinité pour l'interféron. (c)

Le premier mécanisme immédiat de régulation de cette réponse est l'endocytose du récepteur IFNAR suivie de son recyclage. Le récepteur étant internalisé et inactivable, les interférons ne peuvent plus agir sur leurs cibles, **Figure 4.** (19)

Un deuxième mécanisme précoce nécessite la synthèse de novo d'inhibiteurs protéiques. Ainsi, les IFN induisent la synthèse de protéines **SOCS**, qui agissent comme des inhibiteurs de kinases sur leurs résidus tyrosines dans la cascade de phosphorylation de JAK/STAT. Ils bloquent ainsi les phosphorylations nécessaires à la transduction du signal après la liaison des IFN à leur récepteur. SOCS1 et SOCS3, qui sont des pseudo-substrats des JAK, sont les plus représentés, **Figure 5.** Les PIAS (protéines inhibitrices de STAT) peuvent agir sur cette voie en se liant aux STAT phosphorylés, ce qui les inhibe et perturbe ainsi les cascades de signalisation, **Figure 4.** L'activation du récepteur IFNAR amplifiant la production des IFN, le blocage de la cascade de signalisation conduit également à la diminution de leur production.(9)

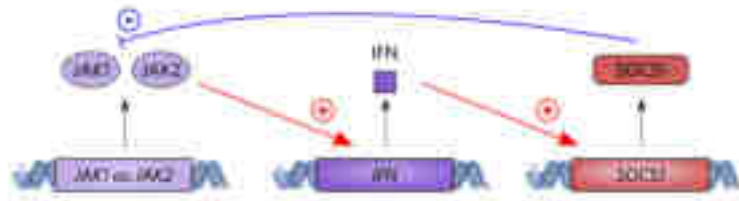


Figure 5 : Mécanisme physiologique du rétrocontrôle négatif de la production d'IFN (9)

La production d'IFN entraîne la traduction du gène *SOCS1* (Suppressor of cytokine signaling protein 1) et ainsi la libération de la protéine *SOCS1*, un inhibiteur des protéines kinases *JAK1* et *JAK2*, et va ainsi inhiber la production d'IFN.

Le dernier mécanisme utilise les ISG afin de réaliser un contrôle négatif. L'expression d'ISG par les IFN-I possède majoritairement des fonctions de contrôle de l'infection virale, bactérienne ou parasitaire, en ciblant directement le cycle de vie du pathogène par l'expression de chimiokines et de leurs récepteurs, qui augmentent la communication intercellulaire et codent pour des protéines pro-apoptotiques menant à la mort cellulaire. Cependant, certains ISG produits, appelés régulateurs négatifs de la voie de l'IFN- α , facilitent le retour à l'homéostasie cellulaire. Par exemple, l'**USP18 (Ubiquitin-specific peptidase 18)** est l'ISG le plus important dans la désensibilisation du récepteur à long terme. L'USP18 conduit à un arrêt prolongé de la signalisation via JAK/STAT en se liant à la partie intracellulaire d'IFNAR2, en déplaçant JAK1 et en entraînant des modifications de conformation dans les domaines extracellulaires d'IFNAR2. Le récepteur présente ainsi une affinité réduite pour les IFN-I et la signalisation en aval est fortement diminuée. Cette liaison reste toutefois spécifique d'IFNAR2, ce qui n'a donc pas d'impact sur la signalisation des IFN de type II et III, *Figure 4*. (19)

5. Effet des IFN de type I

L'**activité antivirale** a été la première activité biologique démontrée pour les IFN et demeure, à l'heure actuelle, leur **propriété principale**. Ils jouent en effet un rôle primordial dans la lutte contre les virus et les bactéries dans le cadre des réponses immunitaires innée et adaptative. Ils induisent la synthèse de diverses protéines, notamment d'enzymes qui inhibent la réplication virale et induisent un état antiviral dans les cellules infectées et les cellules adjacentes. Ils jouent ainsi un rôle prédominant sur l'immunité innée, tant en réalisant des effets pro-inflammatoires que des effets immunosuppresseurs. Les détails de cette action sur les différentes cellules du système immunitaire sont résumés dans le *Tableau I*.

Type de cellule concernée	Effets pro-inflammatoires	Effets immunosuppresseurs
Cellules présentatrices d'antigènes	<ul style="list-style-type: none"> • Augmente la synthèse et l'expression membranaire de CD40, CD80, CD86 et des molécules du CMH II • Soutien le traitement des antigènes pour la présentation • Permet la différenciation des pDC 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduit la différenciation et la prolifération des cellules dendritiques conventionnelles en cas de chronicisation • Inhibe l'expression de CD11c, CD80, CD86 et des molécules de CMH II en cas de stimulation pendant le processus de différenciation • Augmente l'expression d'IL10 et de PD-L1 en cas de chronicisation
Monocytes M1	<ul style="list-style-type: none"> • Induit la synthèse de CCL2 pour le recrutement des monocytes • Favorise la différenciation en monocytes inflammatoires 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduit l'expression du récepteur de l'IFN-γ et de la nitric oxide synthétase 2 (NOS2)
Macrophages		<ul style="list-style-type: none"> • Réduit l'expression du récepteur de l'IFN-γ • Augmente la synthèse d'IL10 et de PD-L1
Polynucléaires neutrophiles		<ul style="list-style-type: none"> • Supprime la production de CXCL1 et CXCL2
Lymphocytes NK	<ul style="list-style-type: none"> • Induit la synthèse de CCL3, CCL4, CCL5 pour le recrutement des lymphocytes NK • Intervient dans la cytotoxicité STAT1-dépendante • Intervient dans la production d'IFN-γ 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduit la synthèse d'IFNγ après une phase d'activation, en cas de chronicisation ou d'augmentation anormale de la quantité d'IFN de type 1
Cellules lymphoïdes innées du groupe 2		<ul style="list-style-type: none"> • Réduit leur prolifération • Réduit l'expression d'IL-5, IL-6 et IL-13

Tableau I : Effets immunologiques des IFNs de type 1 sur l'immunité innée (18)

Les IFNs de type I possèdent des effets pro-inflammatoires et anti-inflammatoires selon le type cellulaire sur lequel il réalise son action. L'effet pro-inflammatoire peut se traduire par la production de molécule inflammatoire, de marqueurs recrutant des cellules inflammatoires ou la différenciation de cellules en faveur d'un phénotype inflammatoire. Les effets immunosuppresseurs quant à eux se traduisent par la production d'éléments réduisant l'inflammation et diminuant la production de molécules favorisant l'inflammation ainsi qu'en agissant sur les récepteurs cellulaires pour réduire, par exemple, la prolifération.

Outre cet effet sur l'immunité innée, les IFN-I ont également des actions sur **l'immunité adaptative** et d'autres fonctions cellulaires, ce qui démontre la **pluralité de leurs actions**. Ces actions complémentaires sont retrouvées dans la **Figure 6** :

- L'inhibition de la prolifération cellulaire normale et tumorale, y compris celle des cellules du système hématopoïétique, en **inhibant la réplication de l'ADN** (l'efficacité dépend de l'affinité de l'IFN et de son récepteur)
- La **hausse de la sécrétion de chimiokines** favorisant le recrutement des cellules immunitaires innées et amplification des réponses associées

- L'augmentation des **réponses cytotoxiques médiées par les NK** : contribue à l'activité antitumorale
- **L'amélioration de la présentation antigénique par les cellules dendritiques**, grâce à la hausse de l'expression de molécules co-stimulatrices (CD80/86) et du CMH
- L'augmentation des **réponses cytotoxiques médiées par les LT**
- La hausse de la **production d'anticorps** (agissent sur la neutralisation et l'ADCC)
- La stimulation de l'activité des **macrophages** favorisant une activité antivirale, antitumorale et antiparasitaire
- L'effet sur l'hypersensibilité de type retardée qui est un phénomène d'immunité cellulaire important dans l'immunité antivirale, antiparasitaire et antitumorale (5,20)

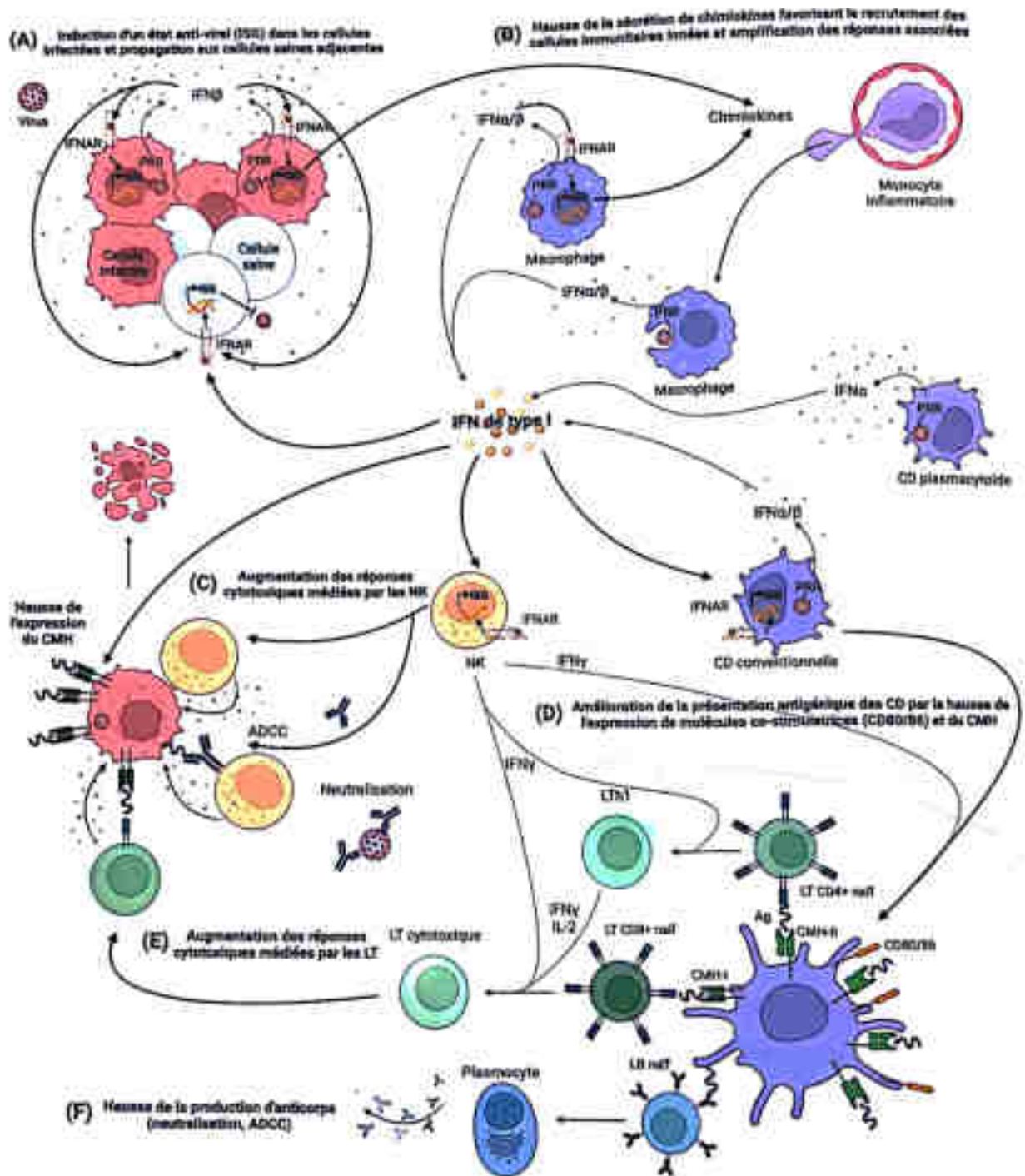


Figure 6 : Contrôles des réponses immunitaires anti-virales et anti-tumorales par les IFN-I (20)

Les IFN-I possèdent différentes actions en fonction du type cellulaire sur lesquels ils agissent. L'action antivirale sur les cellules infectées (A) est complétée d'une hausse de la sécrétion de chimiokines par les macrophages recrutant les cellules immunitaires (B). Ces actions sont complétées d'une augmentation des réponses cytotoxiques médiées par les cellules Natural Killer (C), d'une amélioration de la présentation antigénique via la hausse de l'expression de molécules co-stimulatrices et du CMH (D), d'une augmentation de l'activité cytotoxique des LT (E) et de la hausse de la production d'anticorps par les plasmocytes (F).

Les IFN-I déclenchent la synthèse de plusieurs protéines ayant une action antivirale. On peut citer par exemple les 2-5A synthétases et la protéine kinase P1, induites principalement par les IFN α/β . La **2-5A synthétase** est responsable de la synthèse d'oligomères activant l'endonucléase L, une endonucléase

possédant des capacités de destruction des ARN viraux. La protéine kinase P1, quant à elle, est une sérine-thréonine-kinase possédant un effet d'inhibition sur l'activité du facteur d'initiation de la synthèse protéique eIF-2, aboutissant en finalité à la diminution de synthèse de protéines virales. Ces deux protéines possèdent donc une place importante dans la lutte antivirale en agissant sur la plupart des virus.(5)

Outre les différentes fonctions décrites ci-dessus, d'autres ISG conduisent à une **surexpression des PRR** pour renforcer la vigilance des cellules aux signaux de danger, réprimant la traduction de nouvelles protéines pour empêcher le virus de produire les siennes et pour réquisitionner l'essentiel des ressources cellulaires à la défense antivirale (les ARNm codés par les ISG échappant à la répression traductionnelle). (9) Les IFN-I peuvent ainsi avoir des effets opposés sur le système immunitaire en apparence, mais cela structure en réalité la réponse antivirale et ses différentes étapes. Lors d'une infection classique, les **effets pro-inflammatoires et antiviraux des IFN-I produits lors de la phase aiguë, sont progressivement remplacés par des effets immunosuppresseurs** dans les phases plus tardives, afin de limiter les dommages collatéraux.

6. L'IFN- α

Les interférons α sont les **principaux représentants** des IFN de type I. Les gènes codant pour les IFN- α sont au nombre de 14 et tous situés sur le bras court du chromosome 9. 12 molécules différentes découlent de ces gènes, comportant chacun à minima 2 variants alléliques. Ces variants sont résumés dans le *Tableau II*.

Gènes	Protéines
<i>IFNA1</i>	IFN- α D, IFN- α 1
<i>IFNA2</i>	IFN- α A (IFN- α 2a), IFN- α 2 (IFN- α 2b), IFN- α 2c
<i>IFNA4</i>	IFN- α 4a (IFN- α 76), IFN- α 4b
<i>IFNA5</i>	IFN- α G, IFN- α 5, IFN- α 61
<i>IFNA6</i>	IFN- α K, IFN- α 6, IFN- α 54
<i>IFNA7</i>	IFN- α J, IFN- α J1, IFN- α 7
<i>IFNA8</i>	IFN- α B2, IFN- α B, IFN- α 8
<i>IFNA10</i>	IFN- α C, ψ IFN- α 10, ψ IFN- α L, IFN- α 6L
<i>IFNA13</i>	IFN- α 13 (identique à IFN- α 1)
<i>IFNA14</i>	IFN- α H, IFN- α H1, IFN- α 14
<i>IFNA16</i>	IFN- α WA, IFN- α 16, IFN- α O
<i>IFNA17</i>	IFN- α I, IFN- α 17, IFN- α 88
<i>IFNA21</i>	IFN- α F, IFN- α 21
<i>IFNAP22</i>	YIFN- α E

Tableau II : Gènes et protéines de l'interféron- α humain (21)

Les gènes de l'IFN- α humain sont indiqués dans la colonne de gauche et les protéines produites dans la colonne de droite. Les désignations entre parenthèses représentent des noms alternatifs pour des protéines identiques.

Les protéines matures d'IFN- α comportent 166 acides aminés, avec néanmoins une exception pour l'IFN- α 2 qui n'en comporte que 165. La protéine mature d'IFN- α a une **homologie de séquence d'acides aminés d'environ 45% avec l'IFN- β** . (5) La structure des IFN- α est organisée sous la forme de 5 hélices α , dénommées A à E, avec deux ponts disulfures, le 1^{er} (commun à tous les IFN-I) situé entre l'hélice E et la boucle AB, et l'autre, propres aux IFN- α , situé entre l'extrémité N-terminale de la protéine et l'hélice C, **Figure 7**. Les principales cellules productrices d'IFN- α sont les lymphocytes, les monocytes, les macrophages et les lignées cellulaires telles que Namalwa et KG1. Les pDC sont responsables de la production d'une quantité importante d'IFN- α en cas d'infection virale, grâce à l'expression constitutive et à très haut niveau d'IRF7.

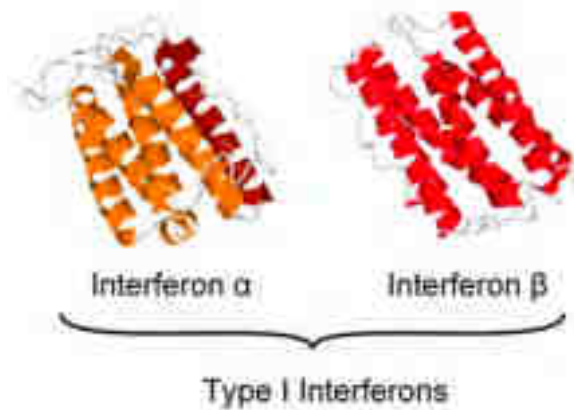


Figure 7 : Structure d'un IFN- α humain (22)

Les interférons de type I ont une structure commune composée principalement de cinq hélices alpha. L'IFN- α est composé de différentes hélices et de 2 ponts disulfures alors que l'IFN- β n'en possède qu'une.

Les différents sous-types d'IFN- α présentent des différences de séquences d'acides aminés, avec des variations parfois uniques ou portant sur deux d'entre eux. Cependant, ils possèdent une action propre, avec des **fluctuations sur l'action antivirale** (variant d'un facteur de 1 à 50), sur la **production cytokinique** (impact sur les cellules NK variant d'un facteur de 1 à 10 000), sur les cellules dendritiques ou sur l'effet antiprolifératif. (23) Ces différences d'activité pourraient être liées à des affinités variables de ces sous-types d'IFN- α pour le récepteur IFNAR. Ainsi, **l'activité antiproliférative nécessite une forte affinité pour le récepteur, alors que l'effet antiviral est moins affecté par ce paramètre, et une affinité « intermédiaire » pour le récepteur peut suffire à induire une réponse antivirale optimale.** (24)

7. L'IFN- β

Les IFN de type I font partie des premières cytokines produites lors d'une infection virale. Par exemple, dans le cas d'une infection par le HSV-2, une première vague de production d'IFN- β se produit 12 heures après l'infection, puis s'ensuit une production d'IFN- β et d'IFN- α 48 heures après l'infection. L'IFN- β est donc **produit en première ligne**. Cette production précoce permet une réponse antivirale rapide dans les cellules infectées et adjacentes, ainsi que l'activation du système immunitaire. (18)

L'IFN- β est une protéine de 166 acides aminés qui est glycosylée. Sa structure est proche de celle de l'IFN- α , avec une organisation en 5 hélices α et un pont disulfure entre les hélices E et la boucle AB, **Figure 7**. Cependant, il n'existe pas de second pont disulfure car l'IFN- β ne possède que trois cystéines. Cette propriété permet à la cystéine 17 de rester libre et de créer des oligomères d'IFN- β . (25)

L'IFN- β est également produit par tous les types cellulaires, mais dans des **quantités nettement inférieures à celles des autres interférons**. Les fibroblastes sont toutefois l'un des seuls types cellulaires pour lesquels l'IFN- β représente l'unique production en interférons de type I à la suite d'une infection virale. Les interférons sont produits à la suite d'une infection, mais aussi de manière basale

sans élément inducteur. Dans cette production basale, l'IFN- β représente la majorité des IFN produit. Des expériences menées sur des souris knock-out pour les gènes de l'IFN- β ou du récepteur IFNAR ont montré une modification de l'homéostasie des cellules hématopoïétiques et osseuses, ce qui démontre un **rôle majeur de cette sécrétion basale dans l'ontogénie**. (26) D'autres données ont suggéré qu'une modification de cette production basale a un impact sur l'expression de STAT1 et STAT2, lesquelles permettent une synthèse précoce d'IFN-I en cas d'infection. (27) Ces données soulignent ainsi le rôle important joué par l'IFN- β sur différents éléments cellulaires. En plus de sa signalisation comme les autres IFN de type I via IFNAR1 et IFNAR2, l'IFN- β , il a démontré qu'il peut **émettre un signal via IFNAR1 indépendamment de la sous-unité IFNAR2** et qu'il peut ainsi emprunter une voie de signalisation alternative, *Figure 8*.

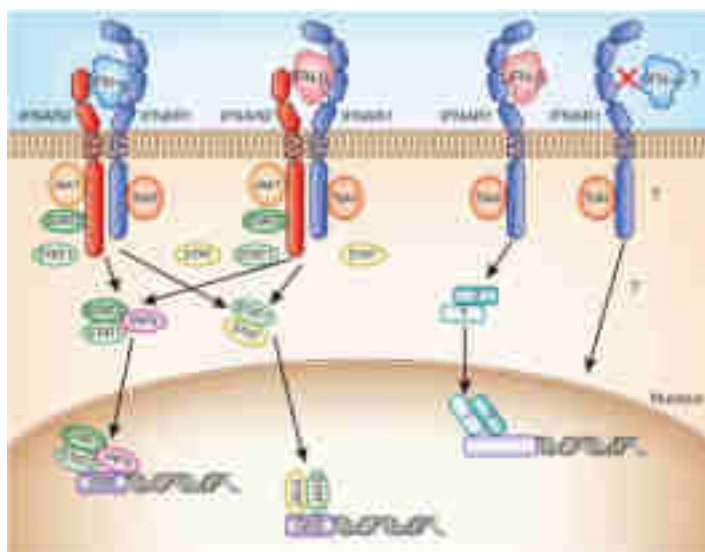


Figure 8 : Voies de signalisation des IFN- α et β (28)

L'IFN- α nécessitent les deux sous-unités IFNAR1 et IFNAR2 afin de pouvoir se lier au récepteur, alors que l'interféron β peut induire une voie de signalisation après liaison uniquement à la sous-unité IFNAR1. IRF9, transcription factor; ISRE, interferon-stimulated response element; GAS, IFN- γ -activated site.

8. Les autres interférons de type I

Les autres interférons de la famille des IFN de type I présents chez les humains sont : **IFN- ϵ , IFN- ω et IFN- κ** . Certains interférons font partie des IFN-I mais ne sont pas présents chez l'humain, comme l'IFN- τ présent chez les bovins et les ovins, l'IFN- ζ (aussi dénommé limitin) retrouvé chez la souris et l'IFN- δ présent chez les chevaux, moutons et cochons.

L'IFN- ω est une sous-classe d'IFN-I dont le gène est intercalé entre les gènes d'IFN- α . Les gènes IFN- ω humains comprennent quatre pseudogènes et un gène complet, ce dernier étant exprimé par les **leucocytes**. Cet interféron a été découvert chez l'Humain en 1985. Les protéines produites comprennent entre 172 et 174 acides aminés. Sa structure est très proche de celle de l'IFN- α et de l'IFN- β ; en effet il partage 62% d'homologie de séquence d'acides aminés avec l'IFN- α , ainsi que des fonctions similaires, et 33% de similarité d'acides aminés avec l'IFN- β . Cet interféron est, comme certains autres IFNs,

produit pour donner **suite à une infection virale**. Son action est proche de celles des interférons α et β , avec une action antivirale, antitumorale et antiproliférative. Il est important de souligner que dans les leucocytes humains, une majorité de l'activité antivirale induite par les virus est due à l'IFN- ω . (29)

L'IFN- τ , un IFN de type I présentant une similitude génétique avec l'IFN- α , est mieux étudié dans la reproduction chez les moutons et les vaches. En effet, chez les **ruminants**, cette protéine a une fonction particulière et limitée dans le temps : elle permet le maintien du corps jaune, induisant la production de progestérone nécessaire à la période d'implémentation. Aucune production humaine n'a cependant été démontrée, mais les cellules humaines répondent à l'IFN- τ en se liant aux mêmes récepteurs IFN que l'IFN- α . Cette liaison conduit à une signalisation intracellulaire par l'intermédiaire de STAT1, STAT2 et Tyk2, entraînant la production de cytokines antivirales et immunomodulatrices, telles que l'IL-10, l'IL-6 et l'IL-4. (5) Il induirait une activité antivirale par l'intermédiaire des macrophages humains.

L'IFN- ϵ et l'IFN- κ sont uniques par rapport aux autres IFN, au regard de leurs séquences d'acides aminés et de leur expression qui reste limitée aux **muqueuses et à la peau**. Ils ne partagent que 35% d'identité de séquence avec les autres IFN-I. Ils diffèrent aussi au niveau structurel, avec une terminaison C-terminale de 18 acides aminés après l'hélice F pour l'IFN- ϵ , et une insertion peptidique de 13 acides aminés entre les hélices D et E pour l'IFN- κ .

L'IFN- κ est majoritairement produit dans les kératinocytes de la peau et dans la **muqueuse génitale féminine** et l'IFN- ϵ n'est produit, quant à lui, que dans la muqueuse génitale féminine. L'IFN- κ présente une induction similaire à tous les autres IFN-I avec une production suivant une détection virale. (30)

L'IFN- ϵ se différencie avec une **induction dépendante de la production hormonale**, ce qui est suggéré par la présence d'un site de liaison à la progestérone sur le promoteur du gène de production de IFN- ϵ ; il n'est ainsi pas induit par une détection virale. (31) Les IFN- ϵ possèdent une voie de signalisation via l'activation des récepteurs IFNAR 1 et 2 (32) et possèdent un effet antiprolifératif, antitumoral et antiviral, étant cependant beaucoup plus faibles que ceux de l'IFN- α . Il a été démontré qu'ils jouent également un rôle dans **l'immunité des muqueuses et les infections bactériennes**, ainsi que dans la prévention de certaines maladies sexuellement transmissibles, telles que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'IFN- κ pourrait quant à lui posséder un **rôle antiviral** par l'induction de la production d'IFN- β dans les organes reproducteurs tels que l'utérus et l'ovaire. Il pourrait également constituer une défense cutanée contre les agents pathogènes qui infectent la peau. (33)

III. Interféron de type II : gamma

La famille des IFN de type II est composée d'un seul interféron : l'IFN- γ . Il a été découvert en 1965 par F. Wheelock, un virologue qui a révélé que les leucocytes circulants, prélevés sur des patients sains, et donc exempts d'infection virale, sécrétaient une protéine ressemblant à l'interféron et possédant une activité antivirale. (5)

Bien que ces derniers partagent une nomenclature similaire à celle de la famille des IFN-I, ils possèdent une voie de signalisation différente, notamment par la fixation sur un autre récepteur. Le gène qui le code est présent sur le chromosome 12. La protéine d'IFN- γ ne possède pas d'homologie avec la protéine d'IFN-I ce qui conduit à l'hypothèse que ces deux protéines ne proviennent pas d'un gène ancestral commun. Il est produit principalement par des cellules de l'immunité innée et est ainsi aussi appelé interféron immun. La production de l'IFN- γ , notamment par les cellules NK, peut être induite par les IFN-I, l'IL-12, l'IL-15 et l'IL-18, une interleukine aussi communément appelée IGIF (*Interferon-gamma Inducing Factor*). Cette production par les cellules NK reste dépendante de l'état de phosphorylation de STAT4. (18)

Une fois l'IFN- γ produit, ce dernier va se fixer sur son récepteur, **IFNGR**, qui est présent sur la majorité des types cellulaires. Après fixation du ligand au récepteur, les deux chaînes se rapprochent et entraînent la phosphorylation de JAK1 et JAK2, des kinases constitutivement liées aux deux chaînes, ainsi que celle de STAT1, **Figure 9**.

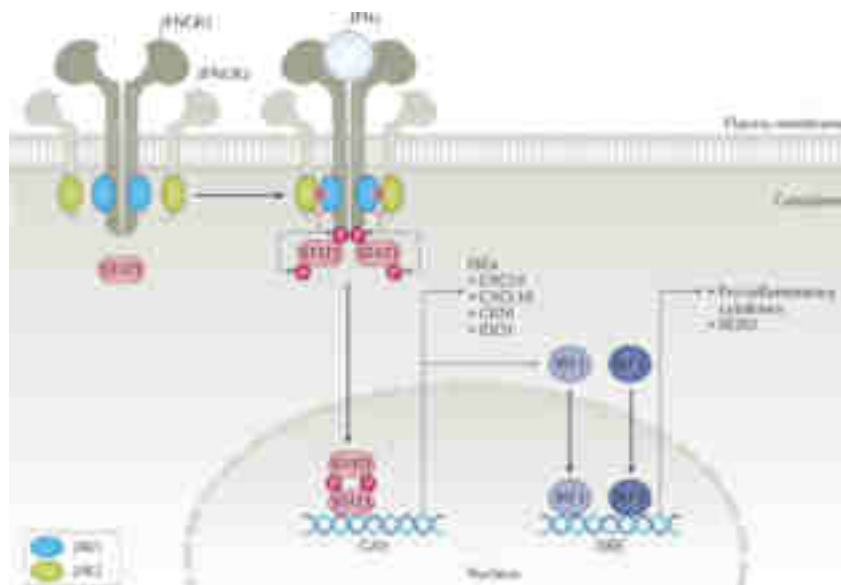


Figure 9 : Voie de signalisation de l'IFN- γ après fixation au récepteur IFNGR. (34)

Les sous-unités vont, après fixation du ligand, l'IFN- γ , se dimériser et former un récepteur fonctionnel par phosphorylation de JAK1 et JAK2 puis de STAT1. Le dimère de STAT1 phosphorylé va ensuite agir au niveau des sites GAS promoteurs de gènes.

L'IFN- γ , comme les IFN de type I, mais de manière moindre, possède un rôle dans l'immunité antivirale par ses **effets régulateurs sur la réponse immunitaire innée**. Il agit comme un **pont** entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative. Sa fonction principale de **communication entre les cellules du système immunitaire** est similaire à celle des autres cytokines. Il intervient ainsi dans les réponses immunitaires antibactérienne, antiparasitaire, antifongique et antitumorale. (6) L'IFN- γ possède une action dans la régulation de la réponse immunitaire antivirale en agissant sur de nombreux types cellulaires différents.

IV. Interféron de type III : lambda

Les IFN de type III ont initialement été découverts *in silico* en tant que nouvelles cytokines dont **l'activité antivirale s'est avérée similaire à celle des IFN de type I**. (35) Les IFN de type III regroupent les **IFN- λ 1 à 4** : IFN- λ 1 (IL-29), IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B), et le dernier identifié, IFN- λ 4, qui est un pseudogène. Ils sont produits principalement par les hépatocytes, certaines cellules dendritiques et les cellules épithéliales respiratoires, à partir de gènes situés sur le chromosome 19. (36)

La production d'IFN- λ serait majoritairement dépendante des mêmes inducteurs que ceux à l'origine de la production des IFN-I, à savoir la **reconnaissance des PAMPs** (notamment liés aux virus) par les récepteurs de l'immunité innée tels que les TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9, ainsi que par les récepteurs cytosoliques. Cependant, la **production d'interférons de type III reste complexe** avec des variations selon les tissus et des voies de signalisation utilisées. La **localisation de la reconnaissance d'ARN double brin et de MAVS dans le cytosol détermine la production d'interférons de type I ou III**. (37)

Les IFN- λ présentent une similarité de séquence avec l'IFN- α (15-19% d'identité d'acides aminés) qui est importante mais inférieure à celle des membres les plus éloignés de la famille des IFN de type I. (36) Toutefois, ils activent les mêmes voies de signalisation intracellulaire que les IFN de type I, à l'exception de leur récepteur. Les IFN- λ ont en effet une signalisation à travers un **récepteur hétérodimère** composé de deux sous-unités : IL-10R β (aussi appelé IL10R2) et IFN λ R1 (aussi appelé IL28R α). (3) Les tyrosines kinases activées par l'IFN- λ n'ont pas encore été complètement identifiées, mais il semblerait que STAT1 et STAT2 soient activés et que les voies de signalisation internes activées par l'IFN- λ ne se distinguent pas de celles activées par l'IFN- α et l'IFN- β , *Figure 10*.

Les deux familles d'interférons utilisent des récepteurs différents, mais elles aboutissent toutes deux à la translocation du complexe ISGF3 dans le noyau et à la traduction de gènes proches, conduisant ainsi à des **effets antiviraux, antiprolifératifs et immunomodulateurs semblables**. (36) L'IRF9, via la production d'ISRE, induit la production d'USP18, laquelle possède un effet inhibiteur sur ces voies de signalisation, avec un effet majoritaire sur le récepteur IFNAR. Cette inhibition sélective est intéressante

car, même si l'USP18 est produite par les deux types d'interférons, elle inhibe majoritairement l'IFN-I. Ce mécanisme peut donc être utilisé par l'IFN-III pour **réguler la production d'IFN-I dans les cellules répondant aux deux types d'IFN.** (35)

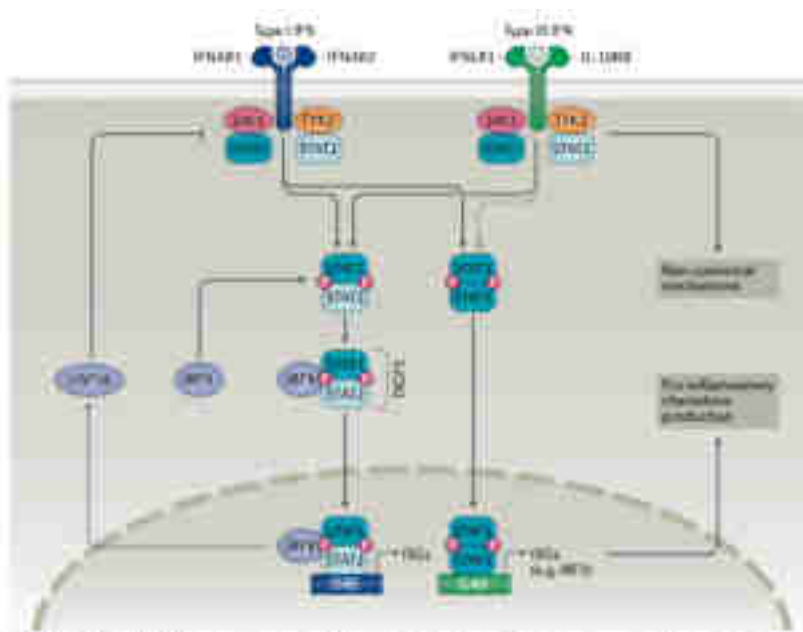


Figure 10 : Voie de signalisation des IFN-I et IFN-III (38)

Les deux types d'interférons ont la capacité d'activer JAK1 et TYK2 qui vont phosphoryler les STAT1 et STAT2 et conduire à leur hétérodimérisation. Ces hétérodimères interagissent par la suite avec des facteurs tels que IRF9 pour former le facteur de transcription ISGF3 qui, une fois dans le noyau, permettra la traduction des ISGs. USP18 (Ubiquitin specific peptidase 18) permet une régulation négative de cette voie de signalisation, en agissant presque exclusivement sur IFNAR. Ces deux familles d'interférons peuvent aussi, après activation des récepteurs, conduire à la formation d'un homodimère de STAT1 qui augmente la production de GAS (dont IRF1) qui, en finalité, permet la production de chimiokines pro-inflammatoires. GAS : Séquences activées par l'IFN- γ ; IFN : interférons ; IFNAR : récepteur de l'IFN de type I ; IFNLRI : Récepteur de l'IFN de type III ; IL-10RB : Sous-unité β du récepteur de l'IL-10

L'action des IFN- λ consiste principalement en la mise en place d'un état de **résistance à l'infection virale**, ce qui a été démontré dans plusieurs lignées cellulaires humaines. Ce rôle est donc proche de celui de la famille des IFN de type I, ces deux familles ayant des voies de signalisation proches. Cependant, l'action des IFN- λ est largement plus restreinte, leur récepteur se trouvant de manière limitée à la surface des cellules épithéliales, en agissant de façon accentuée sur la **protection des épithéliums** (intestin, appareil respiratoire) mais aussi au niveau d'autres **barrières biologiques** comme la barrière hémato-encéphalique ou le placenta. Cependant, leurs fonctions biologiques restent encore sujettes à débat. L'IFN- λ a également démontré l'induction de deux gènes cellulaires connus pour jouer un rôle dans la protection contre l'infection virale induite par les IFNs : les gènes codant pour la 2,5-oligoadénylate synthétase et MX1 (également connu sous le nom de MxA). (36)

Ainsi, ces trois familles d'interférons présentent des **différences significatives** tant sur leur voie de signalisation que sur leurs effets, avec néanmoins une ressemblance accentuée entre les familles de type

I et de type III. Ils utilisent tous des tyrosine kinase et des janus kinase afin de réaliser des phosphorylations de facteurs intracellulaires conduisant à la **traduction d'ISRE et de GAS**. Ces voies de signalisation sont résumées dans la **Figure 11**. De plus, ces différents types d'interférons agissent sur des types cellulaires différents et possèdent une **action variée à travers l'organisme**, **Figure 12**.

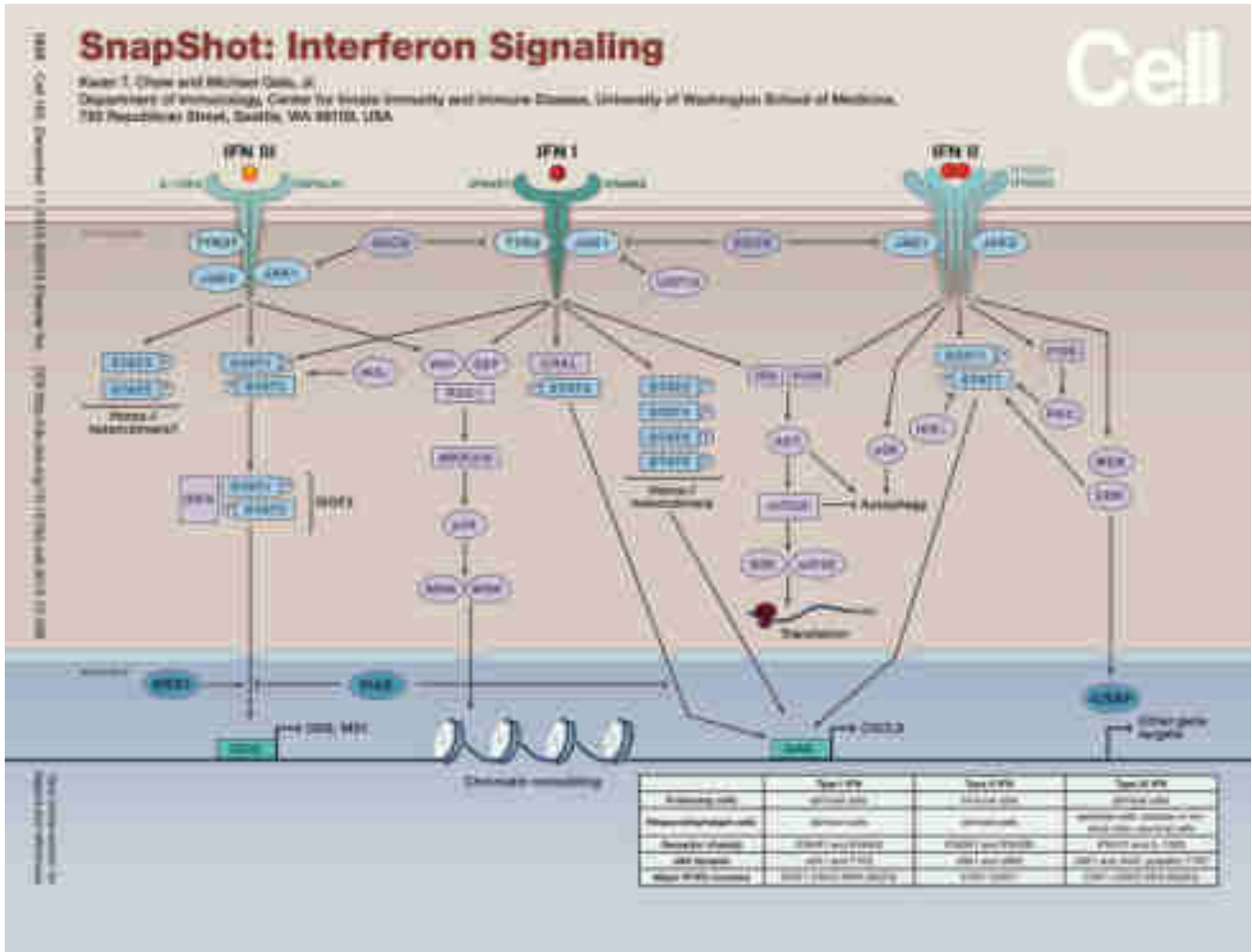


Figure 11 : Résumé de la signalisation interférons (39)

Les 3 familles d'interférons utilisent des récepteurs différents mais des voies de signalisation communes. Après dimérisation des récepteurs suite à la fixation du ligand d'intérêt, les sous-unités sont phosphorylées et activées. Les voies de signalisation peuvent utiliser des sous-unités STAT ou utiliser d'autres voies de signalisation indépendantes de l'activité de phosphorylation de JAK et/ou STAT tels que MAPK ou PI3K.

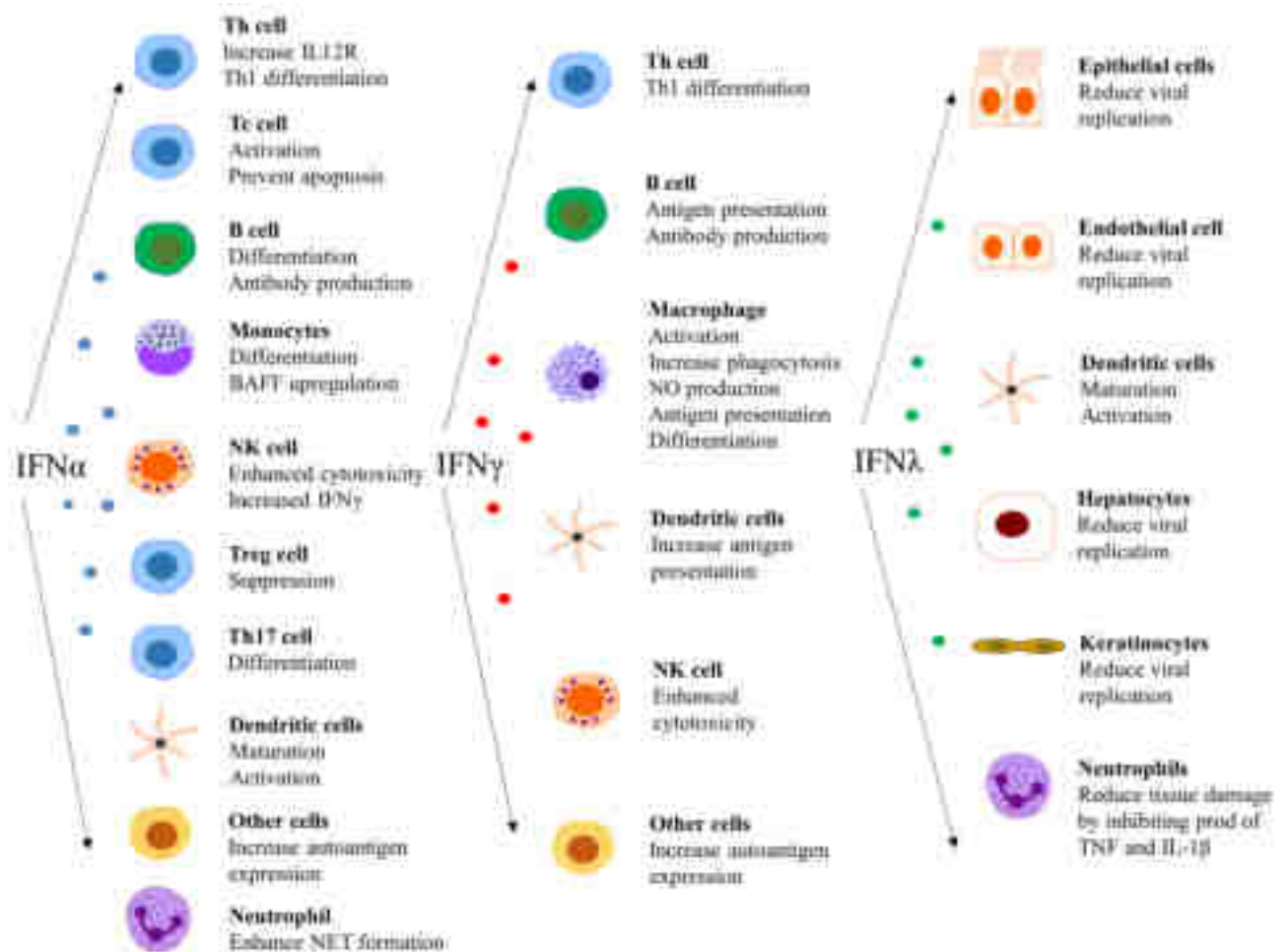


Figure 12 : Effet des interférons (IFN) sur différents types de cellules. (40)

V. Dosage

Le dosage des IFNs est indispensable dans certains diagnostics et notamment dans celui des **interféronopathies de type 1**, qui désignent un groupe d'affections héréditaires liées à une surexpression des interférons. Le dosage de l'IFN- α présente un intérêt dans le diagnostic des encéphalites (notamment à herpès virus), des méningites ou de complications neurologiques du SIDA, du lupus érythémateux systémique ou encore de la rubéole congénitale. (41)

Des dosages d'IFN- α et d'IFN- γ peuvent être réalisés à partir de **sérum et de LCR**. L'IFN- α étant inductible par la présence d'un virus, sa détection témoigne a priori d'une **infection virale**, sans toutefois permettre de déterminer le virus en cause. De manière générale, ces deux interférons peuvent être détectés dans le sérum et/ou le LCR lors d'infections virales, parasitaires ou bactériennes.

1. Réaction antivirale - test fonctionnel

Un inducteur viral induisant la production concomitante d'IFN- β et de plusieurs sous-espèces d'IFN- α , le dosage se réalise souvent par la mesure d'IFN α/β . La méthode la plus répandue est basée sur la **réaction antivirale**. Pour cela, des cultures cellulaires sont exposées à des **concentrations graduelles** de préparation d'intérêt à doser, puis, après incubation, à des doses de virus calculées pour détruire entièrement le tapis cellulaire formé. Une présence d'IFN est détectée si une protection des cellules contre le virus, et donc de l'**effet cytopathique**, ressort de l'expérience. Le titre de la préparation à doser est calculé à partir de la dernière dilution ayant un effet protecteur. Une unité d'IFN correspond à la quantité suffisante et indispensable pour protéger 50% des cellules de l'échantillon. Cette unité correspond généralement à une concentration en protéine comprises entre 10^{-13} à 10^{-14} M, classant les IFN parmi les cytokines les plus actives. Afin de réaliser des dosages reproductibles et des étalonnages, l'OMS met à disposition des équipes de recherche des **étalons d'IFN**. Ainsi, les unités d'IFN peuvent être exprimées en unités internationales. Cette mesure précise est indispensable dans certains domaines, et notamment dans le dosage des IFNs contenus dans les préparations destinées à un usage thérapeutique chez l'être humain. (5)

La sensibilité de ces tests permet de détecter de faibles quantités d'IFNs ; cependant, les contraintes techniques liées à l'utilisation de lignées cellulaires ont **limité jusqu'à présent leur large utilisation** en routine clinique. De plus, ce test ne prenant pas en compte, dans le cas des maladies liées aux interférons, la suractivation des voies de signalisation en aval du récepteur IFNAR non associée à une surproduction des IFNs, il a été **progressivement remplacé par la signature IFN**, ainsi que la quantification directe des IFN- α plus récemment (méthode SIMOA).

2. La signature moléculaire

Dans la lancée des tests fonctionnels, l'idée d'explorer directement l'expression des ISG est apparue au début des années 2000. Cette idée a conduit à la création du concept actuellement connu sous le nom de « **signature interféron** ». (42) Cette signature traduit une **surexpression de gènes** stimulés par les interférons. Les leucocytes prélevés sur des patients lupiques présentent une surexpression des ISG ; il a donc été logique de transposer cette recherche de signature interféron dans les interféronopathies de type I, bien que le LES n'en soit pas une au sens strict, mais présente des similarités.

L'ARN total est extrait d'un échantillon sanguin, puis purifié et rétrotranscrit en ADN complémentaire (ADNc). Une **PCR** est ensuite réalisée sur cet ADNc en amplifiant spécifiquement les ISG d'intérêt. Le panel des ISG recherchés a été établi à partir d'une sélection de 15 ISG liés au LES. Ce panel a néanmoins été réduit à 6 ISG par la suite. Ce sont ces **6 ISG** qui seront amplifiés lors de la PCR. (43) De plus, cette PCR utilise une **sonde TaqMan** afin de pouvoir quantifier la quantité d'ADNc initiale, et donc d'ARN. Cette sonde est composée d'une séquence spécifique à une portion centrale du fragment

d'ADN amplifié, d'un fluorophore habituellement en 5' de l'amorce et d'un extincteur (quencher) habituellement en 3' de l'amorce.

Selon le principe du FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*), lorsque la molécule est excitée, le fluorophore transfère une partie de son énergie à l'extincteur ou émet de la fluorescence, selon la distance entre les deux molécules. L'extincteur, lorsqu'il se trouve à proximité du fluorophore, empêche ce dernier d'émettre un signal fluorescent. C'est donc en l'absence de FRET que l'on observe l'émission d'un signal fluorescent. Dans un mélange réactionnel de PCR en temps réel, la sonde TaqMan s'hybride à l'ADN cible, et lorsque l'ADN polymérase l'atteint, son activité exonucléase clive le fluorophore et dégrade la sonde. La molécule fluorescente est alors libérée de l'effet de l'extincteur et l'on peut mesurer un signal fluorescent correspondant à ce fluorophore. Le signal émis dépend donc de la **polymérisation par l'enzyme** : le clivage du fluorophore a lieu seulement au moment de l'amplification du fragment cible. Ainsi, plus l'amplification est intense, plus le signal fluorescent est intense. (44) Le résultat obtenu est une **quantification relative de ces 6 ISG d'intérêt**. Cette méthode est résumée dans la *Figure 13*.

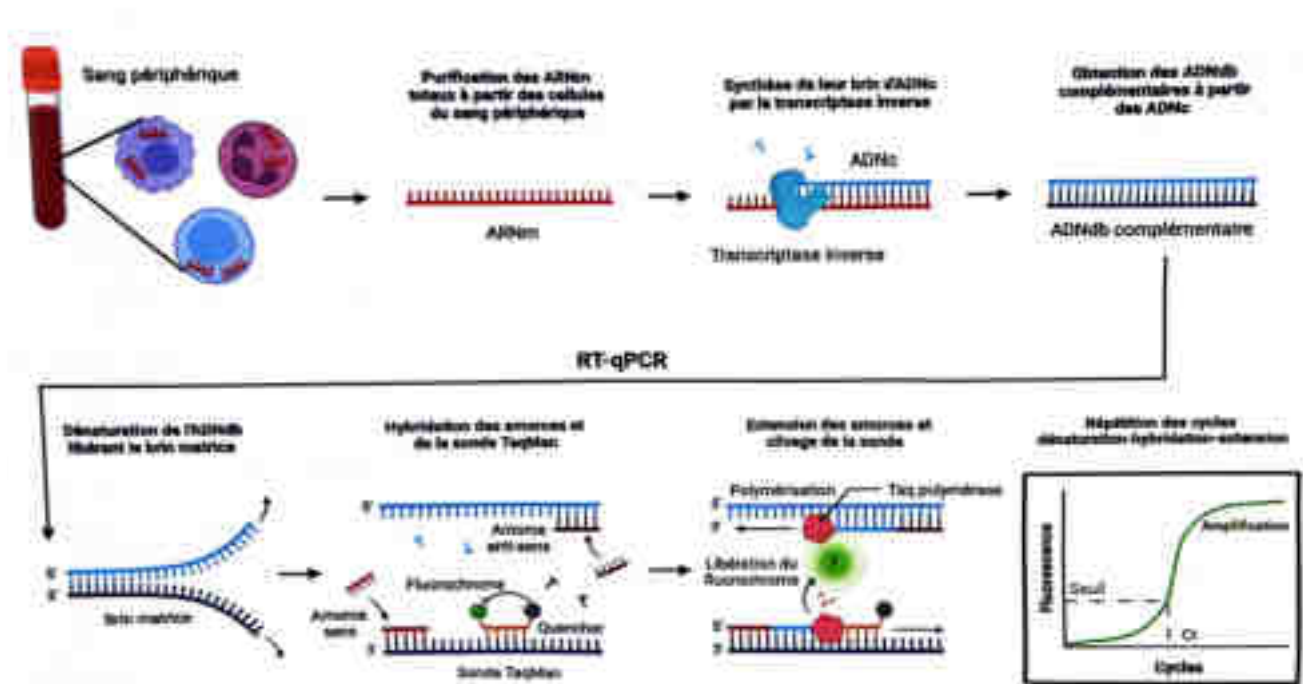


Figure 13 : Quantification relative des ISG par RT-qPCR (20)

Les ARNm totaux sont extraits des cellules immunitaires prélevées à partir de sang périphérique. Les brins d'ADN complémentaires sont synthétisés par une transcriptase inverse afin d'obtenir des ADN double brin qui permettront de réaliser, après dénaturation, l'amplification PCR. Afin de réaliser cette amplification, des amorces sont placées sur les brins au niveau des ISG d'intérêt. Ces amorces sont accompagnées qu'une sonde TaqMan qui permettra la quantification. Lors de l'amplification, le quencher est séparé du fluorochrome ce qui permet l'apparition d'une fluorescence qui est quantifiée et permet de mesurer la quantité d'ADNc présents initialement, et donc des ISG initialement transcrits.

La pertinence d'une telle signature, tant pour le diagnostic que pour le suivi et le traitement des patients, a été constatée dès le départ. De nombreuses études ont ensuite confirmé **l'existence de cette signature IFN, non seulement dans le cas du LES, mais aussi dans d'autres maladies auto-immunes.**

3. SIMOA (Single molecules Arrays)

La quantification des interférons de type 1 a longtemps été entravée par les limitations techniques des méthodes traditionnellement employées. En effet, les interférons de type 1 peuvent être biologiquement actifs à des concentrations bien inférieures aux capacités de détection des techniques ELISA conventionnelles, qui se situent généralement à l'ordre de 10^{-13} M. Le **dosage SIMOA** (*Single molecule array*) est une nouvelle technique, beaucoup plus sensible que les techniques standards de dosage immunologique en sandwich. Le dosage SIMOA permet de passer de niveaux de détection de l'ordre du pg/ml avec des ELISA classiques au femtogramme (fg/ml), ce qui **permet la détection et la quantification de biomarqueurs à des concentrations difficiles, voire impossibles, à mesurer auparavant.**

Cette technique est basée sur l'isolement de l'IFN- α de manière individuelle sur des billes paramagnétiques dans des puits en utilisant des réactifs ELISA standards. Ainsi, une lecture dite « numérique », individuelle des billes, est possible afin de déterminer si elle est liée à l'analyte cible ou non. Cette lecture est donc binaire on/off et **l'analyse digitale permet de remonter à la concentration d'IFN dans l'échantillon** (45), *Figure 14*.

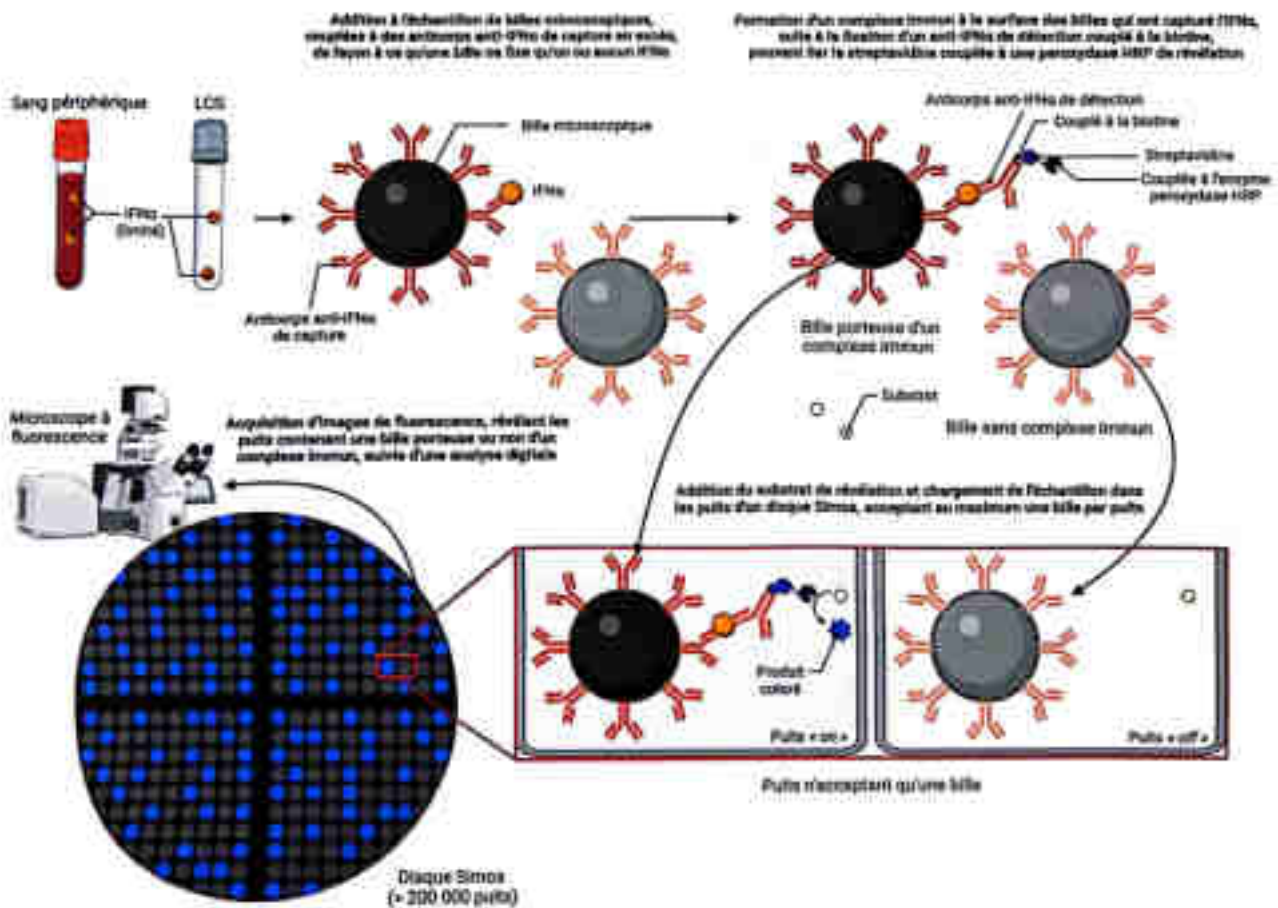


Figure 14 : Quantification des IFN- α par la technique SIMOA (20)

SIMOA est un test ELISA ultrasensible qui utilise des billes recouvertes d'anticorps, d'un anticorps conjugué (= de détection) et d'un lecteur numérique. Après mélange des billes, de l'échantillon et de l'anticorps conjugué, le mélange est appliqué sur un disque de plus de 200 000 micropuits. Chaque micropuit ne peut contenir qu'une seule bille. De l'huile est ensuite ajoutée sur le disque, ce qui fait migrer l'échantillon à travers la surface du réseau de micropuits et forme un joint étanche entre les puits. La fluorescence de chaque puit est mesurée à l'aide d'un système entièrement ou semi-automatique équipé d'un microscope à fluorescence. La quantification de la concentration de la protéine cible est basée sur le nombre de micropuit présentant un signal fluorescent, et non sur l'intensité du signal fluorescent, ce qui rend la lecture « numérique ». Étant donné que chaque puit ne peut contenir qu'une seule bille, le nombre de micropuits présentant un signal fluorescent est proportionnel à la quantité de protéine cible dans l'échantillon. Cette approche permet une détection quantitative et ultrasensible de molécules uniques. (46)

Cette technique est encore combinée à des tests fonctionnels et à l'analyse de la signature interféron. Son coût élevé ne permet cependant pas, pour l'instant, d'en faire un usage généralisé en clinique.

VI. Le rôle des interférons dans les maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant à l'attaque des constituants de l'organisme par les cellules immunitaires. Ces maladies se caractérisent par une rupture de la tolérance immunitaire entraînant une **inflammation et des lésions irréversibles des tissus et des organes terminaux**. Les voies des IFNs jouent un rôle dans leur apparition ; en effet, de

nombreuses voies liées aux interférons sont **anormalement activées** dans diverses maladies auto-immunes systémiques. (6)

Divers composants cellulaires et moléculaires contribuent au développement de l'auto-immunité, mais leur rôle varie d'un individu à l'autre et d'une maladie à l'autre. Cependant, des caractéristiques communes peuvent être utilisées pour classer, diagnostiquer et adapter la thérapie à des groupes ou des sous-ensembles de patients. La **dérégulation des IFNs de type I (IFN-I)** est un **facteur commun** à de nombreuses maladies rhumatismales auto-immunes (par exemple, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique ou le syndrome de Sjögren). (47) Un grand nombre de patients atteints de maladies auto-immunes systémiques présentent des signes de production continue d'IFN-I, associée à une expression accrue des gènes régulés par l'IFN- α . Cette **synthèse continue est anormale** et pourrait être la conséquence de l'activation des pDC par des complexes immuns formés d'auto-anticorps et d'auto-antigènes contenant de l'ADN ou de l'ARN. Ces complexes sont ainsi internalisés par les cellules dendritiques, puis agissent via les récepteurs intracellulaires TLR-7 et TLR-9 pour la transcription du gène de l'IFN- α . (48)

Toutefois, le rôle des interférons dans le déclenchement des maladies auto-immunes **varie considérablement d'un individu à l'autre, avec une implication variable de leur surproduction**. Dans le contexte du LES, une hyperstimulation des voies des interférons a été observée et a été identifiée, grâce à l'analyse des ARNm, sous le nom de « signature interféron ». Cette hyperstimulation des voies des interférons résulte d'un **excès de produits issus de l'apoptose**, dû à une élimination insuffisante des particules apoptotiques. Ces anomalies ont également été observées dans le syndrome de Sjögren primaire, les sclérodermies systémiques, les polymyosites et certaines formes de polyarthrite rhumatoïde. Des **essais d'immuno-modulation visant à réduire l'activité excessive des interférons ont été développés pour le traitement du lupus érythémateux disséminé**. (49)

PARTIE 2 : LE LUPUS ET LE RÔLE DES INTERFÉRONES DANS SA GENÈSE

I. Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES), également appelé lupus érythémateux disséminé (LED), est une **maladie auto-immune chronique** susceptible d'affecter la plupart des systèmes de l'organisme. La physiopathologie du LES est complexe, englobant divers facteurs tels que génétiques, environnementaux, immunitaires, hormonaux et épigénétiques, comme illustré dans la *Figure 15*. Cette maladie se caractérise par la production d'**auto-anticorps** dirigés contre les antigènes du soi, entraînant la formation de **complexes immuns** responsables d'inflammation et de lésions tissulaires. (50) Ces dépôts se manifestent plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques et, combinés à des cytokines inflammatoires et à des cellules immunitaires spécifiques (telles que les lymphocytes T auto-réactifs et inflammatoires), contribuent à la symptomatologie. (51)

Les manifestations cliniques du LES varient, allant d'une **atteinte cutanée** à des lésions affectant les articulations ou les **organes vitaux** tels que les reins, le cerveau, le cœur et/ou les poumons (*Figure 15*), et pouvant entraîner des complications mortelles. L'étiologie de cette maladie comprend toujours des parts d'ombre, mais il est certain qu'elle est **multifactorielle**, avec notamment des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux. (50) L'hyperactivation du système immunitaire varie d'un patient à l'autre en raison des divers mécanismes et facteurs impliqués. Ainsi, les symptômes et la prise en charge seront **propres à chaque patient**. (52)

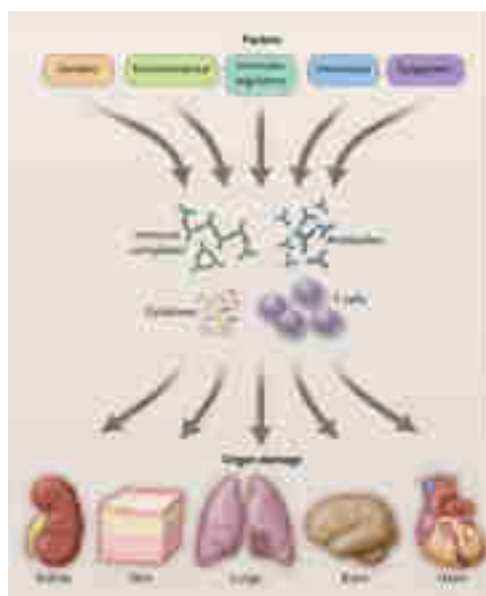


Figure 15 : Aperçu de la pathogenèse du lupus érythémateux systémique (51)

La genèse du lupus découle de plusieurs facteurs, tels que la génétique, l'environnement, la régulation immunitaire, les hormones et l'épigénétique. Ces facteurs combinés créent l'apparition d'auto-anticorps et de complexes immuns, de cytokines inflammatoires ainsi que de cellules T auto-réactives. Cette inflammation et ces complexes immuns conduisent en finalité à des lésions d'organes affectant tous les systèmes du corps.

En thérapie, l'objectif principal est de **contrôler les poussées** mais aussi sur le long terme de prévenir les rechutes et de **limiter les séquelles** que le patient ressort des phases de poussées.

Dans le cadre de cette thèse consacrée à l'étude des traitements anti-interférons dans le contexte du lupus, je me focaliserai principalement sur l'exploration de la symptomatologie et de la physiopathologie du lupus en lien avec les interférons.

II. Épidémiologie

Les études épidémiologiques sur le lupus érythémateux systémique révèlent une **complexité** dans le traitement des informations, liée à l'aspect multi-symptomatologique de la maladie. En effet, chaque patient lupique présente des symptômes qui peuvent être différents de ceux d'un autre malade.

La prévalence (nombre de patients suivis pour un lupus systémique à un moment précis) du LES dans le monde varie de **20 à 150 cas pour 100 000 habitants** et son incidence (nombre de nouveaux diagnostics par an) de 1 à 25 pour 100 000 habitants par an. Les personnes les plus touchées par cette maladie sont les femmes jeunes (9 femmes pour 1 homme, entre 15 et 44 ans). Il est rare chez l'enfant de moins de 16 ans (représentant 5 à 10% des patients lupiques). En France, cette prévalence est estimée à 47,1 cas pour 100 000 habitants, dont **88% de femmes**. (52,53)

Le lupus systémique est une maladie présente à l'échelle mondiale, dont la prévalence est toutefois plus marquée au sein de certains groupes ethniques, notamment les **Afro-Américains et les Asiatiques**. (54) Malgré ces disparités ethniques, les données disponibles sur ce sujet demeurent limitées. Le Royaume-Uni est l'une des rares régions à avoir étudié cette variable dans ses registres, démontrant une incidence et une prévalence accrues chez les populations à peau noire. (55)

En Europe, une maladie est définie comme rare lorsqu'elle affecte moins d'une personne sur 2000. Le lupus y est donc déclaré comme **maladie rare**. Cependant, ces études épidémiologiques sont à nuancer. Chaque pays européen tient un registre national de recensement des cas (lié au système d'assurance maladie). Les études de registre reposent sur des définitions de cas établies au moyen de la classification internationale des maladies ou de codes similaires, plutôt que sur des cas cliniques de LES validés. L'épidémiologie est donc, en ce sens, très variable avec des variations attribuables à des différences de méthodologies.

III. Facteurs favorisants

L'étiologie du lupus, bien que partiellement élucidée, demeure influencée par divers facteurs, s'inscrivant dans une association complexe entre des composantes **génétiques, environnementales et hormonales**. Cette interaction souligne l'impératif d'adopter une approche holistique afin de mieux appréhender cette maladie.

1. Facteurs génétiques

La prédominance marquée des jeunes femmes dans l'incidence du lupus suggère une influence conjointe de **facteurs hormonaux et génétiques** sur le déclenchement de la maladie.

Chez les mammifères femelles, l'un des deux **chromosomes X** subit une inactivation aléatoire pour équilibrer l'expression des gènes entre les femelles XX et les mâles XY. Toutefois, chez la femme, cette inactivation n'est pas complète, avec environ 15 à 23% des gènes liés à l'X échappant à ce processus. Par conséquent, on suppose que le déséquilibre sexuel dans la susceptibilité au lupus érythémateux systémique pourrait résulter de la surexpression de certains gènes liés à l'X, tels que *TLR7*, due à l'échappement du chromosome X à l'inactivation dans certaines cellules immunitaires. (56)

L'hypothèse selon laquelle les facteurs génétiques confèrent une prédisposition au développement du LES est renforcée par **l'héritabilité de la maladie** : en effet, le risque de développer un lupus est accru en présence d'un parent du premier degré affecté. De plus, une forte concordance est présente chez les **jumeaux homozygotes** (24 à 56%) par rapport aux dizygotes (2 à 4%). (50)

Il a été montré que le lupus est majoritairement dû à des **mutations multigéniques** plutôt qu'à des mutations monogéniques. En effet, c'est l'accumulation de ces mutations, SNP (*Single nucleotide polymorphism*), associée à d'autres facteurs environnementaux, qui augmente le risque de développer un lupus. Ces SNP sont des variations ponctuelles de la séquence d'ADN qui se produisent, dans le cas des gènes du lupus, majoritairement dans des **régions non-codantes** de gènes et **régulant la réponse immunitaire**. (51)

Les gènes régulant la voie de l'IFN-I ont été décrits dès les années 1970, comme des groupes de gènes de **susceptibilité aux maladies auto-immunes**. (57) Cette observation a été confirmée au fil du temps, notamment lors de la découverte de nouveaux gènes liés au lupus grâce à **des études GWAS**, tels que *IRF5*, *IRAK1*, *TREX1*, **Tableau III**. Parmi les 47 gènes connus et associés au lupus, 57% (27/47) sont liés à la **production ou à la signalisation de l'interféron de type I** et 25% sont localisés sur 7 gènes **associés aux interférons de type I**, à savoir *IRF5*, *IRF7*, *IRAK1*, *TNFAIP3*, *TNIP1*, *IFIH1* et *TYK2*. Il a été suggéré que plus de la moitié des patients lupiques possèderaient une dérégulation de l'expression des gènes de la voie des IFN-I dans les cellules mononucléaires périphériques. (58)

Ce polymorphisme des gènes *IRF* est associé à un **risque accru de développer un lupus**. Ils jouent un rôle prépondérant dans la voie des IFN en favorisant la production des IFN-I après l'activation des TLR, comme expliqué dans la première partie. Un autre gène jouant un rôle potentiel dans l'étiologie du lupus est celui de l'**ostéopontine**. L'ostéopontine, produite à partir du gène *SPP1*, est une glycoprotéine phosphorylée extracellulaire aux fonctions pléiotropes, en agissant notamment sur la signalisation immunitaire. Les polymorphismes observés sur le gène *SPP1* chez les patients lupiques conduisent à une surproduction d'ostéopontine et d'IFN- α . (59)

D'autres gènes jouent un rôle crucial dans le développement du lupus lorsqu'ils subissent des polymorphismes, **Tableau III**. Par exemple, des mutations au niveau du locus **CMH II** sont associées à des altérations de la présentation antigénique et à une dérégulation du système immunitaire. Des mutations significatives se produisent également dans les gènes *ITGAM*, entraînant une **stimulation de la production d'IFN-I** due à une exposition accrue aux auto-antigènes en raison d'une défaillance dans l'élimination des corps apoptotiques. De plus, des mutations dans le gène *ETS1* sont liées à une altération du développement des lymphocytes T et B. (60)

Voie	Gènes
Dégradation de l'ADN, apoptose et dégradation des débris cellulaires	<i>FCGR2B, ACP5, TREX1, DNASE1, DNASE1L3, ATG5</i>
TLR et voie de signalisation de type IFN-I	<i>TLR7, IRF5, IRF7/PHRF1, IRF8, IRAK1, IFIH1, TYK2, PRDM1, STAT4, TREX1, ACP5</i>
Voie de signalisation NF κ B	<i>IRAK1, TNFAIP3, TNIP1, UBE2L3, SLC15A4, PRKCB</i>
Traitement des complexes immunitaires et phagocytose	<i>C1Q, C1R/C1S, C2, C4A/B, FCGR2A/B, FCGR3A/B</i>
Fonctions des cellules B et signalisation	<i>FCGR2B, BLK, LYN, BANK1, PRDM1, ETS1, IKZF1, AFF1, RASGRP3, IL10, IL21, NCF2, PRKCB, HLA-DR2 & DR3, MSH5, IRF8</i>
Fonctions des cellules T et signalisation	<i>PTPN22, TNFSF4, CD44, ETS1, IL10, IL21, TYK2, STAT4, PRDM1, AFF1, IKZF1, HLA-DR2 & DR3</i>
Fonctions des monocytes et neutrophiles et signalisation	<i>ITGAM, ICAMs, FCGR2B, FCGR3A/B, IL10, IRF8</i>

Tableau III : Gènes candidats associés au développement du LES (60)

Certaines mutations se manifestent exclusivement lors du développement du lupus, tandis que d'autres gènes subissent des mutations similaires dans diverses maladies auto-immunes. Par exemple, *STAT4* est muté dans de nombreuses pathologies auto-immunes. C'est un facteur de transcription qui intervient dans la transmission des signaux IL et IFN-I. Son rôle dans la différenciation des LT CD4⁺ en LTh1 est

primordial dans le développement de maladies telles que le lupus. Le principal variant de ce gène, dans le cas du LES, se trouve dans le 3^e intron et est associée à un **risque accru de développer une forme sévère de la maladie** chez le jeune patient. (50)

Plusieurs études génétiques ont étudié l'expression des gènes chez les patients lupiques. Ils ont démontré une augmentation conséquente de l'expression des gènes régulés par les interférons, ce qui est nommé la « **signature interféron** ». Elle est typique des patients lupiques et est recherchée lors du diagnostic.

2. Facteurs hormonaux

Le lupus touche principalement les femmes (90% des patients). Les pics d'apparition se situent après la ménarche (apparition des premières règles) et avant la ménopause, tout en conservant une **rythmicité menstruelle**. Cela met donc en lumière le rôle potentiel des hormones sur la survenue de cette maladie. (61) De plus, des poussées de lupus surviennent pendant la **grossesse** ou lors de la prise de **contraceptifs hormonaux**, ce qui renforce cette hypothèse. (52) Cela peut s'expliquer par le cycle ovarien et notamment les œstrogènes, qui favorisent l'emballement du système immunitaire.

De nombreuses hormones exercent une influence sur la régulation du système immunitaire, telles que l'œstrogène, la testostérone, la prolactine, la progestérone et la Déhydroépiandrostérone (DHEA). En effet, ces hormones ont une action sur **différents types de cellules immunitaires**, tant de l'immunité innée que de l'immunité adaptative, comme par exemple (62) :

- LB : Apoptose inhibée, baisse de sélection négative
- LT : Augmentation de la sécrétion d'IFN- γ et d'IL-2, baisse d'activité des LT régulateurs
- Monocytes, macrophages, cellules dendritiques : Baisse de la capacité d'épuration
- Cellules NK : Baisse d'activité

Cet effet peut s'expliquer par la présence de **récepteurs** à ces hormones sur les cellules immunitaires. Entre autres, les œstrogènes sont des hormones « immunomodulatrices » et agissent en se fixant à des récepteurs présents sur différents types de cellules immunitaires, comme indiqué dans le **Tableau IV**.

	Récepteurs d'œstrogènes	Récepteurs androgène	Récepteurs de progestérone
Lymphocytes B	+	+	-
LTCD4+	-	-	-
LTCD8+	+	-	-
Monocytes	+	-	-
Neutrophiles	+	-	-
Cellules NK	+	-	-
Macrophages	-	+	-

Tableau IV : Présence ou non des récepteurs aux hormones sur différentes cellules du système immunitaire. (63)

Le récepteur des œstrogènes est présent sur la plupart de cellules immunitaires et possède donc une action de régulation immunitaire. Les androgènes ou la progestérone quant à eux possèdent peu de récepteurs sur les cellules immunitaires et régulent le système immunitaire via d'autres mécanismes.

Le lupus étant une pathologie auto-immune qui résulte d'une dérégulation du système immunitaire, une action de ces hormones est fortement probable dans son étiologie. (64) Cette hypothèse est renforcée par une étude récente démontrant un rôle des hormones dans la physiopathologie du lupus, en favorisant la **survie des LB auto-réactifs** (maturation, sélection et activation) et en **augmentant la sécrétion d'IFN- α** . (50) Toutefois, la communauté scientifique reste divisée actuellement sur la place des thérapies à base d'œstrogènes exogènes (traitement hormonal substitutif et contraception orale) dans l'étiologie du lupus, ce qui nécessite des recherches plus approfondies. Le rôle de la progestérone nécessite lui aussi des recherches plus poussées, car son influence sur la maladie et les mécanismes sous-jacents sont encore partiellement incompris à ce jour.

Il est important de noter que ce développement accru de la maladie, dû aux hormones, ne peut s'établir que chez un patient présentant des **prédispositions génétiques** à développer la maladie.

3. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux font référence à l'environnement physique, social et comportemental dans lequel les personnes vivent et évoluent. Ils peuvent potentiellement **augmenter le risque** de développer la maladie chez un individu ayant déjà des prédispositions, en augmentant le risque de **dommages génétiques**. Il existe aussi souvent des interactions gènes-environnement complexes, qui sous-tendent le développement de maladies. (65)

a. Tabagisme

Le tabagisme est impliqué dans la pathogenèse de plusieurs affections rhumatologiques. Le tabac est un élément **naturellement pro-inflammatoire**. En effet, des études indiquent que le tabagisme peut augmenter la production de cytokines pro-inflammatoires et induire une auto-immunité. (66) Un patient fumeur présente donc un risque accru de développer un lupus, avec une accentuation des atteintes neurologiques, cutanés ou des séreuses en cas de tabagisme actif. (50)

L'exposition aux composants toxiques de la fumée de cigarette peut induire un **stress oxydatif**, ce qui peut conduire à un **endommagement de l'ADN**. (67)

Ainsi, il est important, lors du diagnostic du LES, de déterminer si le patient est fumeur ou non, car cette condition est associée à un **risque accru de lésions des organes terminaux**. Le risque de décès augmente pour chaque augmentation de cinq paquets-années. Un antécédent de consommation de plus de 10 paquets-années double significativement le risque. L'arrêt du tabac peut représenter une stratégie importante pour réduire la morbidité liée aux lésions des organes terminaux dans le cadre du lupus. (68)

b. Stress

Le stress physique et le stress psychologique ont été suggérés comme impliqués dans le développement des maladies auto-immunes. En effet, de nombreuses études menées sur des animaux et des patients ont démontré l'effet du stress sur la **fonction immunitaire**. De plus, de nombreuses études rétrospectives ont révélé qu'une forte proportion (jusqu'à 80%) de patients ont signalé un stress émotionnel inhabituel avant l'apparition de la maladie. (69)

Cependant, l'opinion de la communauté scientifique reste divisée quant au rôle du stress. De nombreux autres articles démontrent que le stress est un **facteur aggravant ou déclencheur de crises**, mais qu'il ne peut pas déclencher la maladie. Des études sont en cours pour caractériser ce lien.

c. Rayonnements ultraviolets

Le caractère photosensible des lésions érythémateuses fait partie des critères de diagnostic de l'ACR (*American College of Rheumatology*) depuis 1982. (50) Un **rôle immunomodulateur significatif** a été démontré lors d'études précliniques, mais des données épidémiologiques solides restent manquantes à ce jour. L'exposition est difficile à évaluer de façon précise et reproductible, ce qui complique la réalisation de ces études. Une hétérogénéité est également présente au sein des patients lupiques, et la photosensibilité (prodrome du LES) est difficile à déterminer. (70)

L'exposition aux UV déclenche la production de ROS, des lésions de l'ADN et l'apoptose des kératinocytes. Cela peut entraîner la translocation d'auto-antigènes qui sont exposés à la reconnaissance immunitaire par les auto-anticorps. L'exposition aux UV modifie l'ADN et active également STING, ce

qui conduit à l'augmentation de la production d'IFN de type I et d'autres cytokines et chimiokines pro-inflammatoires qui favorisent le recrutement de leucocytes dans la peau, renforçant ainsi la progression de la maladie et la formation de lésions. En outre, en raison des connaissances limitées des changements induits dans les populations de cellules immunitaires à la suite d'une exposition aux UV chez les patients atteints de lupus et chez les souris prédisposées au lupus, des études supplémentaires seront nécessaires pour élucider les mécanismes spécifiques susceptibles d'être en jeu, **Figure 16**. (71)

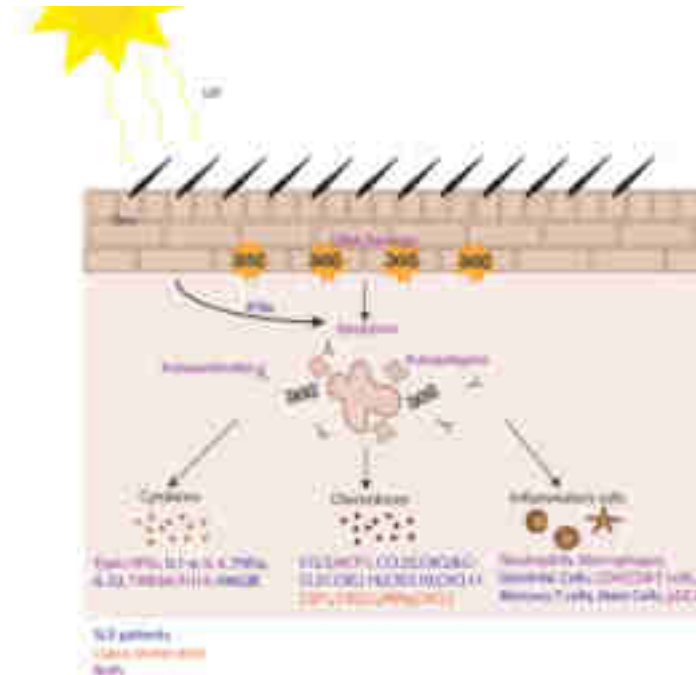


Figure 16 : Résumé des mécanismes de la photosensibilité. (71)

Dans le lupus, l'augmentation de l'IFN- κ favorise l'apoptose médiée par les UV, ce qui entraîne l'exposition d'auto-antigènes, la formation de complexes immuns, et la libération de nombreuses cytokines et chimiokines inflammatoires. L'infiltration de cellules inflammatoires suit et est perpétuée par l'inhibition des mécanismes de régulation négative. Les voies mises en évidence dans les systèmes humain et murin sont indiquées en violet. Les voies uniquement humaines sont indiquées en bleu, et les voies spécifiques aux souris sont indiquées en orange.

Les UV les plus à risque sont les **UVB** (dont la longueur d'onde est comprise entre 295 et 320 nm). (50) Compte tenu du risque de déclencher des crises lors de la photo exposition, l'utilisation de lampes à UV (qui peuvent émettre des UVB) est fortement déconseillée aux patients lupiques. Paradoxalement, des études ont démontré une corrélation entre la diminution du taux de vitamine D et l'apparition de maladies auto-immunes, dont le lupus. En effet, la vitamine D joue un rôle dans l'homéostasie lymphocytaire ainsi que dans l'immunité innée et adaptative (par son action sur la régulation des LB, des cellules dendritiques et l'expression des TLRs). Une **supplémentation en Vitamine D** est donc fortement recommandée chez les patients lupiques. (50)

d. Agents infectieux

Le lien de causalité entre les infections virales et l'auto-immunité est étudié depuis longtemps, et il a été prouvé que **certains virus possèdent un rôle dans l'induction ou l'exacerbation du lupus** chez des patients génétiquement prédisposés. Cette relation est variable selon les virus. Le virus d'Epstein-Barr (EBV), le parvovirus B19 (B19V) et les rétrovirus endogènes humains (HERV) sont impliqués dans la pathogenèse du LES, tandis que d'autres virus tels que le cytomégalovirus (CMV) jouent probablement un rôle moins important. Toutefois, les mécanismes des interactions entre le virus et l'hôte, ainsi que l'impact des virus sur l'évolution de la maladie, doivent encore être élucidés. Le **virus EBV**, présent chez plus de 90% des adultes, est celui pour lequel il existe le plus de recherches concernant son action sur la genèse des maladies auto-immunes. D'autres virus, tels que celui de la rougeole, serait évoqués comme ayant un impact potentiel sur la physiopathologie du lupus, mais de façon beaucoup plus rare. (72)

Au cours du lupus, les **infections bactériennes** jouent également un rôle significatif dans la morbidité et la mortalité, et contribuent à l'aggravation de la maladie. Les patients atteints de LES ont, en effet, un taux d'infection plus élevé que celui de la population générale, avec l'estimation qu'au moins 50% d'entre eux souffriront d'un épisode infectieux grave au cours de la maladie. Ainsi, l'exclusion méticuleuse d'un cas d'infection est primordiale chez les patients, car les infections peuvent imiter une exacerbation de la maladie. Les immunosuppresseurs utilisés pour traiter les formes sévères peuvent également conduire à une aggravation de l'infection. (73)

Au-delà de leur impact pathogène direct, ils peuvent susciter et entretenir une réponse auto-immune par le biais d'une **réaction croisée** avec des antigènes bactériens ou en raison des dommages tissulaires qui génèrent des auto-antigènes.

e. Médicaments

Le lupus médicamenteux, ou lupus induit, représente 6 à 12% de l'ensemble des cas de lupus. (74) Les médicaments les plus souvent associés au lupus médicamenteux sont les suivants :

- **L'hydralazine** (utilisée pour traiter l'hypertension artérielle)
- **La procainamide** (utilisée pour traiter les irrégularités du rythme cardiaque)
- **L'isoniazide** (utilisée pour traiter la tuberculose)

Pour les personnes traitées pendant un à deux ans aux doses normales, environ 5% des patients prenant de l'hydralazine et 20% des patients prenant de la procainamide développeront un lupus médicamenteux. (75) Plus de 120 médicaments ont une incidence sur le développement d'un lupus médicamenteux. Ils appartiennent à 10 classes thérapeutiques : antiarythmiques, antihypertenseurs, antipsychotiques, antibiotiques, anticonvulsivants, antithyroïdiens, anti-inflammatoires, diurétiques, statines, biothérapies

et divers. Cependant, pour la majorité d'entre eux, le risque reste inférieur à 1% et est généralement de moins de 0,1%.

L'arrêt du médicament, dans le cas du lupus induit, aboutit à la disparition des symptômes dans la plupart des cas. (52)

f. Autres

Les agents capables d'influencer le système immunitaire peuvent être d'origine synthétique ou naturelle, et sont communément appelés « **substances immunotoxiques** ». Diverses substances biologiques, physiques et chimiques ont la capacité de perturber l'équilibre du système immunitaire.

Dans le cas du lupus, une implication potentielle de la **silice** émerge dans le cadre d'une exposition prolongée, notamment chez les travailleurs exerçant des métiers exposés à des doses élevées, tels que la construction, l'extraction minière, la céramique, et la maçonnerie. Plusieurs études établissent une corrélation entre l'exposition à la silice et le déclenchement de dysfonctionnements immunitaires ou de maladies auto-immunes. (76)

IV. Diagnostic

Le diagnostic du lupus, selon des **critères cliniques et immunologiques**, est primordial dans la prise en charge de la maladie. Il permet de distinguer les patients lupiques des patients atteints d'autres maladies inflammatoires systémiques (majoritairement la polyarthrite rhumatoïde).

Cette classification se fait selon la référence de *l'American College of Rheumatology*. La présence d'au moins **4 des 11 critères de classification proposés par l'ACR**, *Tableau V*, permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%. Ces 4 critères peuvent apparaître à différents moments de la vie de l'individu. (77)

1) Rash malaire	Éruption dans le visage en « aile de papillon »
2) Éruption de lupus discoïde	Éruption en plaques rouges et en relief
3) Photosensibilité	Éruption cutanée à la suite d'exposition solaire
4) Ulcérations orales ou nasopharyngées	
5) Atteinte des articulations	Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
6) Atteinte des séreuses	Pleurésie ou péricardite : inflammation des parois cardiaques et thoraciques, accompagnées de douleurs
7) Atteinte rénale	Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie
8) Atteinte neurologique	Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique (ex : urémie, acidocétose, désordre électrolytique))
9) Atteinte hématologique	Anémie hémolytique ou Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises ou Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises ou Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes
10) Atteintes immunologiques	Anticorps anti-ADN natifs ou Anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipidiques (anti- β 2GP1 ou anti-cardiolipine) : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti- cardiolipine en IgG ou IgM
11) Facteurs antinucléaires	Titre anormal de facteurs antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices)

Tableau V : Critères de diagnostic du lupus érythémateux systémique, critères proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997. (77)

La présence d'au moins 4 des 11 critères de classification proposés par l'ACR, permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%.

Une autre classification existante est la classification **SLICC** (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) établie en 2012. Elle sépare les critères cliniques et immunologiques et nécessite la présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 clinique et 1 immunologique, ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des auto-anticorps antinucléaires. Cette classification possède une spécificité de 92%. (78) Elle est davantage utilisée pour le **suivi et l'évolution** de la maladie plutôt que pour le diagnostic.

Cependant, ces classifications restent des outils utilisés lors d'études cliniques ou constituent des guides pour les praticiens, mais ne sont pas des critères de diagnostic à proprement parler. En effet, le diagnostic

du lupus est très complexe et repose largement sur un **jugement clinique et l'expérience du médecin**. Ces critères de classification doivent être améliorés en incluant par exemple les variables génétiques liées aux ethnies, comme démontré précédemment.

Ainsi, une autre classification a été établie en 2019 conjointement par l'*American College of Rheumatology (ACR)* et l'*European League Against Rheumatism (EULAR)*, **Tableau VI**. Cette classification prend davantage en compte les **critères immunologiques**. Elle fonctionne sur un système de points. Si le patient présente un résultat supérieur ou égal à 10, le diagnostic du LES est établi. Cette classification est cependant peu utilisée en pratique. (79)

Critères		Points
Domaine clinique		
Constitutionnel	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre (>38°C) 	2
Hématologique	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie (< 4000/mcL) 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie (numération plaquettaire < 100 000/mcL) 	4
	<ul style="list-style-type: none"> • Hémolyse auto-immune (a) 	4
Neuropsychiatrique	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • Psychose 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsions (généralisées ou partielles/focales) 	5
Signe cutanéomuqueux	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecie non cicatricielle (b) 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcères buccaux (b) 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus érythémateux subaigu cutané ou lupus érythémateux discoïde 	4
	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus érythémateux cutané aigu 	6
Séreux	<ul style="list-style-type: none"> • Épanchement pleural ou épanchement péricardique 	5
	<ul style="list-style-type: none"> • Péricardite aiguë 	6
Musculosquelettique	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte articulaire (c) 	6
Rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie (> 0,5 g/24 heures) 	4
	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrite rénale à biopsie rénale de classe II ou V 	8
	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrite lupique de biopsie rénale de classe III ou IV 	10
Domaine immunologique		
Anticorps anti-phospholipidiques	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anticardiolipine <i>ou</i> • Anticorps anti-glycoprotéine 1 anti-β2 <i>ou</i> • Anticoagulant lupique 	2
Protéines du complément	<ul style="list-style-type: none"> • C3 bas ou C4 bas 	3
	<ul style="list-style-type: none"> • C3 bas et C4 bas 	4
Anticorps spécifiques du lupus	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anti-dsDNA <i>ou</i> • Anticorps anti-Sm 	6

Tableau VI : Critères EULAR/ACR pour la classification du lupus érythémateux disséminé (79)

Les patients ne sont éligibles à ces critères que s'ils ont un AAN positif $\geq 1:80$ lors d'un test sur cellule Hep-2 ou un test équivalent. Il n'est pas nécessaire que les critères apparaissent simultanément. Seul le score du critère le plus pondéré dans un seul domaine doit être utilisé. Le lupus érythémateux disséminé doit être l'explication la plus probable pour chaque critère.

Un nombre de points de 2 à 10 est attribué à chaque critère. Si le score du patient est de 10 ou plus, et si au moins un critère clinique est rempli, la maladie est classée comme lupus érythémateux systémique.

(a) Preuve d'hémolyse auto-immune (telle que la présence d'une réticulocytose, d'une haptoglobine basse, d'une bilirubine indirecte élevée, d'une lactate déshydrogénase élevée) et un test positif à l'antiglobuline directe (test de Coombs direct).

(b) Ce critère peut être noté lors de l'examen clinique ou de l'examen d'une photo.

(c) L'atteinte articulaire est définie comme une synovite impliquant ≥ 2 articulations, et est caractérisée par un gonflement ou un épanchement ou une douleur dans ≥ 2 articulations et au moins 30 minutes de raideur matinale.

AAN = anticorps antinucléaires ; anti-dsDNA = anti ADN-double-brin (ds)

La recherche des auto-anticorps est essentielle dans le diagnostic du lupus. Elle est réalisée par **immunofluorescence indirecte (IFI)**. Les auto-anticorps solubles recherchés, spécifiques du lupus, sont les **anti-Sm** (anti-Smith). Les **anti-Ro/SSA** sont également souvent recherchés, mais non spécifiques. La production **d'anticorps anti-phospholipides** est synonyme de complications vasculaires thrombotiques. Si ces recherches d'auto-anticorps sont positives, la présence d'auto-anticorps anti-ADN double brin (**anti-dsDNA**) est recherchée par IFI ou ELISA. Tous les patients lupiques sont **AAN-positifs** (auto-anticorps antinucléaires), l'absence de détection rend donc le diagnostic de lupus peu probable. En revanche, leur présence est peu spécifique, car également décelable dans de nombreuses circonstances.

En parallèle de ces recherches immunologiques et cliniques, une **NFS (numération formule sanguine)** est réalisée qui peut montrer une anémie hémolytique, une lymphopénie, une neutropénie ou une thrombopénie dans le cas du lupus. (80)

Enfin, la mise en évidence d'une **hypocomplémentémie** en élément du complément C3 et C4 peut traduire une consommation de ces éléments, ce qui est retrouvé dans le lupus.

Comme démontré dans la partie I, de nombreux gènes sont mutés dans les interféronopathies de type I, notamment dans la production des interférons. Il est donc également possible de réaliser des **séquençages génétiques** pour chercher des mutations retrouvées chez les patients lupiques, en complément d'un diagnostic clinique (comme une signature interféron très retrouvé dans le lupus).

V. Le rôle des interférons dans l'immunopathologie

Lorsqu'une cellule entre en apoptose, elle devient en finalité des **corps apoptotiques** qui expriment des signaux phagocytaires à leur surface. Ces signaux incitent les cellules environnantes à phagocyter les fragments restants de la cellule. Ce processus de clairance des cellules mortes est dénommé **efferocytose**. Un défaut de ce mécanisme d'élimination peut induire des dysfonctions immunologiques et **l'apparition d'une auto-immunité**. (81)

En effet, ces corps apoptotiques non éliminés peuvent se transformer en corps nécrotiques et agir comme des **auto-antigènes** participant à la formation des complexes immuns, qui résultent de l'association entre un **anticorps et un antigène**. Dans le cadre d'une réponse immunitaire normale, ces complexes immuns

se forment de **façon transitoire** et sont éliminés sans induire de réaction immunitaire prolongée. En revanche, chez les patients atteints de lupus, on observe une persistance. Ils peuvent ainsi se déposer au niveau des tissus où ils activent le système immunitaire inné par l'intermédiaire du **complément**, ce qui déclenche une réaction immunitaire et inflammatoire (avec notamment la production d'**IFN-I**) à **l'origine des lésions**. (48) Ils contribuent à **l'activation du système interféron** grâce à leur capacité à transporter et à délivrer, par internalisation médiée par le Fc γ R, des acides nucléiques inaccessibles en temps normal aux capteurs intracellulaires tels que les TLR endosomaux et le cGAS cytosolique. (82) Ils activent également les cellules dendritiques. En effet, celles-ci comportent à leur surface des récepteurs CMH II, TLR7 et TLR9 qui reconnaissent l'ADN et l'ARN du patient, présentés sous forme de complexes immuns ou simplement de débris n'ayant pas été phagocytés. (83) Via l'activation des TLR7 et TLR9 et des voies de signalisation interne étudiés dans la partie 1, l'activation de ces cellules conduit à un **relargage cytokinique** très important, notamment d'**interférons de type 1**. Ces interférons produits **amplifient l'activation des pDC** grâce à une boucle de rétroaction positive, ce qui participe à la production d'une quantité exponentielle d'IFN. Cette production importante et continue d'interférons et les gènes qu'ils activent représentent la **signature interféron** retrouvée dans le lupus. (83)

Les pDC activées présentent aux LT et LB des auto-antigènes afin de les activer. Les sujets lupiques présentent des défaillances dans les mécanismes d'élimination des LT et LB auto-réactifs, cela explique ainsi leur **auto-réactivité** et la **production d'auto-anticorps**. (84)

En parallèle de l'IFN-I, il est vraisemblable que les interférons de type II et III jouent un rôle dans la physiopathologie, mais leur rôle n'est pas entièrement élucidé. Il est possible que **l'IFN- γ** contribue également à la pathogenèse du LES, en ayant toutefois très probablement une chronologie différente de celle des IFN-I. Pour les **IFN-III**, des données montrent que leur régulation est perturbée dans le lupus. Plus précisément, des concentrations sériques plus élevées d'IFN- λ sont corrélées à des niveaux sanguins plus élevés d'**auto-anticorps anti-DNAdb**, et des quantités plus faibles de protéines du complément C3 et C4. L'IFN- λ favorise le **développement des cellules myéloïdes** et l'activation des cellules T après une stimulation de TLR7 in vivo. Les LB humaines peuvent répondre directement à cette cytokine en **augmentant la production d'anticorps** après stimulation via le TLR7 et la différenciation en plasmocytes. (38)

Ainsi, les interférons, et notamment l'IFN- α , jouent un rôle central dans la physiopathologie du lupus. Ceci est résumé dans la **Figure 17**.

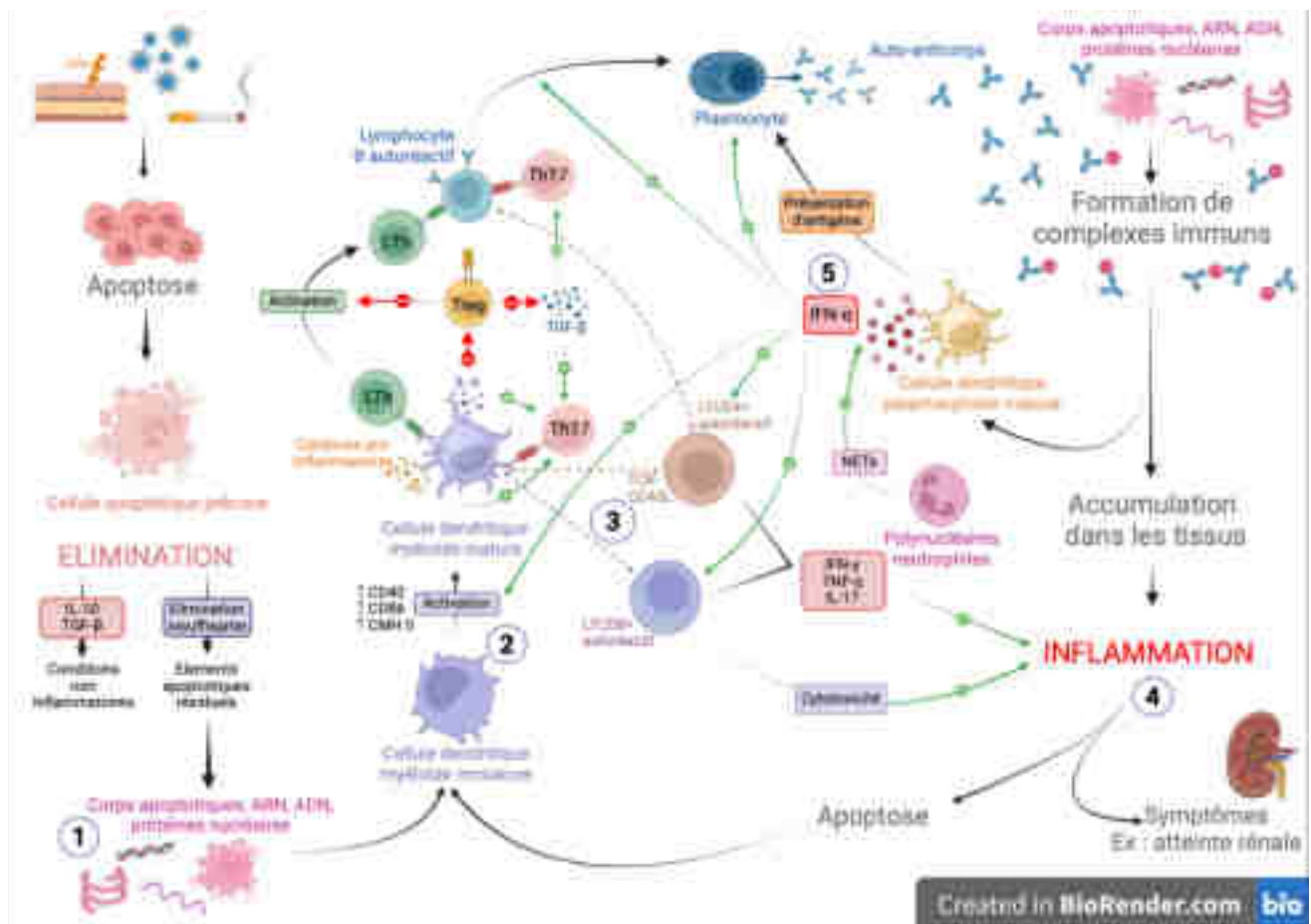


Figure 17 : Physiopathologie du lupus

- 1) L'excès de production et/ou un défaut de clairance induit par une anomalie apoptotique conduit à l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires).
 - 2) Les auto-Ag sont captés par les cellules dendritiques, qui activent par la suite les LT auto-réactifs. Par cette voie, les LB sont activées et produisent des Auto-Anticorps.
 - 3) Les cellules dendritiques activent les LTCD4+/LTCD8+ auto-réactifs et les LB via la costimulation.
 - 4) Le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire
 - 5) L'IFN est la cytokine qui régit la réaction auto-immune. Elle est produite par les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles exposés à différents matériels nucléaires seuls ou sous la forme de complexes immuns.
- Adapté de Fransen, J.H et al. 2010 et A. Mathian et al. 2014 avec BioRender

VI. Le rôle des interférons dans l'apparition des signes cliniques

Les patients lupiques alternent entre des **phases de poussées** (symptomatiques) et des **phases de rémission** (asymptomatiques, quiescence). Les symptômes des patients lupiques sont très polymorphes (**Figure 18**). Cependant, des **signes « généraux »** sont plus fréquents et apparaissent dans 30 à 50% des cas au cours des poussées. Ils sont non spécifiques d'organes, et sont de type fièvre non infectieuse (qui peut être élevée), amaigrissement, ou encore asthénie (symptôme très fréquent). (86)

Les premiers symptômes qui conduisent les patients à consulter un médecin sont principalement des **douleurs et des inflammations articulaires** (arthrites) dans 60% des cas. Les éruptions cutanées

représentent quant à elles environ 20% des premières consultations. L'apparition de fièvre ou de fatigue peut également représenter un motif de consultation. Il est primordial de poser un **diagnostic rapide**, afin de pouvoir traiter la maladie de manière optimale. (87)

On distingue deux types de tableaux cliniques : des **formes bénignes cutanées** ou cutané-articulaires et des **formes sévères** avec atteintes viscérales (rénales, cardiaques, neurologiques...). Chaque patient expérimente des manifestations variées ce qui complexifie le diagnostic et la prise en charge. Le début de la maladie est souvent mono-symptomatique.

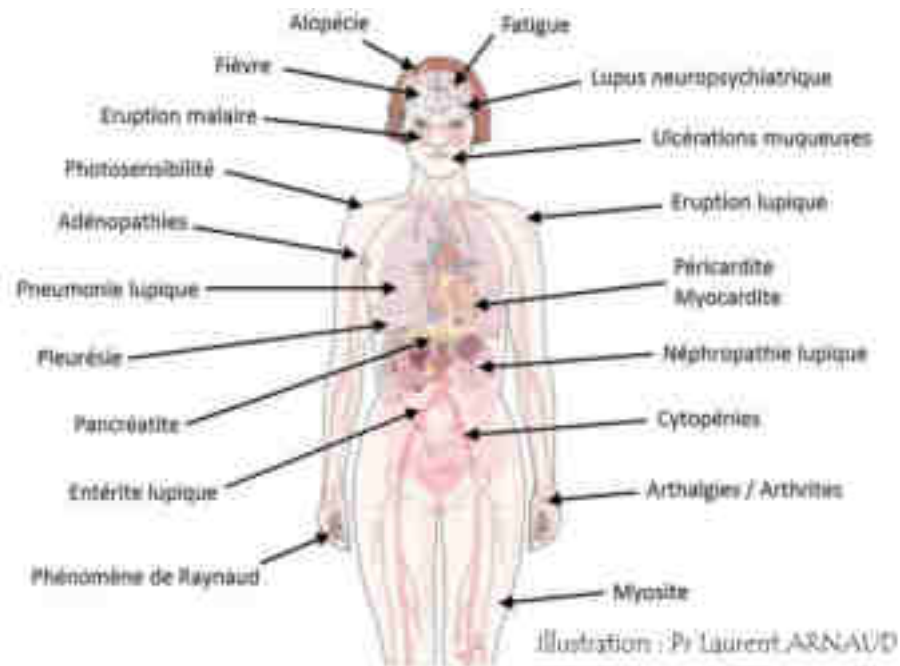


Figure 18 : Illustration de la symptomatologie de lupus (86)

Un certain nombre de signes et de symptômes, qui sont décrits ci-dessous, sont documentés comme étant liés à la **production d'IFN**. (40)

1. Manifestations articulaires

Les affections articulaires sont fréquentes dans le contexte de la maladie lupique ; elles sont retrouvées dans 80% des cas. Elles sont le plus souvent **inaugurales** de la pathologie, mais peuvent également apparaître au cours de son évolution. Ces troubles se caractérisent par des douleurs ou des inflammations articulaires multiples, souvent non destructrices et parfois migratoires. Les articulations les plus touchées sont généralement celles du **poignet** (articulations interphalangiennes proximales et métacarpo-phalangiennes) et des **genoux**. (77)

L'ostéoporose et l'ostéopénie sont également courantes chez plus de 20% des personnes atteintes de lupus. Ce risque accru, par rapport à la population générale, s'explique par l'activité de la maladie, la carence en vitamine D due à l'évitement de l'exposition solaire, et l'apparition précoce de la ménopause, souvent favorisée par l'utilisation à long terme de corticoïdes et d'autres traitements cytotoxiques. (88)

Les tissus synoviaux des patients atteints de lupus avec arthrite inflammatoire montrent une expression accrue des gènes induits par les interférons **IFN-β1** et **IFN-α2**. La source de l'IFN dans la synoviale n'est pas définie, mais une hypothèse est que la production d'IFN-β par les **fibroblastes**, qui sont très représentés dans ce tissu, est en cause. Le blocage du récepteur des IFN-I a démontré, lors d'essais cliniques, une amélioration significative de la symptomatologie articulaire chez les patients lupiques (56,7% dans le groupe traité avec l'anifrolumab 300mg contre 42,4% dans le groupe placebo). (40)

2. Manifestations cutanées

Dans 25% des cas, les manifestations cutanées marquent le début de la maladie. Elles peuvent survenir plusieurs années avant les atteintes systémiques et se localisent généralement dans les **zones exposées au soleil**, telles que le visage, le décolleté et les avant-bras. L'aspect le plus typique est un érythème du visage d'aspect maculeux ou maculopapuleux, à distribution malaire sur les joues et le nez, en ménageant les plis nasolabiaux : le « **vespertilio** » ou érythème malaire, **Figure 19**. Des lésions discoïdes, plus inflammatoires, sont favorisées par l'exposition au soleil. Un livedo, de l'urticaire, un purpura vasculaire ou une alopécie peuvent également être observés. Certains patients peuvent développer des ulcères buccaux et/ou nasaux. (77)



Figure 19 : Érythème du visage typique des patients lupiques (89)

*Cet érythème du visage possède un aspect maculeux ou maculopapuleux, à distribution malaire sur les joues et le nez, en ménageant les plis nasolabiaux : il peut s'appeler le « **vespertilio** » ou également l'érythème malaire.*

Les données suggèrent que l'**IFN-λ** pourrait contribuer, au moins en partie, au développement des maladies cutanées liées au LES en favorisant une augmentation de la production de chimiokines pro-inflammatoires par les kératinocytes. Il est également mentionné que les interférons de type I et de type III pourraient agir de manière synergique pour promouvoir l'inflammation cutanée. (90)

Dans le cas du lupus, la signature interféron est corrélée à l'activité cutanée de la maladie, avec des gènes régulés par l'IFN, exprimés dans l'épiderme et le derme des lésions cutanées. Une surexpression de l'IFN- λ et de l'IFN- κ a été observée chez les patients atteints de LES cutané, suggérant que l'IFN de type I pourrait augmenter l'**apoptose des kératinocytes** induite par les UVB. Des essais récents de phase I-II visant à bloquer la signalisation de l'IFN dans le LES ont démontrés des améliorations des manifestations cutanées. (40) Il est noté que la surexpression chronique de l'IFN conduit à des **conséquences** telles que la rupture de la barrière épithéliale, l'infiltration de cellules inflammatoires, la production de cytokines, la libération d'auto-antigènes et la production d'auto-anticorps, qui contribuent toutes aux lésions cutanées. (2) Les IFN-I sont exprimés dans les lésions inflammatoires de l'alopecie, ce qui peut expliquer la perte de cheveux occasionnelle chez les patients atteints de lupus. (91)

Ainsi, la signalisation des IFNs semble jouer un **rôle clé** dans les atteintes cutanées du LES, bien que l'interaction exacte entre les différents types d'IFNs, les kératinocytes et les pDC nécessite une exploration approfondie.

3. Manifestations pulmonaires

De nombreux patients lupiques (50 à 70%) présentent des complications pulmonaires allant de l'épanchement pleural subclinique à l'hémorragie alvéolaire mettant en **jeu le pronostic vital**. Le mécanisme précis de l'atteinte pulmonaire dans le LES n'est **pas encore connu**. Cependant, plusieurs caractéristiques associées au lupus, telles que des taux élevés d'IFN-I, des complexes immuns circulants et la présence de neutrophiles, semblent jouer un rôle essentiel dans l'inflammation pulmonaire, et en finalité dans la fibrose et les lésions tissulaires. (92)

4. Manifestations cardiovasculaires

Les patients atteints de lupus ont en général une **morbidity et une mortalité cardiovasculaire accrues**. Ils présentent souvent une athérosclérose précoce et accélérée, ainsi que des pathologies valvulaires. (77) La surexpression de l'IFN- α provoque un déséquilibre de la réparation vasculaire normale et pourrait être impliquée dans le **déclenchement de cette athérosclérose**. (2)

La **péricardite** est la manifestation cardiaque la plus fréquente (25%), mais elle est le plus souvent bénigne et caractérisée par sa forte cortico-sensibilité. D'autres atteintes peuvent être observées, telles que la myocardite (rare, mais grave) et l'endocardite de Libman-Sacks, associée à la présence d'anticorps antiphospholipides. (77)

Le **phénomène de Raynaud** survient chez environ 15% des patients atteints de LES. Bien que la plupart des vaisseaux puissent être touchés, l'atteinte des petits vaisseaux est la plus fréquente, se manifestant

souvent par **des lésions cutanées**: purpura, pétéchies, panniculite, hémorragies et ulcérations superficielles. L'IFN- α et l'IFN- β sont des agents causaux du syndrome de Raynaud en raison de leurs propriétés **vasoconstrictrices et pro-coagulantes**. (91)

Les IFN de type I peuvent influencer la fonction cardiaque par l'intermédiaire de la **fonction des cellules progénitrices**, en régulant à la baisse les facteurs pro-angiogéniques. L'activation des IFN de type I est également impliquée dans la **calcification** de l'artère coronaire et l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-media de la carotide chez les patients atteints de LES. (2)

5. Manifestations rénales

L'atteinte rénale est présente dans **40 à 70% des cas** de lupus et représente une cause importante **d'hospitalisations** et de **morbidité**. (91) L'atteinte rénale survient fréquemment, bien que non systématiquement, au cours des premières années de la maladie. Les manifestations cliniques initiales de cette atteinte rénale sont souvent discrètes, et la détection se fait généralement par une **surveillance régulière** de la protéinurie à chaque consultation.

Dans de rares cas, des symptômes tels qu'une asthénie importante, des œdèmes aux membres inférieurs ou une hypertension artérielle peuvent conduire à des **investigations** au moyen de bandelettes urinaires et d'analyses biologiques. L'atteinte rénale représente un facteur déterminant du pronostic et doit être recherchée de **manière précoce et régulière**. La présentation clinique de la néphrite lupique varie considérablement, allant de l'hématurie et/ou de la protéinurie asymptomatiques au syndrome néphrotique et à la glomérulonéphrite à évolution rapide avec perte de la fonction rénale. (77)

L'origine de cette atteinte est le **dépôt des complexes immuns** au niveau rénal, entraînant une inflammation intraglomérulaire, un recrutement de leucocytes et l'activation de la prolifération des cellules rénales. Les biopsies rénales de patients lupiques montrent une expression accrue des gènes inductibles par l'IFN. Dans le tissu rénal, l'IFN- β augmente la **perméabilité** tandis que la synergie de l'IFN- α et de l'IFN- β **supprime la différenciation** des cellules progénitrices rénales en podocytes matures, ce qui entraîne une perte de podocytes, une protéinurie et une altération de la réparation glomérulaire. Dans l'ensemble, ces observations suggèrent que **l'IFN joue un rôle important** à la fois dans le processus inflammatoire et dans le développement des lésions dans la néphrite lupique. (40)

L'atteinte rénale peut conduire à une insuffisance rénale à long terme et la valeur pronostic est alors majeure.

6. Manifestations neurologiques

Les principales manifestations neurologiques comprennent les **céphalées, les convulsions, les dysfonctionnements cognitifs, les psychoses et les dépressions, et les neuropathies périphériques**. Elles peuvent être liées à la maladie, mais aussi aux traitements, notamment aux glucocorticoïdes. Les atteintes neurologiques du lupus sont une **cause importante de morbidité et de mortalité** et demeurent l'une des manifestations de la maladie les **moins bien comprises** et, par conséquent, les plus difficiles à diagnostiquer. (77)

Des **taux accrus d'IFN de type I** ont été démontrés dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de lupus avec des manifestations neuropsychiatriques, et également dans le système nerveux central (SNC) post mortem. Les auto-anticorps produits localement dans le liquide céphalo-rachidien des patients lupiques peuvent former des **complexes immuns** et stimuler la **production d'IFN- α** , ce qui induit une microglie plus réactive et destructrice du matériel neuronal et synaptique (démonstré chez des souris prédisposées au lupus). (40) La **rupture de l'intégrité de la BHE** joue un rôle important dans le développement de ces symptômes, par la diffusion de cytokines telles que l'IFN-I dans le liquide céphalo-rachidien.

Il est donc possible que les complexes immuns, ainsi que les IFN-I, jouent un rôle important dans les **manifestations neuropsychiatriques**.

7. Manifestations hématologiques

Les atteintes hématologiques sont **fréquentes**, et les **trois lignées sanguines** peuvent être touchées. **L'anémie**, liée à l'inflammation chronique, est la plus fréquente. La **leucopénie** touche environ 50% des patients. Il s'agit le plus souvent d'une lymphopénie ou, plus rarement, d'une neutropénie. La **thrombocytopénie** est fréquente, mais rarement sévère (> 50 G/L). (77)

L'IFN a également un **effet suppresseur sur la moelle osseuse**, ce qui entraîne ces cytopénies. C'est pour cela qu'un score élevé de signature IFN a été associé aux critères hématologiques de *l'American College of Rheumatology*. (40)

VII. Pronostic

L'évolution de la maladie est habituellement chronique, récurrente et imprévisible. Les rémissions peuvent durer plusieurs années. Si la phase initiale aiguë est contrôlée, même si elle est très sévère, le pronostic à long terme est habituellement favorable. La survie à 10 ans dans la plupart des pays

développés est **supérieure à 95%**. **L'amélioration du pronostic** est due en partie à un diagnostic plus précoce et à des traitements plus efficaces. (93)

Les interférons étant au cœur de la physiopathologie et de la symptomatologie chez les patients lupiques, ils constituent une **cible thérapeutique** majeure dans le traitement du lupus.

Le lupus est une **pathologie multi-symptomatique**, activant plusieurs cellules du système immunitaire, tant de l'immunité innée qu'adaptative. Les symptômes touchent tous les systèmes avec une gravité variable. Le diagnostic repose sur différentes analyses et une comparaison à des classifications de référence. Tout cela est résumé dans la **Figure 20**.

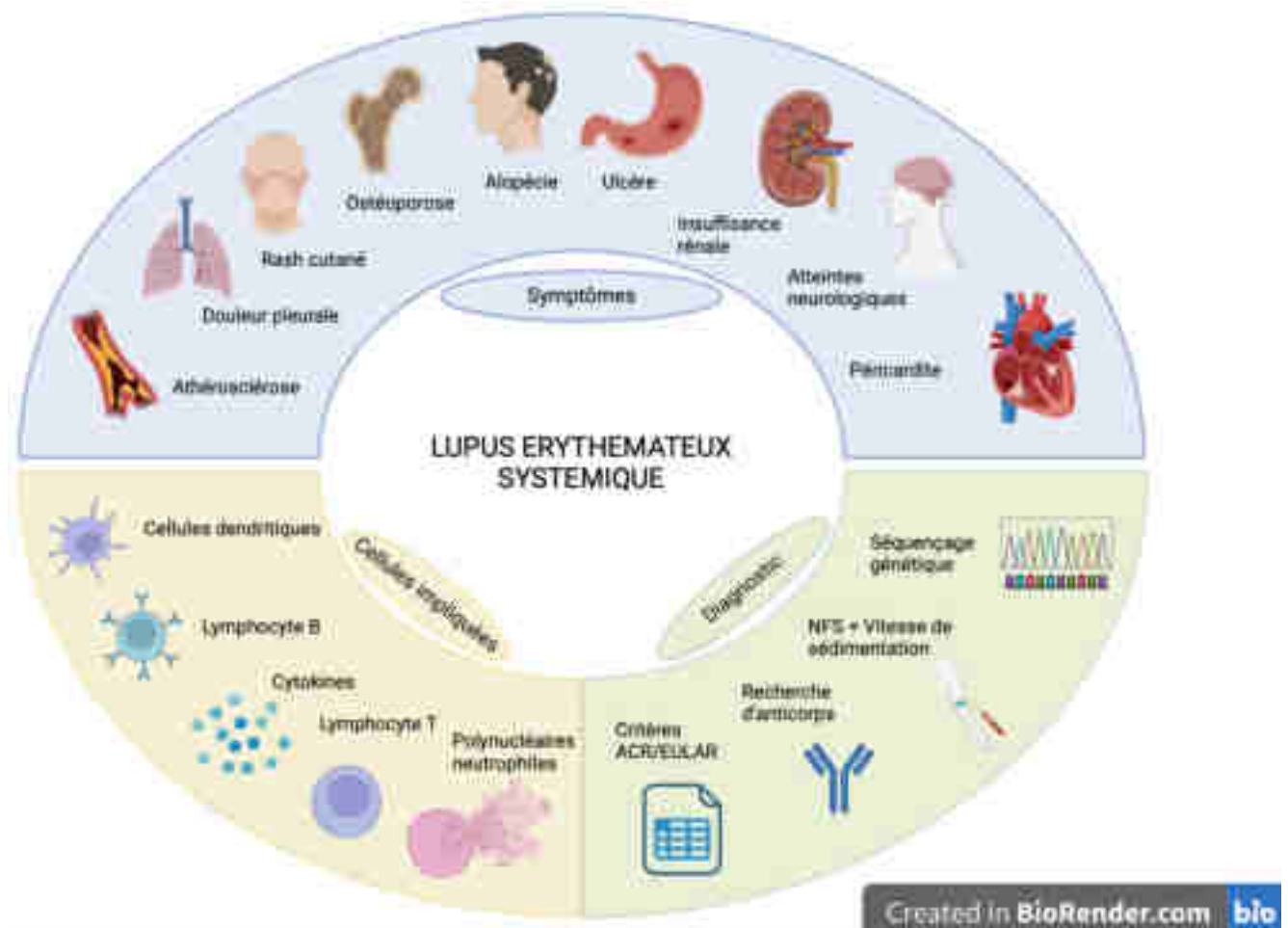


Figure 20 : Résumé de la symptomatologie du lupus, des cellules impliqués et des méthodes de diagnostic requises.

Adapté de Yoshiya Tanaka et al., Interferons and systemic lupus erythematosus: Pathogenesis, clinical features, and treatments in interferon-driven disease, Modern Rheumatology, 2023 avec BioRender

PARTIE 3 : LES ANTI-INTERFÉRONS DANS LE TRAITEMENT DU LUPUS

A l'heure actuelle, il n'existe **pas de traitement** permettant une **guérison définitive** pour les patients atteints de lupus. Les traitements ont ainsi principalement pour objectifs de :

- **Limiter les poussées** et les **complications**, non seulement causées par la maladie, mais pouvant également être les effets secondaires de certains traitements.
- **Prévenir les rechutes**, ce qui permet d'obtenir des rémissions qui peuvent parfois être très longues.
- **Limiter l'impact** de la maladie sur la vie du patient en essayant au maximum de préserver sa qualité de vie et l'insertion professionnelle/vie scolaire. (94)

Ces traitements sont mis en place par **l'équipe pluridisciplinaire** qui a établi le diagnostic. Cette équipe est coordonnée par le **médecin traitant** et est composée de différents spécialistes exerçant pour la majorité en milieu hospitalier. Le lupus étant une maladie chronique, ces traitements sont **prolongés** et peuvent être combinés et adaptés tout au long de la maladie en fonction de son évolution.

En parallèle de ce pôle médical, d'autres professionnels peuvent jouer un rôle dans ce traitement, tels que des diététiciens, des psychologues ou des assistants sociaux, afin de **minimiser l'impact de la maladie** sur la vie quotidienne. (94)

I. Traitements actuels

1. Médicamenteux

a. Traitement de fond

Le traitement de fond du lupus est **l'hydroxychloroquine** (Plaquenil®). Cet antipaludéen est administré par voie orale à **toutes les personnes atteintes de lupus**, que leur maladie soit légère ou sévère (93). En effet, ce traitement immunomodulateur, antithrombotique et hypolipémiant permet de réduire le nombre de poussées, mais aussi leur sévérité (95), diminuant ainsi le risque de décès. (93)

Elle induit une augmentation du pH intracytoplasmique, ce qui a pour conséquence d'empêcher l'acidification et la maturation des endosomes. Les récepteurs endosomaux, comme les **TLR7 et 9**, voient donc leurs capacités de reconnaissance des ligands **diminuées**, ce qui entraîne une diminution de la production d'IFN- α . (96) Ces mécanismes lui confèrent son effet **immunomodulateur**.

Ses effets antirhumatismaux pourraient, quant à eux, provenir de l'interférence de cette molécule avec le processus de « traitement de l'antigène » dans les macrophages et d'autres cellules présentatrices d'antigènes. En effet, les compartiments cytoplasmiques acides sont essentiels à la dégradation des protéines antigéniques et à l'assemblage des peptides avec les chaînes alpha et bêta du CMH de classe II. Par conséquent, les antipaludiques entravent la formation des complexes peptide-protéine du CMH nécessaires à la stimulation des cellules T CD4+, ce qui entraînerait une **réduction de la réponse immunitaire dirigée contre les peptides auto-antigéniques**. (84,97) L'hydroxychloroquine a également une action sur l'agrégation plaquettaire. En la diminuant, elle améliore le profil de risque vasculaire dans le lupus. (98)

L'administration se fait par voie orale à raison de 200 à 600 mg/j. En pédiatrie, une dose de 6,5 mg/kg/j de sulfate d'hydroxychloroquine, en fonction du poids corporel idéal, ne doit pas être dépassée. (99)

Cependant, même si ce traitement est universellement prescrit pour toutes les formes de lupus, il présente des risques chez certains patients. Ainsi, les patients présentant un **déficit en G6PD** (glucose-6-phosphate déshydrogénase, enzyme protégeant les globules rouges des substances toxiques) doivent être surveillés davantage, car la prise concomitante d'hydroxychloroquine en présence de ce déficit peut entraîner une hémolyse. Il ne s'agit toutefois pas d'une contre-indication. (100)

Les personnes sous hydroxychloroquine doivent également impérativement être suivies par un **ophtalmologue**, ce médicament augmentant les risques de lésions du fond d'œil lorsqu'il est pris à long terme (comme dans le cas des patients lupiques). (93)

b. Traitements des poussées

En plus du traitement de fond, des médicaments peuvent être administrés pour contrôler les **phases de poussées**. Dans ce cas, le choix du traitement est à adapter à chaque patient, en fonction des organes atteints par ces poussées et de la gravité de l'atteinte. Divers médicaments sont recommandés, et peuvent être utilisés en **association**. (94)

i. AINS

Les **AINS** (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) sont des traitements symptomatiques qui permettent de soulager les douleurs **articulaires** dans les **formes légères** de lupus érythémateux disséminé.

Leur utilisation est cependant déconseillée en cas d'atteinte rénale, neurologique ou vasculaire, en raison de leurs effets secondaires. Ils présentent également un effet anti-inflammatoire qui peut masquer une **infection sous-jacente**, exposant ainsi le patient à des complications infectieuses, dont le risque est

accentué lors de la prise concomitante d'hydroxychloroquine qui possède un effet immunomodulateur. Dans cette famille chimique, **l'ibuprofène est contre-indiqué** chez les patients lupiques, en raison du risque de développer des méningites aseptiques. (93)

ii. Traitements locaux

Pour les symptômes cutanés légers, des crèmes à base de corticoïdes, peuvent être utilisées pour soulager le patient. (93)

Dans le cas du lupus discoïde, le traitement repose principalement sur les **corticoïdes topiques**. Cependant, il est recommandé de ne pas les utiliser de façon prolongée, en particulier sur le visage. Dans ce cas, une alternative envisageable est le **tacrolimus topique à 0,1%** qui présente toutefois l'inconvénient d'occasionner une sensation de brûlure, parfois mal tolérée par les patients. (101)

iii. Corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés dans les poussées de lupus avec une **symptomatologie sévère**. La prednisolone (CORTANCYL[®]) est utilisée à des **doses variables** en fonction du type d'atteinte. En cas de poussée très sévère et/ou de nécessité d'un traitement avec une action efficace quasi immédiate, on utilise des corticoïdes en **perfusion** tel que le méthylprednisolone, SOLUMEDROL[®].

Ils possèdent un effet **anti-inflammatoire puissant**, combiné à un **effet modulateur** sur la réponse immunitaire. La dose de corticoïdes est diminuée **progressivement** quand les symptômes sont contrôlés. Un traitement à faibles doses est souvent maintenu de manière prolongée. (93)

Sauf cas particulier, les doses initiales administrées ne devraient pas dépasser 0,3 à 0,5 mg/kg/jour en traitement d'attaque, y compris en cas de néphrite lupique proliférative. L'arrêt progressif est établi selon la sévérité de la maladie, avec un objectif d'arrêt entre 3 et 6 mois lorsque cela est possible. Toutefois, la dose de prednisone acceptable au long cours ne devrait pas dépasser 5 mg par jour. (101)

En effet, l'utilisation à long terme de corticoïdes, surtout à doses élevées et en particulier par voie orale ou intraveineuse, entraîne inévitablement de **nombreux effets indésirables**, qui touchent presque tous les organes. Les effets secondaires fréquents sont l'amincissement de la peau avec des vergetures et des ecchymoses, l'hypertension artérielle, l'augmentation de la glycémie, l'atteinte de la cataracte, l'arrondissement du visage (visage lunaire) et de l'abdomen, l'amincissement des bras et des jambes, la diminution de la capacité de cicatrisation des plaies, le ralentissement de la croissance chez l'enfant, la perte de calcium osseux (pouvant causer l'ostéoporose), l'augmentation de l'appétit, les troubles psychiques et l'atteinte de l'estomac. (102)

iv. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont utilisés en cas de poussées sévères et sont indiqués en cas **d'atteinte d'organe sévère ou résistante, notamment rénale et cérébrale**. (94) Ils permettent de diminuer l'hyperactivité du système immunitaire et ont pour objectif d'améliorer le contrôle de la maladie, d'éviter les corticoïdes et de prévenir les rechutes. Cependant, les **effets secondaires** potentiels des immunosuppresseurs, en particulier infectieux, en font limiter l'indication aux formes qui le nécessitent réellement et sous un suivi médical étroit associé. (104)

Les différents traitements utilisés sont : le **mycophénolate mofétil** (CELLCEPT®), l'**azathioprine** (IMUREL®), le **cyclophosphamide** (perfusions d'ENDOXAN®) qui sont utilisés dans le lupus rénal et le **méthotrexate** (IMETH®) qui peut être utilisé dans le lupus cutané ou articulaire résistant. (93)

La **voclosporine** (LUPKYNIS®) est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine qui l'inhibe de manière dose-dépendante jusqu'à une dose maximale de 1,0 mg/kg. C'est un nouveau traitement en cas de **néphrite lupique**. Cette molécule a démontré une innocuité et une efficacité à long terme. (103) La calcineurine est une phosphatase qui est activée par une augmentation du calcium intracellulaire. Son activité est nécessaire à l'induction de la production des cytokines et à la prolifération des lymphocytes T. L'activité immunosuppressive de la voclosporine résulte donc de l'inhibition de cette calcineurine, ce qui conduit à l'inhibition de la prolifération des lymphocytes, de la production de cytokines par les LT et de l'expression des antigènes d'activation de surface des LT. (104)

v. Biothérapies

Les biothérapies utilisées dans le traitement du lupus sont majoritairement des anticorps monoclonaux tels que le **belimumab**, le **rituximab** ou l'**anifrolumab**. Ils sont administrés à l'hôpital par voie intraveineuse. Leur utilisation est indiquée dans les formes sévères du LES lorsque les autres traitements sont insuffisants. (94)

Belimumab (BENLYSTA®) est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ , spécifique de la protéine BLyS (protéine soluble humaine, facteur de survie pour les lymphocytes B, également appelée BAFF et TNFSF13B). Il se lie à la protéine soluble BLyS et l'empêche ainsi de se fixer à ses récepteurs sur les lymphocytes B, ce qui inhibe la survie des LB, notamment des LB auto-réactifs, tout en diminuant également leur différenciation en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines. (105)

Rituximab (MABTHERA®) se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, présent sur les lymphocytes pré-B et B matures. Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions effectrices immunitaires, entraînant la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes potentiels de cette lyse cellulaire incluent une cytotoxicité dépendante du

complément (CDC), impliquant la liaison du fragment C1q, ainsi qu'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), qui implique un ou plusieurs récepteurs Fcγ situés à la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. En outre, il a été démontré que le rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, induit la mort cellulaire par apoptose. (106)

L'**anifrolumab** est également une biothérapie utilisée dans le traitement du lupus et sera présenté par la suite, puisqu'il cible la voie des interférons.

2. Autres prises en charge

A côté des prises en charges médicamenteuses, des mesures telles qu'une alimentation saine et équilibrée, un exercice physique régulier et des mesures visant à promouvoir la santé osseuse sont importantes pour améliorer les résultats à long terme.

En premier lieu, l'exposition au **soleil** est à éviter, car elle peut favoriser une poussée, non seulement cutanée, mais aussi systémique. Une forte protection est donc indispensable. En raison de ce manque d'exposition au soleil, une **supplémentation en vitamine D** est recommandée, en association avec un apport en produit laitiers riches en **calcium**, afin de prévenir l'ostéoporose, qui est favorisée par la prise prolongée de corticoïdes. La **contraception** et les hormones, comme démontré précédemment, peuvent déclencher des poussées de lupus ; leur utilisation doit donc être adaptée et discutée avec le médecin, et ne doit pas contenir d'œstrogènes. (95)

Chez les patients lupiques, la **vaccination** est fortement recommandée, moyennant toutefois quelques précautions. Les vaccinations importantes, comme celles contre le **tétanos** et la **poliomyélite**, sont vivement conseillées, et il est important de tenir le carnet de vaccination à jour. Il est recommandé de ne pas effectuer ces vaccinations lors de phases de poussée ; cependant, c'est le médecin traitant qui décide du calendrier vaccinal. Les vaccinations contre le **pneumocoque** et la **grippe** sont également recommandées afin de prévenir les pneumonies bactériennes et la grippe, qui peuvent être favorisées par les traitements immunosuppresseurs.

Si les vaccinations sont réalisées sous corticoïdes ou immunosuppresseurs, l'efficacité de la vaccination peut être diminuée, mais cela ne remet pas en cause son utilité. Attention cependant : en cas de traitements par corticoïdes à forte dose (plus de 20 mg par jour d'équivalent prednisone) et/ou par immunosuppresseurs, **les vaccins vivants atténués** (varicelle, rubéole, rougeole, oreillons, polio-oral, fièvre jaune et BCG) sont contre-indiqués. En revanche, les vaccins non-vivants (tétanos, polio-injectable) sont autorisés. (107)

Ensuite, il est aussi recommandé de prévenir son médecin de la prise de tout **médicament**, car un lupus peut être induit par la prise de certains médicaments, comme démontré dans la Partie 2. Si une **grossesse**

est envisagée, il est également fortement conseillé d'en parler à son médecin pour éviter tout déclenchement de poussées ou tout danger.

Enfin, le **tabac** est un facteur favorisant pour le développement du lupus car il est naturellement pro-inflammatoire, endommage l'ADN et présente un risque accéléré de lésions des organes terminaux, comme démontré précédemment. Pour ces raisons, le **tabagisme est à proscrire** chez les patients lupiques. Le tabac est également un facteur de risque cardiovasculaire et interfère avec l'activité des médicaments antipaludéens. (94)

Le patient peut aussi réaliser des **infiltrations** de corticoïdes au niveau des articulations pour réduire les douleurs, faire des séances de kinésithérapie ou demander une prise en charge psychologique si nécessaire, afin de l'aider à gérer au mieux la maladie et les douleurs qui en découlent. (94)

II. Les traitements anti-interférons

Les corticostéroïdes ou les immunosuppresseurs sont associés à de potentiels nombreux **effets indésirables potentiels**. Des options thérapeutiques pour le LES sont donc de plus en plus développées, grâce notamment à l'amélioration de notre compréhension de la physiopathologie. Cette meilleure compréhension et les recherches ont conduit au développement de nouvelles thérapies. Les interférons sont les principaux médiateurs de la pathogenèse du lupus. Cela fait de ces derniers des **cibles privilégiées** pour la recherche de nouveaux traitements anti-lupiques.

1. Anti IFN- α

Une première solution pour lutter contre cette « signature interféron » est de **neutraliser directement les interférons** afin qu'ils ne puissent plus agir sur leurs cibles et ainsi, générer l'inflammation observée chez les patients lupiques. Un rôle majeur de l'IFN- α a été démontré dans la pathogenèse du LES, ce qui fait de lui une cible thérapeutique majeure dans le lupus.

Les molécules testées ainsi que les essais cliniques auxquelles elles se rapportent sont résumés dans le **Tableau VII**. Chaque exemple est développé ci-dessous.

Study	Trial phase	Number of participants	Clinical efficacy (primary endpoints)	Serious adverse events
Anifrolumab				
Early 2017 (Furie et al., 2017)	2	300	Patients with anifrolumab had improved SRI and BICLA scores versus placebo	Anifrolumab patients had more infections with Herpes zoster
Tanaka 2020 (Tanaka et al., 2020)	2	20	This study was not powered for clinical efficacy	Adverse events were similar between anifrolumab and placebo
Yonet 2022 (Yonet et al., 2022)	2	147	Similar clinical outcomes for lupus nephritis between anifrolumab and placebo	Increased Herpes Zoster in anifrolumab versus placebo
Phase 2018 (Chen et al., 2018)	3	437	There was no difference in SRI-4 response rates between Placebo and Anifrolumab. However, patients had improved CLAS score and BICLA response	There were similar serious adverse events between anifrolumab and placebo
Milazzo 2020 (Milazzo et al., 2020)	1	302	Anifrolumab had improved BICLA and SRI scores than placebo	Anifrolumab patients had increased infections with Herpes zoster
Sifalimumab				
Mendi 2011 (Mendi et al., 2011)	1	51	Low disease flare as measured by SLEDAI	Similar between placebo and Sifalimumab
Petri 2012 (Petri et al., 2012)	1	142	No difference in clinical outcomes between placebo and Sifalimumab	Similar between placebo and Sifalimumab
Kanamochi 2016 (Kanamochi et al., 2016)	2	431	Patients with Sifalimumab had improved SRI scores than placebo	There was increased Herpes zoster infections with Sifalimumab versus placebo
Takemoto 2020 (Takemoto et al., 2020)	3	80	Not powered for clinical efficacy	There was no placebo group, but Sifalimumab was well tolerated
Rontalizumab				
McDermid 2012 (McDermid et al., 2012)	1	40	Not powered to detect clinical efficacy between both groups	Similar adverse events between placebo and rontalizumab
Kalishnik 2010 (Kalishnik et al., 2010)	2	238	No difference between placebo and rontalizumab	Similar adverse events between placebo and rontalizumab
IFN-α Kinoid				
Hesselin 2019 (Hesselin et al., 2019)	2	180	No difference noted between placebo or IFN- α in the primary endpoints	Similar adverse events between IFN- α and placebo

Abbreviations: SRI-4, SLE response index-4; BICLA, BILAGI-based composite lupus assessment; CLAS, clinical lupus activity assessment; Herpes zoster, acute and severe; Johns Hopkins SLE Disease Activity Index.

Tableau VII : Résumé des principaux essais clinique ciblant l'IFN- α . (108)

Pour le sifalimumab, le rontalizumab et l'IFN- α kinoïde, les essais cliniques ne comprenaient que des phase I et II car aucun n'est passé en phase III. L'anifrolumab en fait donc le seul traitement anti-interféron ayant eu une étude clinique de phase III convaincante et une AMM.

a. Sifalimumab

Le sifalimumab, dénommé MEDI-545 lors des essais, est un anticorps monoclonal d'immunoglobuline G1 κ entièrement humain qui se lie à la **majorité des sous-types d'IFN- α et les neutralise**. Cela permet ainsi d'éviter l'emballement immunitaire observé après fixation au récepteur IFNAR, et ainsi, tous les symptômes qui en découlent. (109)

- Phase I (109,110)

L'étude MI-CP126 est une étude de **phase Ia** multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, et à doses croissantes. Elle a permis d'évaluer le **profil d'innocuité et de tolérance** du sifalimumab chez des **patients atteints de LES**. 69 sujets ont participé à cette étude en étant répartis au hasard pour recevoir une dose intraveineuse de sifalimumab (0.3, 1, 3, 10 ou 30 mg/kg) ou un placebo. 202 effets indésirables ont été signalés chez 33 patients du groupe traité et 126 chez 17 patients du groupe

placebo. Les taux d'effets indésirables par sujet étaient semblables entre les groupes durant les phases en aveugle (placebo, 7,4 ; sifalimumab, 6,1) et en non aveugle (6,0). Il n'y a pas de différence significative dans le taux d'infection entre le groupe placebo et le groupe sifalimumab, soit 41% et 39% respectivement.

Une étude de **phase Ib**, MI-CP152, a été menée afin d'évaluer **l'innocuité et la tolérance** lors de l'injection de doses multiples de sifalimumab par voie intraveineuse chez des adultes atteints d'un LES modéré à sévère. Cette étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 26 semaines, comprenait 161 sujets qui ont été répartis au hasard entre les groupes sifalimumab et placebo. Les patients ont également été classés en fonction de leur signature interféron afin de s'assurer que chaque cohorte de traitement était équilibrée. Une poussée lupique a été recensé chez 4,1% des patients sous sifalimumab contre 5% chez ceux sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les infections urinaires, les nausées et les maux de tête.

Les résultats de l'essai de phase I dans le LES ont ainsi mis en évidence une **inhibition dose-dépendante des ARNm induits par l'IFN de type I** (signature de l'IFN-I) dans le sang total, avec notamment une baisse de la signature interféron mesurée sur l'expression de 21 gènes.

- Phase II

Une étude clinique de **phase II**, réalisé en 2016 (voir [Tableau VII](#)) avait pour but d'évaluer **l'efficacité et l'innocuité** du sifalimumab chez les adultes atteints de LES modéré ou grave ne répondant pas ou insuffisamment aux traitements standards. Le critère de jugement principal était la réduction de **l'indice de réponse au lupus érythémateux systémique (SRI-4)**. Le critère de jugement secondaire était la capacité des patients, initialement traités avec des doses de prednisone orale de 10 mg/jour, à réduire leur posologie pour atteindre 7,5 mg/jour ou moins. (109)

Cet essai a été réalisé sur 431 patients atteints de LES et les a répartis au hasard entre des doses variables de sifalimumab (200 mg, 600 mg ou 1200 mg, sous forme d'injections mensuelles) et un placebo. Le critère principal d'évaluation de cette étude était le taux de réponse du SLE Responder Index 4 (SRI-4) ; il a révélé que les patients traités par le sifalimumab avaient **diminué l'activité de leur maladie**, [Figure 21](#). (111)



Figure 21 : Réponse au traitement selon le critère d'évaluation secondaire (111)

Le panneau A montre le taux de répondeurs CLASI (patients dont le score d'activité CLASI était supérieur à ≥ 10 au départ et qui ont obtenu une réduction de ≥ 4 points). Le panneau B montre des exemples de réponse cutanée après le traitement par le sifalimumab dans les groupes 600 mg et 1200 mg. Le traitement a été administré les jours 1, 15 et 29, puis tous les 28 jours par la suite. CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index ; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Le SRI est le critère primaire le plus couramment utilisé dans les essais cliniques de phase II et III sur le LES au cours des 10 dernières années. Une réponse SRI-4 est définie comme une **réduction de l'indice d'activité de la maladie du LES (SLEDAI) de ≥ 4 points**, sans aggravation de l'indice du British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), qui mesure l'activité de la maladie, ou détérioration par rapport à l'état initial de $\geq 0,3$ points dans l'évaluation globale du médecin. (112) Davantage de patients sous sifalimumab ont démontré une amélioration des manifestations cutanées, cutanéomuqueuses et musculo-squelettiques, ainsi qu'une réduction de la prednisone jusqu'à atteindre une posologie inférieure au seuil de 7,5 mg/jour.

Les **effets indésirables** retrouvés principalement durant cette phase ont été une aggravation des manifestations cliniques du LES, des infections ou des maux de tête, et ont été signalés en même proportion dans le groupe traité et le groupe placebo.

Une **seconde étude de phase II** a été réalisée sur des patients japonais en 2020, voir [Tableau VII](#). Cette étude a également montré une bonne tolérance et l'innocuité de cette molécule. Cependant, malgré un futur prometteur pour ce médicament après des essais de phase II concluants, son développement a été **interrompu au profit de l'anifrolumab**, qui a montré une plus grande efficacité dans les données des essais de pré-phase III. (109) Ce dernier sera présenté ci-dessous.

b. Rontalizumab

Le rontalizumab est un anticorps monoclonal qui se lie directement à plusieurs sous-types d'IFN- α en bloquant leur interaction avec le récepteur IFNAR. L'essai clinique de phase II a été réalisé sur 238 patients qui ont été randomisés pour recevoir 300 mg ou 750 mg de rontalizumab ou un placebo. Il n'a **pas démontré d'efficacité clinique**, avec notamment une absence de différences dans les réponses aux critères principaux (réponses SRI-4 ou BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA)).(108) Bien qu'il y ait eu une diminution de la signature interféron, aucun patient n'a retrouvé des taux d'individus sains ou de patients ayant une signature interféron faible. En raison de cette étude de phase II non concluante, le **développement du médicament a été interrompu**. (109)

c. AGS-009

AGS-009 est un anticorps monoclonal anti-IFN- α humanisé de type immunoglobuline G4 qui agit via le même mécanisme d'action que le sifalimumab ou le rontalizumab, c'est-à-dire en se liant à l'IFN- α et en le neutralisant. Une étude de phase Ia multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec escalade de dose unique a été menée chez 25 patients atteints de LES léger à modéré. Ils ont été répartis aléatoirement dans le groupe AGS009 ou dans le groupe placebo. Ils étaient perfusés soit d'une dose IV unique d'AGS-009 (dosages croissants entre les groupes de 0.01, 0.1, 0.6, 3, 10 ou 30 mg/kg) soit d'un placebo. Ce traitement a été démontré comme étant bien toléré à tous les dosages, sans aucun effet indésirable ni de toxicité limitant la dose. Aux dosages $\geq 0,6$ mg/kg, ils ont pu observer une **diminution marquée de la signature IFN** chez les patients atteints de LES, en comparaison du groupe placebo. Cependant, l'AGS-009 n'a **pas été étudié en phase II ou III**, malgré ces résultats prometteurs, dont les résultats avaient été publiés lors de la conférence EULAR de 2012. (109)

d. JNJ-55920839

JNJ-55920839 est un anticorps monoclonal qui se lie à la fois à l'IFN- α et à l'IFN- ω . Une étude clinique de phase I, randomisée, en double aveugle, à dose unique croissante de JNJ-55920839 chez des sujets sains et en multidoses dans le LES léger à modéré, a été achevée en septembre 2018. Peu d'informations sont disponibles sur cette molécule, mais selon [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02609789) (NCT02609789), 72 patients ont participé à cette étude. Cependant, **aucun résultat** n'a été publié. (109)

e. Le vaccin IFN- α kinoïde

L'IFN- α kinoïde est un vaccin immunothérapeutique composé d'IFN- α 2B humain inactivé. L'injection de ce vaccin perturbe la tolérance des lymphocytes B et génère des titres élevés d'anticorps polyclonaux **neutralisant les IFN- α** , sans affecter la tolérance des lymphocytes T.

Dans les premières études animales, l'administration de ce vaccin à des souris transgéniques a induit une réponse immunologique qui a neutralisé 13 sous-types d'IFN- α humains. Cela permettait ainsi de retarder les signes cliniques de la maladie chez les souris prédisposées au lupus. (109)

- Phase I/II

Une étude multicentrique de phase I/IIa à doses croissantes a démontré que les patients présentant une signature interféron élevée et ayant reçu une injection du vaccin ont vu cette **signature diminuer de manière significative** pour atteindre les niveaux observés chez les personnes en bonne santé. (109)

Par la suite, une étude de phase IIb de 36 semaines, multinationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez 185 patients atteints de LES modéré à sévère a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'IFN-kinoïde. Les patients ont été répartis aléatoirement entre le groupe recevant l'IFN-kinoïde et le groupe recevant le placebo. Les administrations ont été réalisées à raison de respectivement 5 injections intramusculaires d'IFN-kinoïde ou de NaCl 0,9%. Les critères d'évaluation cliniques étaient la neutralisation de la signature interféron et une amélioration clinique, mesurée par le BICLA, combinées à une diminution des doses de corticostéroïdes. A la fin de l'étude, 98% des patients ayant reçu le vaccin avaient **développé des anticorps anti-IFN- α** . Des **effets neutralisants** ont été recensés chez 71% des patients ayant reçu le traitement avant la semaine 12. (109) De plus, le traitement par le vaccin a induit une **réduction** moyenne statistiquement significative de 31% par rapport à la ligne de base de l'expression de la **signature interféron** à la semaine 36, ce qui n'a pas été observé chez les patients traités par placebo, *Figure 22*. (113)

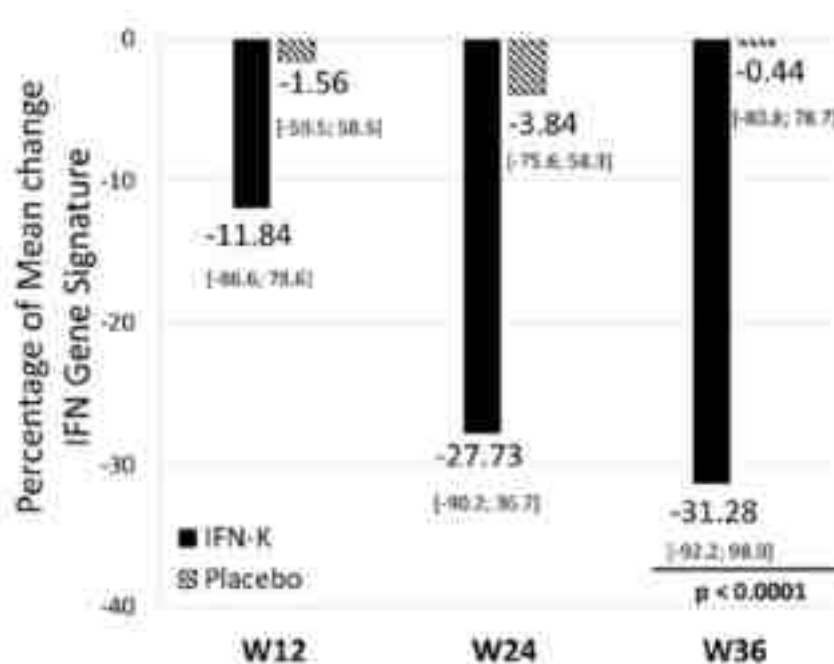


Figure 22 : Pourcentage de changement dans la signature interféron de type I selon le traitement par le vaccin IFN- α kinoïde ou par placebo. (113)

Critères d'évaluation à la semaine 36 (W36). Les pourcentages moyens (min et max) représentent les changements par rapport à l'expression de base des gènes induits par l'IFN, évalués à la semaine 12, 24 et 36, chez les patients traités par le vaccin ou par le placebo. $P < 0,0001$ selon le modèle ANCOVA.

Malgré un profil de sécurité acceptable durant la phase IIb, les patients ayant reçu le vaccin ont présenté des **effets indésirables avec une fréquence supérieure de 16% à celle du groupe placebo**. Majoritairement, il s'agissait d'infection des voies respiratoires supérieures, d'infection des voies urinaires, de rhinopharyngite et de pharyngite. En effet, l'IFN- α joue également un rôle prépondérant dans le traitement des infections.

Aucun changement significatif n'a toutefois été recensé dans la réponse BICLA, ce qui ne permet pas à ce traitement d'atteindre tous les objectifs de l'étude. (109)

- Phase III

Le 3 juillet 2018, l'annonce d'une phase III pour ce vaccin a été faite. Néanmoins, à l'heure actuelle, **aucune étude clinique de phase III n'a été recensée**. Des études supplémentaires doivent être menées pour comprendre les facteurs influençant la durée de vie des anticorps anti-IFN et contribuant à leur diminution. Ce vaccin pourrait être un thérapeutique prometteur, mais des études de phase III seront nécessaires pour s'assurer de son efficacité. (109)

4. Antirécepteur de l'IFN- α : Anifrolumab

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal qui **inhibe les IFN-I de manière stérique, en se liant à leur récepteur**. Le blocage de l'IFNAR empêche la signalisation des IFN-I et la boucle d'auto-amplification

dans laquelle la signalisation via l'interféron peut déclencher en aval des réponses démultipliées. Le blocage de ce récepteur a également réduit de 30 à 50% l'expression des marqueurs de costimulation et d'activation cellulaire **CD80 et CD83** dans les cellules dendritiques, principales productrices d'IFN-I. (109) Trois études cliniques majeures ont été réalisées pour cette molécule : **MUSE, TULIP-1 et TULIP-2**, et seront présentées ci-dessous. Ce traitement a été le **premier traitement anti-interféron testé en phase III**. (108)

- Phase IIb

L'essai multicentrique de phase IIb, MUSE, était un essai randomisé, où 305 patients étaient répartis aléatoirement entre les doses d'anifrolumab (300mg et 1000mg) ainsi qu'un placebo. Le critère principal d'évaluation était à nouveau le SRI-4, après 6 mois de traitement, accompagné d'une réduction des corticostéroïdes à ≤ 10 mg/jour. Cet **objectif a été atteint** et les résultats ont montré que les patients ayant les meilleurs résultats étaient ceux qui présentaient une signature interféron élevée lors de l'entrée dans l'étude. Des **améliorations** ont également été observées au niveau des **réponses BICLA**. (108)

Ce traitement a validé les phase II, contrairement à la plupart des autres traitements anti-interférons développés ci-dessus, ce qui peut s'expliquer en partie par la différence de mécanismes d'action : les anticorps anti-IFN- α n'interrompent pas la signalisation de l'IFN- β , contrairement au **blocage complet** de l'action de l'IFN de type I obtenu par l'anifrolumab en bloquant le récepteur. (110)

- Phase III

A la suite de cet essai de phase II très prometteur, un essai de phase III, **TULIP-1**, a été lancé. Cet essai était un essai clinique randomisé, en double aveugle, sur 457 patients, répartis au hasard entre l'anifrolumab (150 mg ou 300 mg) et un placebo. Le critère d'évaluation était similaire à celui de la phase IIb, mais cet essai n'a **pas atteint son objectif** après un an, avec 36% de réponses pour l'anifrolumab contre 40% pour le placebo. En revanche, les critères BICLA ont été atteints, ainsi qu'une réduction des doses de corticostéroïdes. De plus, les patients ayant reçu une dose IV d'anifrolumab ont connu une suppression de la signature interféron à un stade antérieur de leur traitement, comparé au placebo.

La fréquence des événements indésirables graves était similaire dans tous les groupes de traitement. Les auteurs de cette étude ont émis l'hypothèse que le taux de réponse BICLA, mais pas le SRI-4, a atteint ses objectifs, car le **taux de réponse BICLA reflèterait des améliorations partielles** de l'activité de la maladie, ce que ne démontre pas le SRI-4. Pour nuancer, dans certains cas, le critère principal d'évaluation était déclaré comme non atteint, car les patients utilisaient des AINS, considérés comme un échec du traitement du LES. (108)

Un deuxième essai clinique de Phase III a donc été réalisé, **TULIP-2**. Cet essai, similaire au TULIP-1, attribuait aléatoirement les 365 patients entre un groupe anifrolumab 300mg et un groupe placebo. Le critère principal d'évaluation de TULIP-1 n'ayant pas été atteint, celui de TULIP-2 a été **modifié** pour devenir la réponse BICLA, afin de tenir compte des améliorations partielles de l'activité de la maladie. Cette étude a montré une augmentation de la réponse BICLA dans le groupe anifrolumab, par rapport au groupe placebo (47,8% pour le groupe traité contre 31,5% pour le groupe placebo), **Figure 23**. Étonnamment, les patients ont également **bénéficié d'une amélioration des scores SRI-4** et d'une **réduction des doses de corticostéroïdes**, et cet objectif a également été atteint, en comparaison de TULIP-1.

Il n'y a pas d'explication à l'heure actuelle sur la raison de la réussite d'une des phase III et non de l'autre. (108)

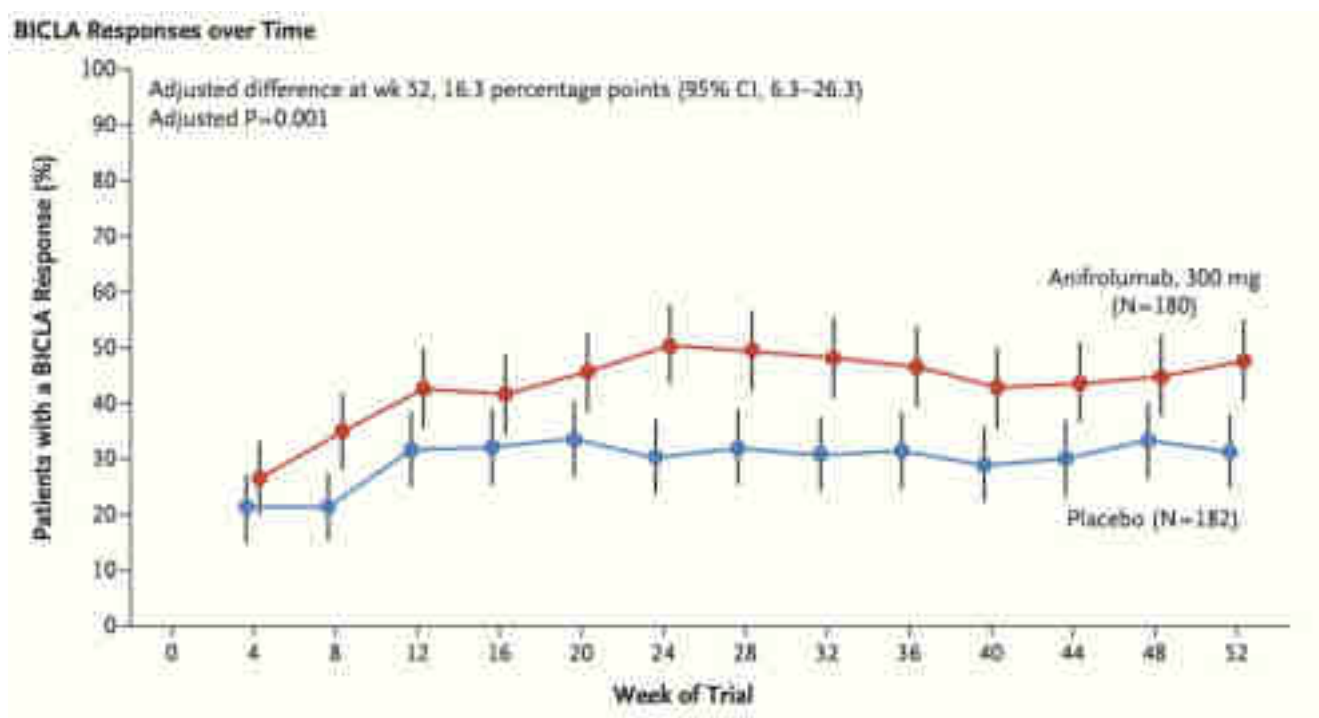


Figure 23 : Pourcentage de patients présentant une réponse à l'évaluation de la réponse BICLA (114)

Les effets indésirables retrouvés dans ces essais de phase III étaient principalement des **infections à herpès zoster et des infections des voies respiratoires supérieures**. Une hypothèse quant au déclenchement de ces effets est la diminution de la défense antivirale dû à la diminution des interférons. Des réactions d'hypersensibilité graves ont également été observées. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour déterminer si les thérapies anti-IFN présentent un risque accru de malignité. (108)

- AMM (Autorisation de mise sur le marché)

L'anifrolumab a reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du LES le 30 juillet 2021. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été donnée en **février 2022**, sous le nom de spécialité **SAPHNELO®**, *Figure 24*. En France, il a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à partir de juin 2021.

Ce dernier se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion IV. La dose recommandée, selon le VIDAL®, est de **300mg en une injection toutes les 4 semaines**. Ce médicament est **réservé à un usage hospitalier** et sa prescription est réservée aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie ou dermatologie. SAPHNELO® est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique **modéré à sévère, actif, en présence d'autoanticorps malgré un traitement standard**. Il est cependant pris en charge dans un périmètre plus restreint que l'indication de l'AMM (exclusion de la néphrite lupique active sévère et du lupus actif sévère du système nerveux central). Ce traitement fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité d'usage et à d'autres effets indésirables potentiels. (115)



Figure 24 : Médicament SAPHNELO ® (116)

- Néphrite lupique ?

A ce jour, l'utilisation de l'anifrolumab n'a **pas été suffisamment étudiée dans les symptômes tels que la néphrite lupique**, mais ces études sont en cours. Une étude de phase II a été récemment publiée sur l'utilisation de l'anifrolumab chez les patients atteints de lupus néphrétique. (117) Malheureusement,

cette étude n'a **pas atteint son objectif principal**. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les patients atteints de néphrite lupique pourraient avoir une **excrétion accrue d'anifrolumab** liée à leur protéinurie, et ainsi, un « dosage de base » faussé, les niveaux sériques étant potentiellement insuffisants pour obtenir un effet thérapeutique adéquat. Dans la population de patients traités avec des doses plus élevées d'anifrolumab, les chercheurs ont constaté une amélioration des marqueurs, ce qui permet d'espérer un rôle thérapeutique potentiel pour des dosages élevés d'anifrolumab. L'anifrolumab est actuellement **testé dans le cadre d'un essai clinique de phase III** dans la néphrite lupique, mené par le groupe AstraZeneca. (118)

- Place dans la stratégie thérapeutique du lupus

La prise en charge du LES comprend des mesures générales, déjà évoquées précédemment, ainsi que des traitements médicamenteux. L'anifrolumab est le **seul traitement anti-interféron possédant une AMM** ; c'est donc le seul traitement ayant une potentielle place dans la stratégie thérapeutique chez les patients lupiques. Il est utilisé comme traitement de première intention uniquement chez les patients présentant une **maladie grave** (hors atteinte rénale) **avec une atteinte d'organe non majeure**, mais démontrant une maladie étendue à la peau, aux articulations, etc. Il intervient également de manière **secondaire** en traitement d'appoint dans les atteintes cutanées graves. De plus, l'anifrolumab, tout comme le belimumab, n'est pas recommandé dans les atteintes neuropsychiatriques graves, *Figure 25*. (119)

L'anifromulab représente tout de même un progrès thérapeutique chez les patients inéligibles au belimumab (formes modérées du LES, contre-indication au belimumab) ou en cas d'échec du belimumab, et ayant une atteinte cutanée. Mais il ne démontre **pas de progrès dans la prise en charge des patients éligibles au belimumab** ou sans atteinte cutanée. Dans les formes cutanées en échec du traitement standard, l'anifrolumab représente une **alternative à privilégier** par rapport au thalidomide et au lénalidomide, qui sont moins bien tolérés. Ainsi, la population cible de SAPHNELO peut être estimée au maximum entre 7 367 et 8 037 patients. Parmi ces patients, 75 à 80% auraient une atteinte cutanée. (120)

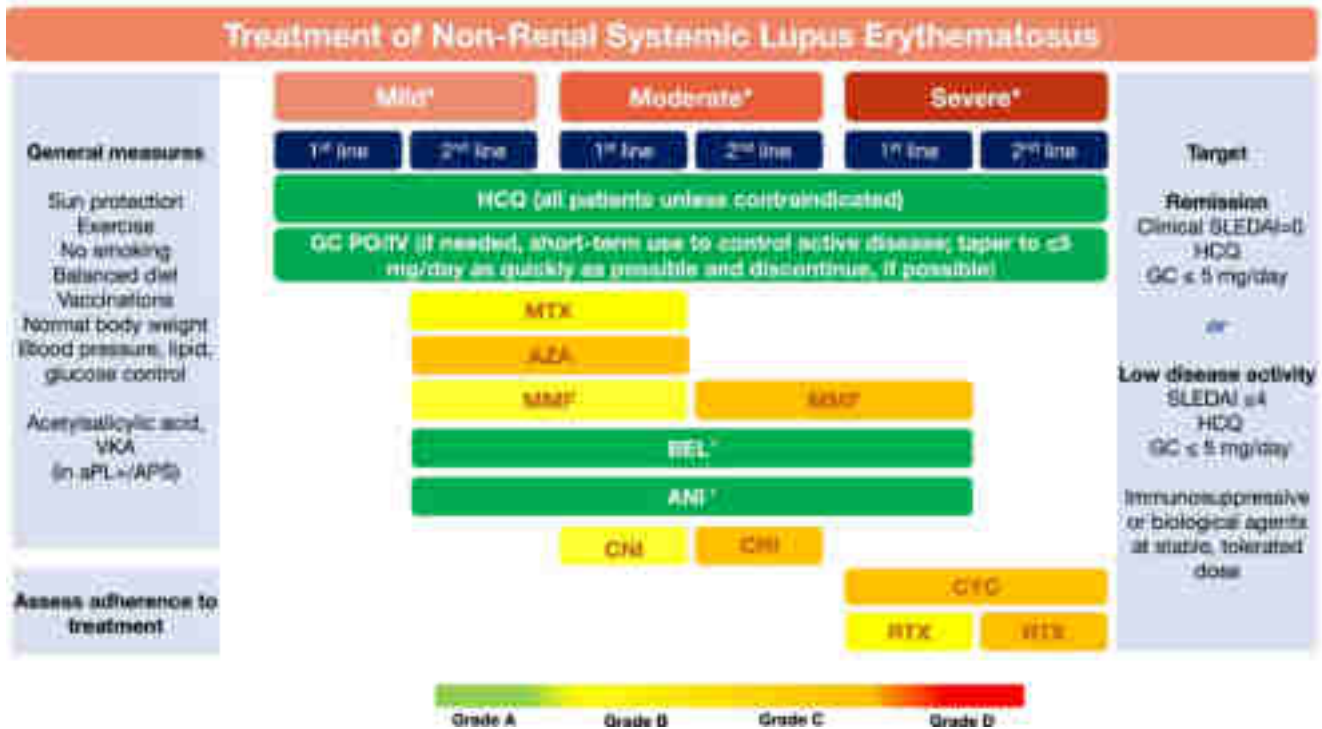


Figure 25 : Prise en charge du lupus érythémateux systémique sans atteinte rénale, dernières directives de l'EULAR (119)

Traitement du lupus érythémateux systémique non rénal. L'ordre de haut en bas n'implique pas un ordre de préférence (par exemple, le MTX, l'AZA et le MMF sont des options équivalentes pour le traitement de deuxième intention en cas de maladie légère ou pour le traitement de première intention en cas de maladie modérée).

*Maladie bénigne : symptômes constitutionnels ; arthrite légère ; éruption cutanée $\leq 9\%$ de la surface corporelle ; numération plaquettaire (PLT) $50-100 \times 10^9/L$; SLEDAI ≤ 6 ; BILAG C ou ≤ 1 manifestation BILAG B.

*Maladie modérée : arthrite modérée-sévère (« semblable à la PR ») ; éruption cutanée de 9% à 18% de la surface corporelle ; PLTs $20-50 \times 10^9/L$; sérosité ; SLEDAI 7-12 ; ≥ 2 manifestations BILAG B).

*Maladie grave : maladie menaçant un organe majeur (cérébrite, myélite, pneumonie, vascularite mésentérique) ; thrombocytopénie avec plaquettes $< 20 \times 10^9/L$; maladie de type PTT ou syndrome hémophagocytaire aigu ; éruption $> 18\%$ BSA SLEDAI > 12 ; ≥ 1 manifestation BILAG A.

† La recommandation du belimumab et de l'anifrolumab comme traitement d'appoint en cas de maladie grave concerne principalement les maladies cutanées graves

ANI, anifrolumab ; APS, syndrome des antiphospholipides ; AZA, azathioprine ; BEL, belimumab ; BILAG, British Isles Lupus Assessment Group ; CHI, inhibiteur de la calcineurine ; CYC, cyclophosphamide ; GC, glucocorticoïdes ; HCQ, hydroxychloroquine ; IV, intraveineux ; MMF, mycophénolate mofétil ; MTX, méthotrexate ; PO, per os ; RTX, rituximab ; SLEDAI, SLE Disease Activity Index ; VKA, antagonistes de la vitamine K.

En cas de néphrite lupique, la situation est différente. En effet, l'anifrolumab ne dispose pas d'assez de résultats pour être utilisé dans cette symptomatologie. Dans le cas de patients atteints de néphrite lupique, les traitements de première intention sont **majoritairement les traitements conventionnels**, à savoir l'hydroxychloroquine, les immunosuppresseurs et les corticoïdes, **Figure 26**.

Cependant, de nombreux essais cliniques sont en cours pour étudier le potentiel d'utilisation de l'anifrolumab dans ce type d'atteinte. D'autres anti-interférons en cours de développement pourraient également apporter un **bénéfice thérapeutique**, s'ils présentent des preuves suffisantes de leur efficacité dans le cadre de l'atteinte rénale lors des essais cliniques.

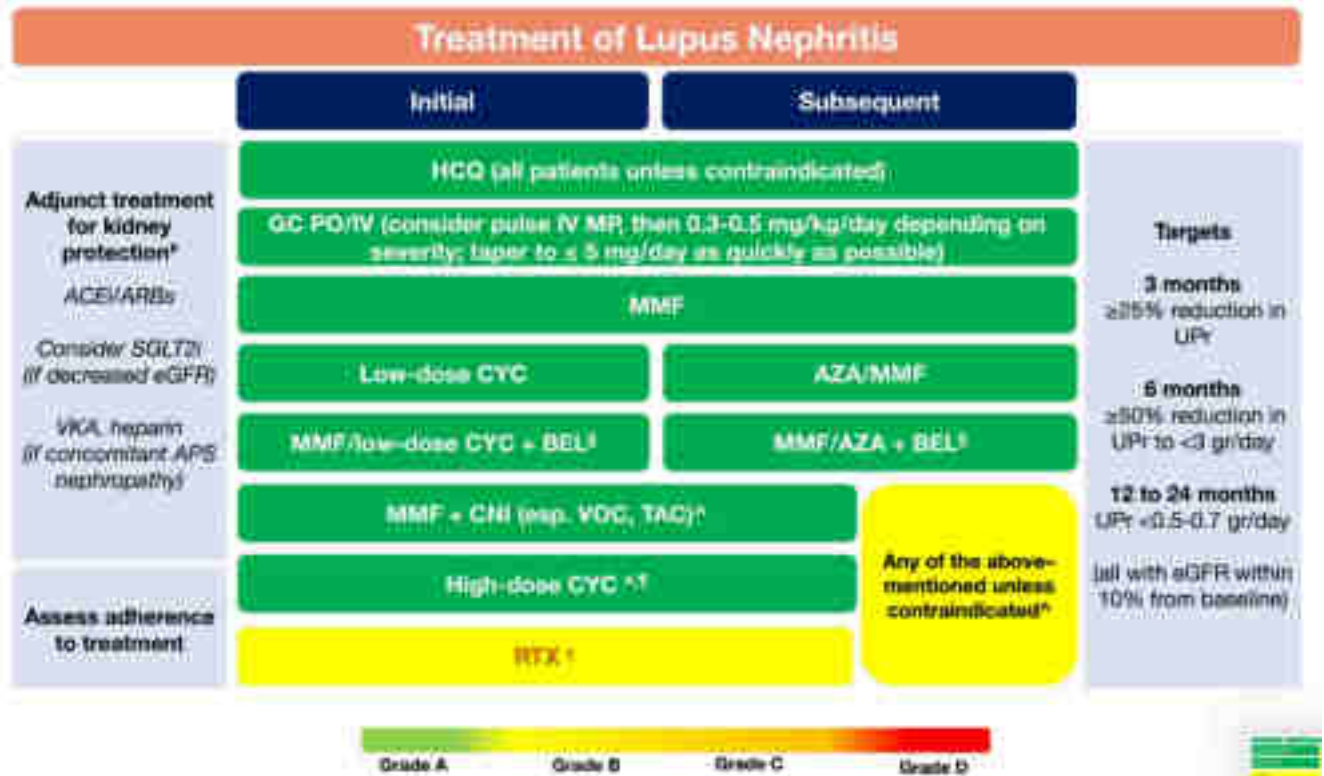


Figure 26 : Prise en charge de la néphrite lupique, dernières directives de l'EULAR (119)

L'ordre d'affiche des traitements ne définit pas l'ordre de préférence. Ces patients possèdent les mêmes mesures de protection que les patients LES présentés dans la Figure 25. Les traitements consistent majoritairement en de l'hydroxychloroquine, des corticoïdes ou des immunosuppresseurs.

#En plus des mesures de protection générales

§BEL doit toujours être administré en association avec le MMF ou la CYC à faible dose en traitement initial, et avec le MMF ou l'AZA en traitement d'entretien.

†Les CNI doivent être administrés en association avec le MMF.

*Il est particulièrement recommandé en présence de facteurs de mauvais pronostic : diminution du DFGe, présence histologique de croissance cellulaire ou de nécrose fibrinoïde, ou inflammation interstitielle sévère.

¶La prolongation de la CYC à forte dose à la phase suivante se réfère aux cas graves de néphrite lupique, dans lesquels des administrations bimensuelles ou trimestrielles de CYC peuvent être administrées à la suite des administrations semestrielles.

† En cas de maladie récurrente/réfractaire, en particulier après l'échec des schémas à base de CYC.

ACEi, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; APS, syndrome des antiphospholipides ; ARB, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ; AZA, azathioprine ; BEL, belimumab ; CNI, inhibiteur de la calcineurine ; CYC, cyclophosphamide ; eGFR, taux de filtration glomérulaire estimé ; GC, glucocorticoïdes ; HCQ, hydroxychloroquine ; IV, intraveineux ; MMF, mycophénolate mofétil ; MP, méthylprednisolone ; PO, per os ; RTX, rituximab ; SGLT2i, inhibiteurs du transporteur de glucose sodique 2 ; TAC, tacrolimus ; Upr, protéines urinaires ; VKA, antagonistes de la vitamine K ; VOC, voclosporine.

5. Anti IFN-γ : AMG 811

L'IFN-γ et les molécules qu'il régule sont retrouvés de manière accrue chez les patients atteints de LES, y compris ceux atteints de néphrite lupique. Ils ont été **associés à l'activité de la maladie et aux phases de poussées**. Afin de le cibler et de limiter cet emballement immunitaire, l'**AMG 811** a été mis au point. C'est un **anticorps anti-IFN-γ** entièrement humain (IgG1). (121)

L'étude réalisée sur cette molécule est une étude de Phase Ib, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec escalade de doses multiples, menée chez des sujets atteints de LES, avec ou sans

néphrite lupique. Les 56 patients ont été assignés de manière aléatoire dans le groupe placebo ou dans le groupe AMG 811, à des doses de 6, 20 ou 60 mg (pour les patients non atteints de néphrite lupique) et 20, 60 ou 120 mg (pour les patients ayant une néphrite lupique). Les administrations ont été réalisées par voie sous-cutanée **toutes les 4 semaines, avec trois injections au total**.

Les critères d'évaluation principaux étaient **l'absence d'événements indésirables** survenus au cours du traitement et **l'amélioration des critères d'évaluation clinique**, comprenant des modifications de l'indice d'activité de la maladie SELENA-SLEDAI, ainsi que du score BILAG. Le but de cette étude était également d'établir la **pharmacocinétique** de ce traitement.

La plupart des patients ont signalé un effet indésirable, mais aucun déséquilibre significatif n'a été décrit entre l'AMG 811 et le placebo. Entre les deux groupes, les profils pharmacocinétiques étaient similaires et essentiellement proportionnels à la dose. De plus, **aucun effet n'a été observé sur les scores SELENA-SLEDAI**, la protéinurie, les taux de complément C3 ou C4, ou les anticorps anti-dsdNA. (121)

Malgré une bonne tolérance à la molécule et une bonne pharmacocinétique, l'AMG 811 **n'a pu démontrer aucune preuve d'amélioration clinique** de la maladie. Cela n'a donc pas permis de poursuivre le développement de ce médicament en phase II ou III.

6. Les inhibiteurs de kinases

La dérégulation des voies JAK/STAT joue un rôle important dans la pathogenèse du LES. En effet, ces récepteurs assurent la transmission des signaux intracellulaires après l'activation de divers récepteurs de cytokines de type I/II, notamment l'IFN de type I, l'IFN- γ , l'IL-6, l'IL-2, l'IL-3 et l'IL-4, *Figure 27*. Ainsi, l'utilisation de thérapies ciblant spécifiquement cette voie de signalisation serait un atout dans le traitement du lupus. Les inhibiteurs de JAK sont connus pour avoir un potentiel dans le traitement des maladies rhumatismales, mais leur efficacité dans le traitement du LES n'a pas encore été déterminée. Ils sont considérés comme les **traitements prometteurs** à venir dans le traitement du LES. (122) De nombreux récepteurs dépendent de l'action des kinases, et notamment les JAK1, JAK2 et TYK2 dans le cas des interférons, *Figure 27*.

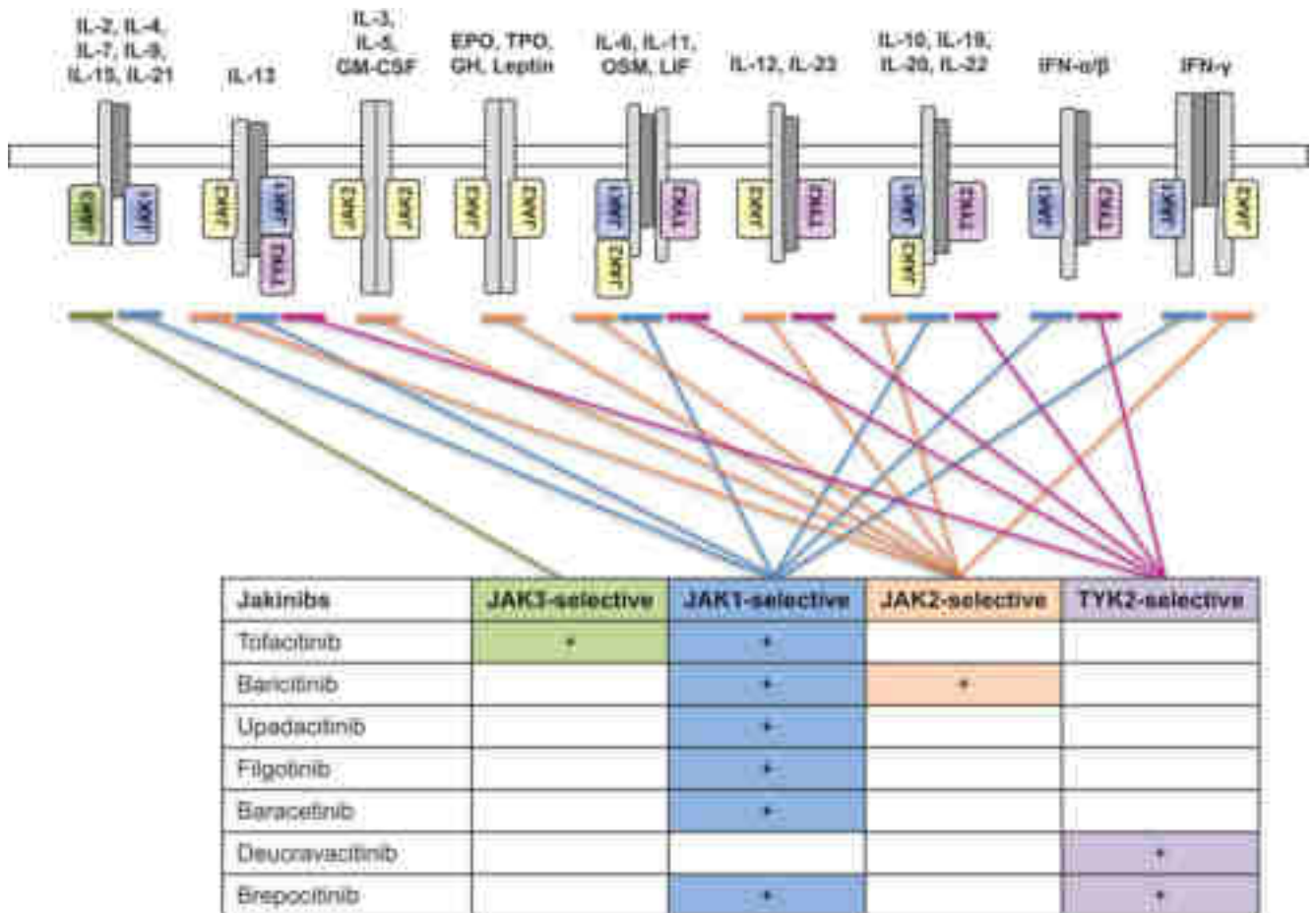


Figure 27 : Sélectivité des inhibiteurs de JAK (123)

De nombreux récepteurs sont liés aux kinases, notamment les récepteurs aux interférons : IFNAR et IFNGR, ainsi que le récepteur de l'interféron λ non présenté ici. Les inhibiteurs présentés inhibent ainsi la voie des interférons en ont une sélectivité pour JAK1, JAK2 ou TYK-2 et empêchent ainsi les cascades intracellulaires en aval du récepteur.

a. Tofacitinib

Le tofacitinib est le premier inhibiteur de JAK ayant été testé. Il a une grande sélectivité pour **JAK1 et JAK3**, mais il est cependant moins efficace pour l'inhibition de JAK2 et a une action limitée sur TYK2.

Les résultats d'un essai clinique de phase Ib/IIa, en double aveugle, ont démontré que la réponse immunologique du LES au tofacitinib dépend du gène *STAT4*, qui est associé à des symptômes sévères. Chez les patients porteurs de l'allèle à risque, ce traitement a entraîné une diminution de la signature interféron. (122) Dans cette étude, 30 patients lupiques ont été randomisés pour recevoir soit 5 mg de tofacitinib, soit un placebo, deux fois par jour. Les principaux critères d'évaluation de l'essai étaient la sécurité et la tolérance du médicament, tandis que les résultats secondaires portaient sur l'efficacité clinique. Les résultats ont montré une **réduction de la signature interféron de type I**. Il convient de noter qu'une plus grande efficacité du médicament a été observée chez les patients atteints de LES présentant l'allèle de risque *STAT4*. (124)

D'autres essais sont nécessaires pour obtenir une vision d'ensemble et des résultats interprétables, en effet l'échantillon de population étant très restreint (n=30).

b. Baricitinib

Baricitinib est une molécule de petit poids moléculaire qui inhibe sélectivement **JAK1 et JAK2**, *Figure 27*. Il a déjà été approuvé pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Dans une étude clinique de phase IIb, il a été testé sur des patients lupiques n'ayant pas d'atteinte rénale et résistants aux traitements standards. Un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe baricitinib (particulièrement à la dose de 4 mg) a obtenu une **résolution de l'arthrite ou de l'éruption cutanée après 24 semaines**. En outre, les patients traités par baricitinib ont obtenu une meilleure réponse selon les critères SRI-4. Il s'agit du premier essai contrôlé randomisé ayant démontré une bonne efficacité de l'inhibition de JAK1 et JAK2 dans le LES, et une amélioration de la qualité de vie des patients. (122)

Les premières analyses post-hoc ont démontré que le baricitinib réduisait à la fois les **titres anti-dsDNA**, ainsi que les **principales cytokines pro-inflammatoires** qui sont régulées à la hausse dans le lupus, ce qui suggère un mécanisme d'action complexe. Pour donner suite aux bons résultats obtenus en phase II, deux études de phase III ont été lancées. Elles permettaient d'évaluer l'efficacité potentielle du baricitinib dans le LES, appelées SLE-BRAVE 1 et SLE-BRAVE 2, impliquant respectivement 760 et 775 patients atteints de LES. Les participants ont été répartis aléatoirement dans les groupes baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg ou placebo, tous administrés de manière journalière pendant un an. Le critère d'évaluation principal était la réponse au SRI-4 à la semaine 52. L'étude SLE-BRAVE 1 a atteint son critère d'évaluation principal pour le groupe baricitinib 4 mg. Cependant, il ne l'a pas été dans l'étude SLE-BRAVE 2. Ces résultats restent donc **mitigés**, et ces données de phase III sont en cours d'évaluation pour mieux comprendre les facteurs de réponse, au niveau moléculaire. Le développement du baricitinib pour le traitement du lupus **n'est toutefois plus poursuivi**. (124)

c. Deucravacitinib

Le deucravacitinib (BMS-986165) est un inhibiteur allostérique de haute spécificité de **TYK2** et est inactif sur les JAK, *Figure 27*. Le deucravacitinib n'inhibe ainsi que les signaux de l'IL-12, de l'IL-23 et des IFN-I. (123).

363 patients ont été inclus dans une étude de phase II, étant tous des patients atteints d'un lupus actif. Le critère d'évaluation principal était la réponse au SRI-4 à la semaine 32. Les critères d'évaluation secondaires étaient l'atteinte du Lupus Low Disease Activity State (LLDAS), la réponse au British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA), le Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index 50 (CLASI-50), l'amélioration de l'arthrite (articulations gonflées et sensibles) et la réponse au SRI-4 à la semaine 48 en comparaison du placebo.

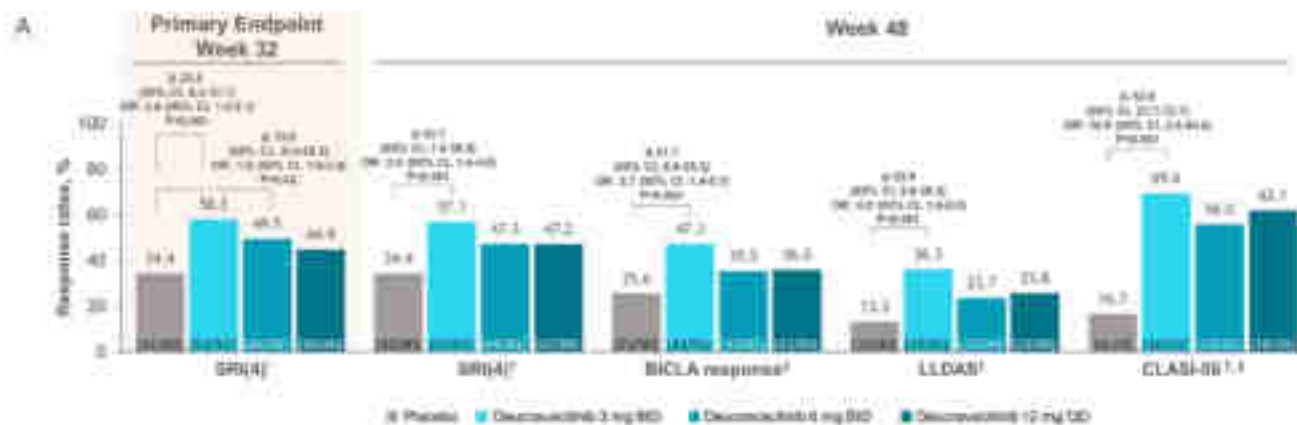


Figure 28 : Taux de réponse des patients aux critères d'évaluation principaux (125)

Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4 (SRI-4) à la semaine 32, et le SRI-4, le British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA), le Lupus Low Disease Activity State (LLDAS), et le Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index 50 (CLASI-50) à la semaine 48. Tous les critères ont été significativement améliorés dans le groupe deucravacitinib 3mg. BID = injection bi-journalière

Ce traitement a donc été associé à de **meilleurs résultats** en termes de LLDAS, BICLA, CLASI-50 et de nombre d'articulations touchées. D'après cette étude, la dose optimale qui ressort est de 3mg deux fois par jour (124), **Figure 28**.

Il a été démontré que le deucravacitinib **régule les gènes liés à l'IFN**. En comparaison des essais cliniques du baricitinib qui ont échoué en partie à cause d'une inhibition de la différenciation des lymphocytes T régulateurs, dû à un blocage de la voie de signalisation IL-2 par le baricitinib, le deucravacitinib pourrait être efficace ; en effet, ce dernier préserve la signalisation IL-2 au lieu de la bloquer. (123)

Des **essais cliniques de phase III sont en cours** pour étudier l'efficacité de ce traitement.

d. Upadacitinib

L'intérêt de l'upadacitinib dans le LES reste **encore à établir**. Un essai clinique de **phase II est réalisé actuellement** pour étudier la sécurité et l'efficacité de l'inhibiteur sélectif de **JAK1** dans le LES en monothérapie ou en association avec un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (elsubrutinib) (NCT03978520). (122)

e. Filgotinib

Cette molécule est déjà commercialisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sous le princeps JYSELECA®. Le filgotinib est un **inhibiteur hautement sélectif de JAK1**. Il est actuellement utilisé dans un essai clinique de phase II sur des patients présentant un **lupus discoïde** (NCT03134222), évalué en comparaison avec le lanraplenib (un inhibiteur de la kinase Syk). Le filgotinib est également évalué actuellement en tant que potentiel traitement dans la **néphrite lupique** (NCT03285711). (122)

f. Ruxolitinib

Le Ruxolitinib est un **inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2**. Il est déjà présent sur le marché sous 2 spécialités : JAKAVI® (dans le traitement de la myélofibrose, de la maladie de Vaquez et dans la maladie du greffon contre l'hôte) et OPZELURA® (dans le traitement du vitiligo). (126) Des études sur des souris atteintes de lupus ont démontré une **amélioration significative des atteintes cutanées chez les souris traitées** avec le ruxolitinib. De plus, il s'est révélé efficace pour bloquer la production d'anticorps anti-antigène nucléaire extractible (ENA) et anti-dsDNA chez les patients atteints de LES. (122)

Une étude de phase II, NCT04908280, en simple aveugle a été réalisée. Elle visait à évaluer l'efficacité du ruxolitinib 1,5% crème chez des sujets adultes atteints de lupus érythémateux discoïde. Environ 20 sujets atteints de lupus érythémateux discoïde ont appliqué la crème, deux fois par jour, sur les lésions actives identifiées au premier jour de l'étude, et sur toute nouvelle lésion apparaissant, et ce pendant 24 semaines. L'étude s'est terminée en mars 2024, mais à ma connaissance **aucun résultat n'a encore été publié**.

g. Solcitinib

Cet inhibiteur **sélectif de JAK1** a été étudié dans une étude clinique de phase IIb, comprenant des patients atteints de lupus actif modéré à sévère, sans atteinte rénale ou cérébrale, et étant résistants aux traitements standards. Malheureusement, les résultats n'ont pas été satisfaisants et l'étude a été interrompue prématurément. Cette étude a notamment mis en évidence des **effets secondaires importants** tels que la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques avec une modifications de la fonction hépatique. (122)

h. R333

Le R333 (R932333), un **inhibiteur topique de JAK1, JAK3 et SYK**, a été étudié pour traiter les symptômes cutanés du lupus. Cependant, l'étude n'a pas atteint l'objectif principal et son **développement a été arrêté**. Cet échec peut être dû à une mauvaise pénétration du produit à travers la barrière cutanée. (122)

i. Brepocitinib

Le Brepocitinib inhibe **TYK2 et JAK1**. Dans un essai de phase II, les chercheurs ont constaté des taux de réponse au SRI-4 parmi les plus élevés jamais observés dans une étude sur le lupus, ainsi qu'un profil d'innocuité et de tolérance favorable. Cependant, le critère principal d'évaluation n'a pas été atteint à la semaine 52. Selon les investigateurs, cela est dû à un taux de réponse au placebo majeur, en comparaison d'autres études sur le lupus, ce qui n'a pas permis de conclure sur une utilisation potentielle et sans danger du médicament. Le **développement a été arrêté**. (127)

j. *Gusacitinib*

Le gusacitinib est un inhibiteur puissant de **JAK1, JAK2, JAK3, TYK2** et de la tyrosine kinase de la rate (SYK), et il est biodisponible par voie orale. (128)

Un essai clinique visant à évaluer l'innocuité du gusacitinib chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé va commencer bientôt, mais le **recrutement de patients n'a pas encore débuté**. Cette phase I est recensée sous NCT06238531.

Malgré les résultats prometteurs des essais cliniques pour de nombreuses molécules, aucune de ces thérapies n'a, à l'heure actuelle, réussi à obtenir une AMM ou une Phase III concluante. Jusqu'à présent, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le tofacitinib et le baricitinib, mais de **nombreuses études sont encore en cours** et permettent de garder espoir quant à l'apparition future de ces nouvelles thérapies prometteuses dans le traitement du lupus.

5. Modulateurs du protéasome et réduction de la production d'interférons : Iberdomide

L'iberdomide est un **modulateur de cereblon** ; il favorise la dégradation des facteurs de transcription Ikaros et Aiolos, qui sont des facteurs de transcription à doigt de zinc affectant le développement et l'homéostasie des cellules immunitaires. Ils jouent un rôle dans la prédisposition génétique au lupus. Ikaros induit le **développement des LB et des pDC**, qui sont les principaux producteurs d'interféron de type I. Aiolos soutient la différenciation des LB. Les ARN messagers des gènes codant pour Ikaros (*IKZF1*) et Aiolos (*IKZF3*) sont surexprimés chez les patients atteints de LES. (129)

Un essai de phase II randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, a examiné la sécurité et l'efficacité de l'iberdomide chez des patients atteints de lupus actif. Dans cette étude, des patients atteints de LES ont été répartis aléatoirement pour recevoir de l'iberdomide par voie orale (à une dose de 0.15, 0.30 ou 0.45 mg) ou un placebo, une fois par jour pendant 24 semaines, en plus de leurs médications habituelles. Le critère d'évaluation principal à la semaine 24 était la réponse SRI-4. Ce critère a été atteint, et les résultats ont démontré une **réponse SRI-4 statistiquement significative à la semaine 24** pour le groupe à forte dose. De plus, les réponses SRI-4 ont été plus importantes chez les patients présentant une signature interféron ou Aiolos élevée. Cependant, aucune différence significative entre les groupes ayant reçu les doses les plus faibles d'iberdomide et le groupe ayant reçu le placebo n'a été démontrée. Les effets indésirables retrouvés chez les patients traités par l'iberdomide comprenaient des infections des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures, ainsi qu'une neutropénie. Davantage de données, provenant notamment d'essais plus importants et plus longs, sont nécessaires pour

déterminer l'efficacité et la sécurité de l'iberdomide dans le LES. À l'heure actuelle, **aucun essai de phase III** n'est prévu.

6. Anti pDCs et réduction de la production d'interférons

a. *Litifilimab (anti-BDCA2)*

Le litifilimab est un anticorps IgG1 humanisé qui se lie à **l'antigène 2 des cellules dendritiques sanguines** (BDCA2), un récepteur spécifique à la surface des **pDC**. Les pDC ont été identifiées comme les principales cellules productrices d'IFN dans le lupus cutané et le lupus systémique, leur inhibition entraîne une **diminution de la production de tous les IFN de type I et III**.

Une étude clinique de phase I a été réalisée sur 54 patients sains et 12 patients lupiques. Une sécurité et une pharmacocinétique favorables ont été retrouvées après une injection unique de litifilimab.

Pour donner suite à cette phase I prometteuse, une étude clinique de phase II, LILAC, a été réalisée. Il s'agissait d'un essai multicentrique en 2 parties, contrôlé par placebo, et permettant d'évaluer l'efficacité de cette molécule dans le traitement du lupus érythémateux systémique (Partie A) et dans le lupus érythémateux discoïde (Partie B). Cet essai est révolutionnaire car il présente **2 études séparées** des maladies systémiques et cutanées dans un même essai clinique ; cela permet aux chercheurs de se concentrer sur les changements significatifs de l'activité de la maladie au niveau de la peau individuellement de la symptomatologie systémique.

Dans la partie A, 110 patients lupiques ont été randomisés en deux groupes : litifilimab 450mg ou placebo. Le critère d'évaluation principal était la diminution du nombre d'articulations gonflées et douloureuses après 24 semaines. Le groupe traité a démontré une **diminution plus importante** que le groupe placebo, *Figure 29*.

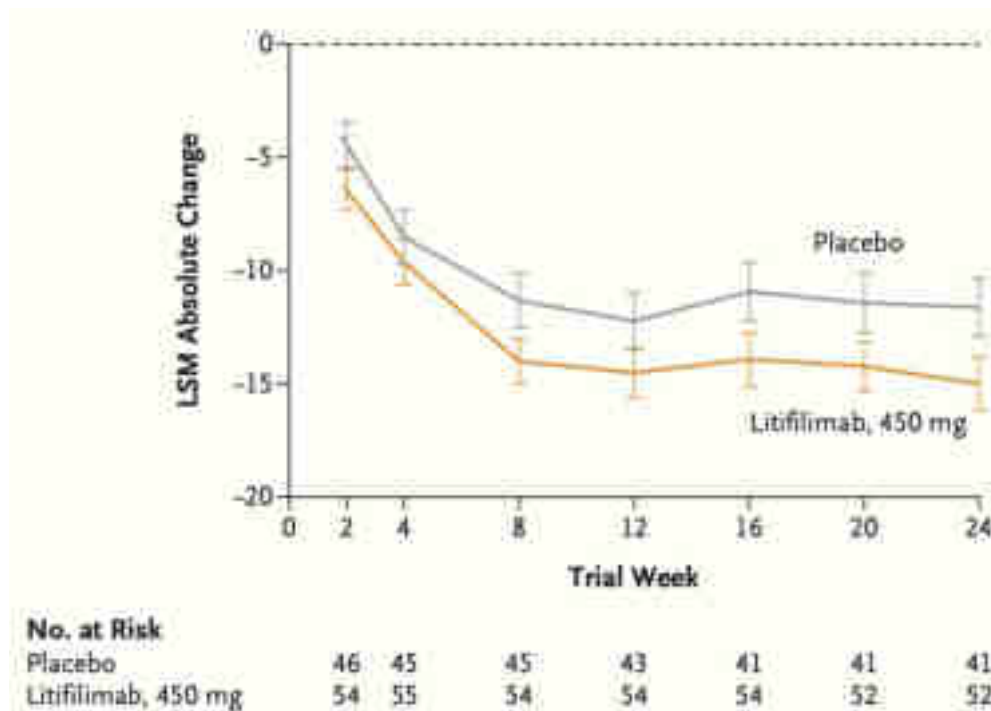


Figure 29 : Changement absolu du nombre total d'articulations gonflées (critère principal d'évaluation) (132)
 Le groupe ayant reçu le traitement présente moins d'articulations gonflées et douloureuses en comparaison du groupe non traité.

La partie B était composée de 132 patients atteints de lupus discoïde, avec une activité modérée ou sévère de la maladie, et comprenant ou non une symptomatologie systémique. Les patients ont été randomisés dans les groupes : litifilimab 50, 150 ou 250 mg ou placebo. Le critère d'évaluation principal, mesuré à 16 semaines, correspondait à la variation en pourcentage de l'indice CLASI par rapport à la valeur initiale. Les résultats de l'étude démontrent une **différence significative dans l'amélioration de cet indice** chez tous les patients des groupes traités en comparaison avec le placebo.

Une nouvelle étude en deux parties (Partie A Phase II / Partie B Phase III), multicentrique, randomisée et en double aveugle, AMETHYST, étudie litifilimab dans le lupus cutané subaigu et le lupus cutané chronique et a commencé le **recrutement de patients**. (131)

Une autre étude de phase III est en cours chez des participants atteints de lupus systémique actif déjà sous traitements standards. L'objectif principal de l'étude est de connaître l'effet du litifilimab sur la **réduction de l'activité de la maladie**. (133)

b. Daxdilimab

Le daxdilimab est un nouvel anticorps monoclonal qui cible les **pDC**. En se liant à l'immunoglobuline-like transcript 7 (ILT7), récepteur présent sur les pDC, il les épuise. Les **résultats sont prometteurs**. Pour l'instant, seule une étude de phase I a été réalisée et cette dernière a démontré une amélioration de l'activité de la maladie en corrélation avec une réduction des pDC cutanées et une diminution des IFN-I. Un essai de phase II dans le lupus discoïde modéré à sévère **est en cours** (NCT05591222). (131)

7. Inhibition de l'activation des TLR7/8

Au vu de l'importance d'une détection rapide et très robuste de l'ARN viral par le système immunitaire, ce dernier a développé de nombreux mécanismes pour détecter et répondre au plus vite, que l'ARN détecté provienne d'un corps étranger ou qu'il soit auto-dérivé. Les principaux récepteurs de ces ARN circulants sont les **récepteurs Toll-like** (TLR) 3, 7 et 8. Leur liaison induit l'activation de facteurs de transcription, notamment **IRF3**, entraînant la **production d'IFN-I**. Ces récepteurs jouent donc un rôle prépondérant dans la physiopathologie du lupus.

a. RNase humaine active : RSLV-132

L'ARN est l'un des principaux inducteurs de la production d'interférons par le biais de ces récepteurs et joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du lupus. RSLV-132 est une molécule de **RNase humaine catalytiquement active**, qui est fusionnée à une IgG1 Fc humaine. Ce nouveau médicament **dégrade l'ARN circulant**, inhibant ainsi l'activation immunitaire par les voies TLR et IFN, retrouvées dans le LES.

Cette molécule a été évaluée dans un essai de phase II sur 65 patients atteints de LES, avec une activité cutanée modérée à sévère et la présence de complexes immuns ARN. Ces patients étaient randomisés en deux groupes : un groupe recevant 13 doses de 10mg/kg de RSLV-132 et un groupe placebo (injection hebdomadaire pendant 1 mois puis injections bihebdomadaires pendant 5 mois). Le critère principal d'évaluation était l'impact sur le score moyen du CLASI. Ce critère n'a **pas été atteint** puisqu'aucune amélioration significative de ce score n'a été retrouvée dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

Une analyse ultérieure a démontré que les sujets du groupe traité ayant un SLEDAI élevé à l'admission dans l'étude avaient un taux plus élevé de réponses SRI-4 et de réponse BICLA par rapport aux patients du groupe placebo, montrant une meilleure efficacité du médicament dans ces conditions. Cela suggère que les patients présentant une **maladie systémique plus active sont les plus susceptibles de bénéficier de la thérapie par la RNase**.

La continuité du développement de cette molécule pourrait apporter une nouvelle thérapie dans le traitement de patients atteints de LES sévère. (134)

b. Inhibiteur de TLR7/8 : Afimétoran

Une autre technique pour inhiber l'activation de ces récepteurs TLR consiste à agir directement sur les récepteurs eux-mêmes. L'afimétoran, qui est un puissant **antagoniste** des TLR, a été développé initialement pour le traitement potentiel de différentes maladies auto-immunes. Il a montré une efficacité robuste avec une amélioration de la survie dans des **modèles murins de lupus établi et avancé**.

Ces résultats ont démontré un intérêt pour le développement d'une nouvelle approche thérapeutique prometteuse chez les patients atteints de lupus. Un essai de phase de IIB est en **cours de recrutement** (NCT04895696). Le critère d'évaluation principal est le taux de réponse au SRI-4 à la semaine 48. Les critères secondaires sont la réduction de la corticothérapie à $\leq 7,5$ mg par jour, le score BILAG, la réduction du nombre d'articulations enflées et sensibles ainsi que la sécurité et la tolérance. (135)

De nombreux traitements ciblant les interférons sont actuellement en développement et sont, pour certains, des **thérapies prometteuses et innovantes pour le futur de la maladie**. Cependant, il n'y a que l'anifrolumab qui possède actuellement une AMM. De nombreux médicaments ont ainsi vu leur développement s'arrêter après des résultats d'essais cliniques non concluants ; cela démontre la **complexité du développement** des médicaments dans ce domaine. De nombreuses molécules sont toutefois en phase II ou phase III avec de bons résultats, ce qui laisse de l'espoir sur l'arrivée de nouvelles thérapies prochainement, *Figure 30*.

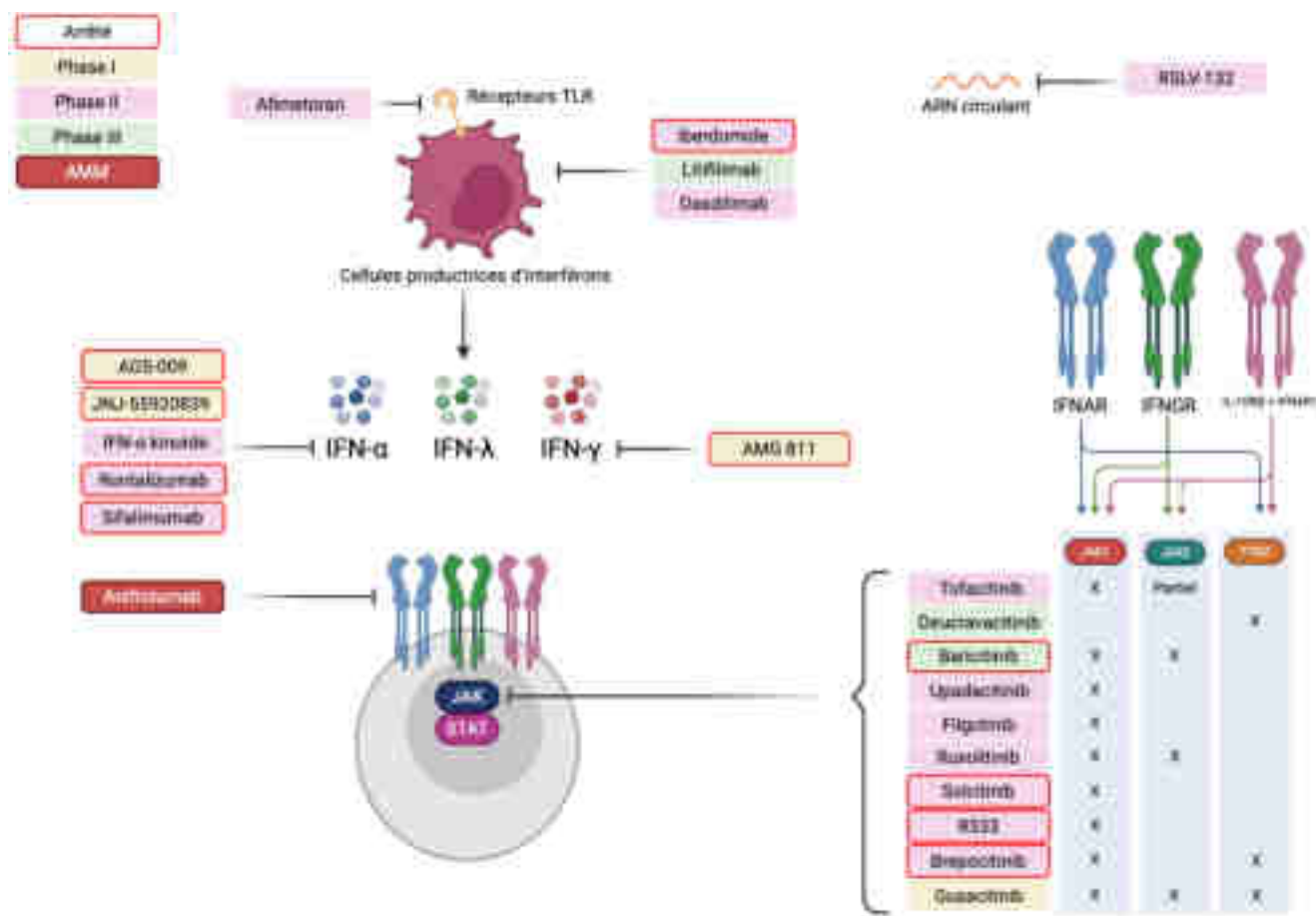


Figure 30 : Schéma récapitulatif du développement des traitements anti-interférons

Adapté de Rishi R. Goel et al., *Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases*. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 avec BioRender (38)

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes, telles que le LES, résultent d'un dysfonctionnement immunitaire conduisant à l'attaque des constituants de l'organisme par ses propres cellules immunitaires. Ces maladies se caractérisent par une rupture de la tolérance immunitaire, entraînant une **inflammation et des lésions irréversibles des tissus et des organes terminaux**. La **dérégulation de l'IFN de type I** est un **facteur commun** à de nombreuses maladies rhumatismales auto-immunes ; un grand nombre de patients atteints de maladies auto-immunes systémiques présentent une « signature interféron ». Toutefois, le rôle des interférons dans le déclenchement des maladies auto-immunes **varie considérablement d'un individu à l'autre, avec une implication variable de leur surproduction**. Dans le contexte du LES, une hyperstimulation des voies des interférons a été observée, et a été identifiée, résultant d'un **excès de produits issus de l'apoptose**, dû à une inefficacité de l'élimination des particules apoptotiques. Les interférons sont ainsi au cœur de la physiopathologie du lupus et de l'amplification de l'emballement immunitaire, causant la défaillance multi-organes.

Même si les traitements ciblant les interférons sont en développement et que la plupart sont en phase II ou III, beaucoup ont aussi été arrêtés pour cause **d'inefficacité ou d'effets indésirables**. En effet, les interférons prennent part à de nombreux mécanismes au sein de l'organisme, et leur inhibition peut avoir des effets délétères, notamment des infections. Cette difficulté de développement de nouveaux traitements, et surtout de traitements spécifiques au lupus et à sa physiopathologie, peut avoir plusieurs causes.

En premier lieu, le lupus est reconnu pour **son hétérogénéité**, tant clinique que physiopathologie. Les manifestations cliniques du lupus varient et comprennent des symptômes cutanés, articulaires, cutanéomuqueux, neuropsychiatriques, etc., qui sont **propres à chaque patient**. La complexité de la symptomatologie et du diagnostic complique le recrutement et la création de groupes de patients homogènes. De plus, la **race et l'origine ethnique** des patients ajoutent une autre couche d'hétérogénéité au lupus. Le lupus affecte majoritairement les femmes noires et hispaniques qui ont l'incidence, la prévalence et la gravité de la maladie les plus élevées, mais qui ne sont pas forcément les plus représentées dans les essais. Outre l'hétérogénéité, les défis au niveau des patients comprennent le **petit nombre de patients éligibles** en raison des nombreuses études concurrentes et une réticence accrue à participer aux essais cliniques. (130)

Ensuite, la construction des essais cliniques possède également ses problématiques. Les **critères d'inclusion et d'exclusion sont de plus en plus complexes**, comportant de nombreuses restrictions liées aux antécédents médicaux, à l'utilisation de produits biologiques avant l'inscription et aux tests de laboratoire, et ont conduit à une nouvelle **réduction du nombre de patients éligibles** pour les essais

cliniques. En effet, un paradoxe s'opère entre les critères d'inclusion, qui spécifient une activité de la maladie modérée à sévère, et des critères d'exclusion, qui restreignent l'étendue de l'activité de la maladie en limitant l'utilisation de corticoïdes ou d'autres traitements immunosuppresseurs. De plus en plus de médicaments ont été approuvés pour le lupus, et le traitement de fond évolue. Cependant, les critères d'inclusion et d'exclusion stagnent, **excluant davantage de patients des études cliniques**. (130) De nombreuses études de phase II évoluent et progressent, mais la conception des essais cliniques sur le lupus se maintient et limite le recrutement de patients. Un patient sera moins réticent à entrer dans une phase II qui randomise les patients en 1:1:1:1 (médicament:médicament:médicament:placebo), où il possède ainsi plus de chance de recevoir le médicament que dans une phase III randomisée en 1:1 (médicament:placebo). Ainsi, les essais de phase III peuvent facilement **décourager le recrutement** de patients avec une activité de la maladie accrue. Des essais cliniques, avec des **médicaments nouvellement approuvés comme comparateur**, peuvent être nécessaires pour encourager le recrutement dans les essais cliniques. (130)

Enfin, les investigateurs et les sites ont aussi leur rôle dans les problèmes de recrutement dans les essais cliniques. Le nombre **d'investigateurs expérimentés** dans la gestion du lupus et d'établissements d'essais cliniques adaptés dans ce domaine est insuffisant. Or, les mesures d'activité de la maladie sont complexes et nécessitent une **expertise**. En outre, la taille réduite des essais de phase II permet un suivi plus facile à tous les niveaux pour les investigateurs. Au contraire, les essais de phase III, s'étendant au monde entier et à des régions du monde disposant de moins de ressources, délèguent les responsabilités à des sites, à des chercheurs et à des investigateurs moins expérimentés ; les **résultats obtenus sont ainsi parfois mal interprétés**. L'implication continue des promoteurs dans les opérations et le suivi des essais cliniques est essentielle à leur succès. (130)

En conclusion, les traitements anti-interférons possèdent un **avenir prometteur** dans le traitement des patients atteints de lupus, mais leur développement nécessitera une amélioration des essais cliniques et des critères d'inclusion et d'exclusion des patients. De nombreux essais cliniques en cours sont en phases avancées, représentant peut-être de **futures thérapies** qui auront une place dans la stratégie thérapeutique du lupus, aux côtés des traitements standards.

BIBLIOGRAPHIE

1. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* déc 2020;67:87-94.
2. Tanaka Y, Kusuda M, Yamaguchi Y. Interferons and systemic lupus erythematosus: Pathogenesis, clinical features, and treatments in interferon-driven disease. *Mod Rheumatol.* 1 sept 2023;33(5):857-67.
3. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 16 avr 2019;50(4):907-23.
4. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <http://51.68.80.15/search/results?titre=interf%C3%A9ron>
5. CAVAILLON JM. Les Cytokines 2e édition. MASSON. 1996. 589 p.
6. Interféron (IFN) — acadpharm [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Interf%C3%A9ron_\(IFN\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Interf%C3%A9ron_(IFN))
7. L. Masson P. Immunobiologie de Janeway 4e édition. De Boeck Supérieur. 2018.
8. Lefèvre F. Le système interféron : structure, biologie, applications. *Ann Rech Vét.* 1989;20(1):17-38.
9. Planet-Vie [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Les interférons de type I et III : des effecteurs de l'immunité innée antivirale. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/les-interferons-de-type-i-et-iii-des-effecteurs-de-l>
10. Gros F, Fournel S, Liégeois S, Richard D, Soulas-Sprauel P. Atlas d'Immunologie : De la détection du danger à l'immunothérapie. DUNOD. 2018. 165 p.
11. 0315F.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0315F.pdf>
12. Callard R, Gearing A. The Cytokine. FactsBook. 1994.
13. Walter MR. Structural analysis of IL-10 and Type I interferon family members and their complexes with receptor. *Adv Protein Chem.* 2004;68:171-223.
14. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* févr 2015;15(2):87-103.
15. Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP Synthase is a Cytosolic DNA Sensor that Activates the Type-I Interferon Pathway. *Science.* 15 févr 2013;339(6121):10.1126/science.1232458.
16. Maarifi G, Smith N, Nisole S. La réponse interféron - Un grand pouvoir implique de grandes responsabilités. *médecine/sciences.* 1 mars 2020;36(3):206-9.
17. Randrianiony R. Ciblage de la voie des interférons de type I : stratégie prometteuse pour le traitement du lupus érythémateux systémique ? [Mémoire de diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Strasbourg; 2020.
18. Lee AJ, Ashkar AA. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Front Immunol.* 2018;9:2061.
19. Mosca M. Etude du mécanisme d'action de l'interféron alpha dans les néoplasmes myéloprolifératifs classiques. 2018.
20. Freytag D. Les interféropathies de type I : de la définition d'un nouveau groupe de maladies auto-inflammatoires à l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge des patients [Mémoire de diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Strasbourg; 2022.
21. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev.* déc 2004;202:8-32.
22. Clark D, Poole B. Interferon and Apoptosis in Systemic Lupus Erythematosus. In 2012.
23. Garcin G, Bordat Y, Chuchana P, Monneron D, Law HKW, Piehler J, et al. Differential Activity of Type I Interferon Subtypes for Dendritic Cell Differentiation. *PLoS ONE.* 5 mars 2013;8(3):e58465.
24. Schreiber G. The molecular basis for differential type I interferon signaling. *J Biol Chem.* 5 mai 2017;292(18):7285-94.
25. Karpusas M, Nolte M, Benton CB, Meier W, Lipscomb WN, Goelz S. The crystal structure of

- human interferon β at 2.2-Å resolution. *Proc Natl Acad Sci.* 28 oct 1997;94(22):11813-8.
26. Cheon H, Borden EC, Stark GR. Interferons and their stimulated genes in the tumor microenvironment. *Semin Oncol.* avr 2014;41(2):156-73.
 27. Gough DJ, Messina NL, Clarke CJP, Johnstone RW, Levy DE. Constitutive type I interferon modulates homeostatic balance through tonic signaling. *Immunity.* 24 févr 2012;36(2):166-74.
 28. Kaur S, Platanius LC. IFN- β -specific signaling via a unique IFNAR1 interaction. *Nat Immunol.* sept 2013;14(9):884-5.
 29. Li SF, Zhao FR, Shao JJ, Xie YL, Chang HY, Zhang YG. Interferon-omega: Current status in clinical applications. *Int Immunopharmacol.* nov 2017;52:253-60.
 30. Harris BD, Schreiter J, Chevrier M, Jordan JL, Walter MR. Human interferon- ϵ and interferon- κ exhibit low potency and low affinity for cell-surface IFNAR and the poxvirus antagonist B18R. *J Biol Chem.* 12 oct 2018;293(41):16057-68.
 31. Fung KY, Mangan NE, Cumming H, Horvat JC, Mayall JR, Stifter SA, et al. Interferon- ϵ protects the female reproductive tract from viral and bacterial infection. *Science.* 1 mars 2013;339(6123):1088-92.
 32. Marks ZRC, Campbell N, deWeerd NA, Lim SS, Gearing LJ, Bourke NM, et al. PROPERTIES AND FUNCTIONS OF THE NOVEL TYPE I INTERFERON EPSILON. *Semin Immunol.* 1 juin 2019;43:101328.
 33. Zhao FR, Wang W, Zheng Q, Zhang YG, Chen J. The regulation of antiviral activity of interferon epsilon. *Front Microbiol.* 2022;13:1006481.
 34. Targeting interferon- γ in hyperinflammation: opportunities and challenges - PubMed [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/34611329/>
 35. Kotenko SV, Durbin JE. Contribution of type III interferons to antiviral immunity: location, location, location. *J Biol Chem.* 5 mai 2017;292(18):7295-303.
 36. Vilcek J. Novel interferons. *Nat Immunol.* janv 2003;4(1):8-9.
 37. Odendall C, Dixit E, Stavru F, Bierne H, Franz KM, Fiegen A, et al. Diverse intracellular pathogens activate Type III Interferon expression from peroxisomes. *Nat Immunol.* août 2014;15(8):717-26.
 38. Goel RR, Kotenko SV, Kaplan MJ. Interferon lambda in inflammation and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* juin 2021;17(6):349-62.
 39. Chow KT, Gale M. SnapShot: Interferon Signaling. *Cell.* 17 déc 2015;163(7):1808-1808.e1.
 40. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000270.
 41. INTERFERONS_ALPHA-GAMMA.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/INTERFERONS_ALPHA-GAMMA.pdf
 42. Crow MK, Wohlgemuth J. Microarray analysis of gene expression in lupus. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(6):279-87.
 43. Rice GI, Forte GMA, Szykiewicz M, Chase DS, Aeby A, Abdel-Hamid MS, et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol.* déc 2013;12(12):1159-69.
 44. Sondes Taqman | Le monde en images [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55552>
 45. Service de dosage de biomarqueurs ultrasensible (SIMOA) Clinisciences [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/lire/analyses-d-echantillons-1095/service-de-dosage-de-biomarqueurs-1509.html#>
 46. RayBiotech [Internet]. 2022 [cité 8 nov 2023]. SIMOA - Single Molecule Protein Detection. Disponible sur: <https://www.raybiotech.com/cro-services/simoa-single-molecule-protein-detection/>
 47. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology.* 1 oct 2017;56(10):1662-75.
 48. Rönnblom L. The type I interferon system in the etiopathogenesis of autoimmune diseases. *Ups J Med Sci.* nov 2011;116(4):227-37.

49. Masson E. EM-Consulte. [cité 8 nov 2023]. Interférons et maladies auto-immunes. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/229390/interferons-et-maladies-auto-immunes>
50. LIPSKER D, SIBILIA J. Lupus érythémateux. Elsevier Masson SAS; 2013.
51. TSOKOS GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1 déc 2011;365(22):2110-21.
52. Pr AMOURA Z, Dr LE GUERN V, Dr BADER-MEUNIER B. Le lupus : 100 questions pour mieux gérer la maladie. MAXIMA. MAXIMA; 198 p. (100 questions pour mieux gérer la maladie).
53. Lupus Érythémateux Systémique (LES) [Internet]. RESO Bordeaux. [cité 17 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.reso-bordeaux.fr/pathologies/lupus/>
54. DANCHENKO N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/epdf/10.1191/0961203306lu2305xx>
55. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. sept 2021;17(9):515-32.
56. Miquel CH, Faz-Lopez B, Guéry JC. Influence of X chromosome in sex-biased autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 1 mai 2023;137:102992.
57. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune Interferon in the Circulation of Patients with Autoimmune Disease. *N Engl J Med*. 5 juill 1979;301(1):5-8.
58. Bronson PG, Chaivorapol C, Ortmann W, Behrens TW, Graham RR. The genetics of type I interferon in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol*. oct 2012;24(5):530-7.
59. D'Alfonso S, Barizzone N, Giordano M, Chiochetti A, Magnani C, Castelli L, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the 5' and 3' ends of the osteopontin gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. févr 2005;52(2):539-47.
60. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. avr 2013;72(0 2):ii56-61.
61. Cohen-Solal JFG, Jeganathan V, Grimaldi CM, Peeva E, Diamond B. Sex Hormones and SLE: Influencing the Fate of Autoreactive B Cells. In: Radbruch A, Lipsky PE, éditeurs. *Current Concepts in Autoimmunity and Chronic Inflammation* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006 [cité 5 nov 2022]. p. 67-88. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/3-540-29714-6_4
62. SONGY H. Effet des hormones sexuelles sur le système immunitaire : implication dans le lupus érythémateux disséminé. Strasbourg; 2011.
63. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun Rev*. mai 2010;9(7):494-8.
64. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz MJ. The influence of endogenous and exogenous sex hormones on systemic lupus erythematosus in pre- and postmenopausal women. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev*. sept 2014;13(4):262-6.
65. Genome.gov [Internet]. [cité 3 déc 2022]. Environmental Factors. Disponible sur: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Environmental-Factors>
66. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. sept 2016;28(5):497-505.
67. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci*. 28 mai 1993;686:12-27; discussion 27-28.
68. McKown T, Schletzbaum M, Unnithan R, Wang X, Ezeh N, Bartels CM. The effect of smoking on cumulative damage in systemic lupus erythematosus: An incident cohort study. *Lupus*. avr 2021;30(4):620-9.
69. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. mars 2010;9(5):A271-276.
70. Barbhaiya M, Costenbader KH. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. mai 2014;23(6):588-95.
71. Wolf SJ, Estadt SN, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. Human and Murine Evidence for Mechanisms Driving Autoimmune Photosensitivity. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cité 16 nov 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02430>
72. Quaglia M, Merlotti G, De Andrea M, Borgogna C, Cantaluppi V. Viral Infections and Systemic

- Lupus Erythematosus: New Players in an Old Story. *Viruses*. févr 2021;13(2):277.
73. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol*. août 2003;25(1):29-40.
74. Solhjoo M, Goyal A, Chauhan K. Drug-Induced Lupus Erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441889/>
75. What is drug-induced lupus? | Lupus Foundation of America [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.lupus.org/resources/about-drug-induced-lupus>
76. pms7.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/pms7.pdf>
77. pnds_-_lupus_systemique.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf
78. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. août 2012;64(8):2677-86.
79. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 16 févr 2024]. Table: Critères EULAR/ACR pour la classification du lupus érythémateux disséminé [a]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/crit%C3%A8res-eularacr-pour-la-classification-du-lupus-%C3%A9ryth%C3%A9mateux-diss%C3%A9min%C3%A9-a>
80. Martinet M. Lupus érythémateux systémique et anticorps anti-ADN natif: comparaison de méthodes entre un ELISA `` maison `` et des techniques automatisées.
81. Yang F, He Y, Zhai Z, Sun E. Programmed Cell Death Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res*. 1 déc 2019;2019:3638562.
82. Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis: Interferon and Beyond | Annual Review of Immunology [Internet]. [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-101921-042422?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
83. Richez_lupus.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/04/Richez_lupus.pdf
84. MATHIAN A. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0248866313010552?token=37E515F9FBC9ADC742D9AB27AED218B00ECDE21F7AC1A990B878F1CD5E4D3A58CB8DD45FC0584A28031C90054A7D8D88&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221026140722>
85. Niewold TB, Clark DN, Salloum R, Poole BD. Interferon Alpha in Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:948364.
86. Lupus – CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO) [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://maladie-autoimmune.fr/lupus-systemique-maladie-auto-immune/>
87. Diagnostic [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://lupus-suisse.ch/Fran-ais/Qu-est-ce-que-le-lupus/Diagnostic/mobile/>
88. Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients—extended report. *Rheumatology*. 1 juill 2007;46(7):1185-90.
89. CNRS Le journal [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Un nouvel espoir contre le lupus. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/un-nouvel-espoir-contre-le-lupus>
90. Liu W, Zhang S, Wang J. IFN- γ , should not be ignored in SLE. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cité 1 mars 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.954706>
91. BERSTIAS G, CERVERA R, T BOUMPAS D. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *EULAR Eur Leag Rheum*. 2012;Chapter 20.
92. Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 13 nov 2022;11(22):6714.
93. NEVARES A. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 oct 2022]. Lupus érythémateux

disséminé - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/maladies-rhumatismales-auto-immunes/lupus-%C3%A9ryth%C3%A9mateux-diss%C3%A9min%C3%A9>

94. Lupus : quel traitement ? [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/lupus-erythemateux/traitement>

95. APHP P. Le lupus systémique [Internet]. Centre de Référence National du LUPUS et Syndrome des Antiphospholipides. 2017 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://pitiasalpetriere.aphp.fr/lupus/le-lupus-systemique/>

96. Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 27 juin 2012;14(3):R155.

97. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum.* oct 1993;23(2 Suppl 1):82-91.

98. Hydroxychloroquine (Plaquenil) : un vieux médicament au profil toujours très intéressant [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/hydroxychloroquine-plaquenil-un-vieux-medicament-au-profil-toujours-tres-interessant>

99. Hydroxychloroquine [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hydroxychloroquine>

100. COVID19_G6PD_hydroxychloroquine.pdf [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: https://filiere-mcgre.fr/wp-content/uploads/2020/03/COVID19_G6PD_hydroxychloroquine.pdf

101. Arnaud PL. Actualités du lupus systémique en 2023. 2023;20.

102. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Table:Corticoïdes : Utilisations et effets secondaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/corticoïdes-utilisations-et-effets-secondaires>

103. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* janv 2024;76(1):59-67.

104. lupkynis-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_en.pdf

105. anx_133898_fr.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160218133898/anx_133898_fr.pdf

106. anx_152480_fr.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152480/anx_152480_fr.pdf

107. patients Le lupus érythémateux systémique [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: https://www.chu-nimes.fr/federation_maladies_dysimmunitaires/patients-le-lupus-erythemateux-systemique.html

108. Bruera S, Chavula T, Madan R, Agarwal SK. Targeting type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Front Pharmacol.* 2022;13:1046687.

109. Paredes JL, Niewold TB. Type I interferon antagonists in clinical development for lupus. *Expert Opin Investig Drugs.* sept 2020;29(9):1025-41.

110. Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* déc 2020;67:87-94.

111. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* nov 2016;75(11):1909-16.

112. Connelly K, Kandane-Rathnayake R, Hoi A, Louthrenoo W, Hamijoyo L, Luo SF, et al. Association of Modified Systemic Lupus Erythematosus Responder Index Attainment With Long-Term Clinical Outcomes: A Five-Year Prospective Study. *Arthritis Rheumatol.* mars 2023;75(3):401-10.

113. Houssiau FA, Thanou A, Mazur M, Ramitterre E, Gomez Mora DA, Misterska-Skora M, et al.

- IFN- α kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* mars 2020;79(3):347-55.
114. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 16 janv 2020;382(3):211-21.
115. VIDAL [Internet]. [cité 1 juin 2024]. SAPHNELO : nouvel anticorps monoclonal dans le traitement du lupus érythémateux systémique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30416-saphnelo-nouvel-anticorps-monoclonal-dans-le-traitement-du-lupus-erythemateux-systemique.html>
116. Drugs.com [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Saphnelo 300 mg/2 mL (150 mg/mL) injection Images - Pill Identifier. Disponible sur: <https://www.drugs.com/imprints/medicine-33236.html>
117. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* avr 2022;81(4):496-506.
118. First patients dosed in IRIS Phase III trial evaluating Saphnelo in lupus nephritis [Internet]. 2022 [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/medical-releases/first-patients-dosed-in-iris-phase-iii-trial-evaluating-saphnelo-in-lupus-nephritis.html>
119. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update - PubMed [Internet]. [cité 13 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37827694/>
120. CT-19785_SAPHNELO_PIC_INS_AvisDef_CT19785.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19785_SAPHNELO_PIC_INS_AvisDef_CT19785.pdf
121. Boedigheimer MJ, Martin DA, Amoura Z, Sánchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Kivitz A, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AMG 811, an anti-interferon- γ monoclonal antibody, in SLE subjects without or with lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2017;4(1):e000226.
122. Richter P, Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, Bratoiu I, Buliga-Finis ON, et al. Why Do We Need JAK Inhibitors in Systemic Lupus Erythematosus? *Int J Mol Sci.* 4 oct 2022;23(19):11788.
123. Nakayamada S, Tanaka Y. Novel JAK inhibitors under investigation for systemic lupus erythematosus: - where are we now? *Expert Opin Investig Drugs.* 3 oct 2023;32(10):901-8.
124. Nikolopoulos D, Parodis I. Janus kinase inhibitors in systemic lupus erythematosus: implications for tyrosine kinase 2 inhibition. *Front Med.* 29 juin 2023;10:1217147.
125. Morand E, Pike M, Merrill JT, van Vollenhoven R, Werth VP, Hobar C, et al. Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken Nj.* févr 2023;75(2):242-52.
126. VIDAL [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Ruxolitinib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ruxolitinib-23487.html>
127. Roivant. Roivant and Prioivant Announce Results from Phase 2 Study of Oral Brepocitinib in Systemic Lupus Erythematosus | Roivant Sciences Ltd. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://investor.roivant.com/news-releases/news-release-details/roivant-and-prioivant-announce-results-phase-2-study-oral/>
128. Jimenez PA, Sofen HL, Bissonnette R, Lee M, Fowler J, Zammit DJ, et al. Oral spleen tyrosine kinase/Janus Kinase inhibitor gusacitinib for the treatment of chronic hand eczema: Results of a randomized phase 2 study. *J Am Acad Dermatol.* août 2023;89(2):235-42.
129. Merrill JT, Werth VP, Furie R, Van Vollenhoven R, Dörner T, Petronijevic M, et al. Phase 2 Trial of Iberdomide in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 17 mars 2022;386(11):1034-45.
130. Khalili L, Tang W, Askanase AD. Lupus clinical trials and the promise of future therapies. *Rheumatol Immunol Res.* 1 sept 2023;4(3):109-14.
131. An update on clinical trials for cutaneous lupus erythematosus - Xie - The Journal of Dermatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.17161>
132. Furie RA, Van Vollenhoven RF, Kalunian K, Navarra S, Romero-Diaz J, Werth VP, et al. Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 8 sept 2022;387(10):894-904.
133. ctv.veeva.com [Internet]. [cité 6 juin 2024]. A Study to Learn About the Safety of Litifilimab

(BIIB059) Injections and Whether They Can Improve Symptoms of Adult Participants Who Have Systemic Lupus Erythematosus. Disponible sur: <https://ctv.veeva.com/study/a-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-biib059-litifilimab-in-adult-participants-with-acti>

134. Burge DJ, Werth VP, Boackle SA, Posada J. Evaluation of RNase therapy in systemic lupus erythematosus: a randomised phase 2a clinical trial of RSLV-132. *Lupus Sci Med*. 7 févr 2024;11(1):e001113.

135. Ranganathan U, Merrill JT, Crow MK, Delev N, Banerjee S, Grasela D, et al. PO.6.132 A phase 2b study of afimetroan (BMS-986256) in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE): optimization of a lupus clinical trial design. *Lupus Sci Med* [Internet]. 1 oct 2022 [cité 7 juin 2024];9(Suppl 2). Disponible sur: https://lupus.bmj.com/content/9/Suppl_2/A100

Nom : KIEGER **Prénom :** Lina

Née le : 08 mai 1999

TITRE DE LA THÈSE :

LES ANTI-INTERFÉRONES DANS LE TRAITEMENT DU LUPUS

Date et lieu de la soutenance : Le 15 novembre 2024 à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune complexe et hétérogène, qui résulte **d'anomalies des systèmes immunitaires inné et adaptatif** avec une production d'auto-anticorps ciblant les tissus sains, entraînant différentes manifestations cliniques allant des éruptions cutanées aux atteintes rénales sévères. Parmi les facteurs impliqués dans la physiopathologie du lupus, les interférons, et en particulier les **interférons de type I (IFN-I)**, jouent un rôle central.

Au vu de leur rôle prépondérant dans la physiopathologie du lupus, les cibler devient une **stratégie thérapeutique**. Néanmoins, à l'heure actuelle, peu de traitement ciblant les interférons ont obtenu une AMM ou une phase III concluante, ce qui démontre la **complexité du développement dans ce domaine**.

ABSTRACT :

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex and heterogeneous **autoimmune disease**, resulting from abnormalities in the innate and adaptive immune systems, with production of autoantibodies targeting healthy tissues, leading to a variety of clinical manifestations ranging from skin rashes to severe kidney damage. Among the factors involved in the pathophysiology of lupus, interferons, and in particular **type I interferons (IFN-I)**, play a central role.

Given their preponderant role in the pathophysiology of lupus, targeting them is becoming a therapeutic strategy. However, to date, few treatments targeting interferons have been granted marketing authorization or have completed a conclusive Phase III trial, demonstrating the **complexity of development in this field**.

MOTS- CLÉS :

Lupus érythémateux systémique – Interféron – Anti-interférons - Inflammation - Traitements

KEY WORDS :

Systemic lupus erythematosus - Interferon - Anti-interferons - Inflammation - Treatments