

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA1-



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MEDICAMENTS ET AUTO-IMMUNITE

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : juillet 2021.

Présentée par :

- BRADAI Nassima.
- KATEB Feirouz.
- MESTARI Razika.

Devant le jury :

- Président : Pr BENAIZIZ .OUARDA : professeur en Pharmacie galénique.
- Membres : Dr.RACHDI .N: Assistante en Immunologie.
- Memmbre :Pr CHERGUELAINÉ : professeur en Immunologie.
- Promoteur: Pr. BOUDJELLA M.L: professeur en Immunologie.

Remerciement

Au nom de dieu clément et

Miséricordieux, le plus grand merci lui

Revient de nous avoir aidé tout au long de nos études, et de

Nous avoir aidées a réalisé ce travail

Nous remercierons les membres de jury

Madame RACHDI qui a inspirées le sujet de ce modeste mémoire ;

Madame BENAZIZ Et Mr CHERGLAINE qui nous on fait l'honneur de

Jurer notre travail.

Nous remercier notre encadreur Mr : BOUDJELLA, qui nous encadrés avec patience durant la réalisation de fin d'études. Ses conseils nous ont été bien utiles, notamment pour la rédaction de ce mémoire.

Nous remercions l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre

Formation durant ces 05 dernières années.

Nous remercierons aussi tous les personne qui aider pour faire ce travail.

DEDICACE

En ce jour discriminant,

Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant

« Dieu »

Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail.

Après de longues années d'études,

Que j'ai le plaisir de dédier : A ma Mère ; le sert de mon existence et

L'ensemble de sacrifice, de tendres, de patience et d'amour, qui été pour moi.

Un cœur veillant pendant toute ma vie

A Mon père ; le plus adorables des papas, qui m'a transmis tout le savoir,
symbole De courage et de tendres.

A mes sœur : Asma , Fulla , Meriem , Hadjer , Sara.

A mes frère : Mohammed , Abd salam.

A mes très chère amies ; Amel , Ahlam.

A toutes mes collègues d'étude.

A tout qui mon aidée de loin ou de prés pour réaliser ce travail.

" Razika "

DEDICACE

En ce jour discriminant,

Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant

« Dieu »

Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail.

Après de longues années d'études,

Je dédie ce travail à ceux qui me sont les chers au monde :

Mes parents,

Mes chers frère : Nouredine , Abd Elrahman .

Mes sœurs ceux qui sont toujours à mon côté pour me soutenir

Et m'encourager

A mes très chère amies : Nassima , Fatima.

A tous les enseignants du département du Pharmacie.

"Feirouz"

DEDICACE

En ce jour discriminant,

Je tiens en premier lieu à remercier le tout puissant

« Dieu »

Pour m'avoir protégé et aider à achever ce travail.

Après de longues années d'études,

Je dédie ce travail à ceux qui me sont les chers au monde :

Mes parents,

Mes chers frères,

Mes sœurs

Et m'encourager

A toute ma grande et petite famille.

A mes très chère amies.

A tous les enseignants du département du Pharmacie.

"Nassima"

TABLE DES MATIERES:

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.1

Partie théorique

I. Chapitre : Les maladies auto-immunes.....	4
1. Définition	4
2. Epidémiologie	5
3. Facteurs de risque des maladies auto-immunes.....	11
4. Physiopathologie des maladies auto-immunes.....	18
4.1. Mécanismes de tolérance centrale du thymus.....	18
4.2. Rupture de tolérance périphérique.....	19 ;
5. Conséquences de la rupture de la tolérance.....	22
6. Les différents types du lupus.....	24
6.1. Lupus érythémateux systémique.....	24
1. Définition.....	24
2. Les causes directes des lésions tissulaires.....	25
3. La source principale des auto-antigènes du lupus systémique.....	27
4. Les bases génétiques du lupus érythémateux systémique	28
5. Des facteurs environnementaux initiant ou favorisant le développement du lupus érythémateux systémique.....	31
6. Le rôle central des lymphocytes B	35
7. Le contrôle de la réaction auto-immune par les lymphocytes T.	35
8. Le rôle des cellules dendritiques.....	36
9. Le rôle pléiomorphe des cytokines et chimiokines	36
10. Les polynucléaires une source d'auto-antigènes et de cytokines..	37
11. Cellule endothéliale et pathologie cardiovasculaire	38
6.2. Lupus induit	39
1. Définition du médicament.....	39

2.	Iatrogénie médicamenteuse.....	40
3.	Définition de lupus induit.....	42
4.	Historique des médicaments inducteurs de lupus.....	43
5.	La durée du traitement inducteur.....	43
6.	Médicaments les plus fréquemment incriminés dans les lupus induits....	45
7.	Mécanisme de lupus induit	46
8.	Les signes biologiques des lupus induits	48
9.	Les manifestations cliniques	50
II. Chapitre : autres exemples de maladies auto-immunes induites		52
1.	Hépatite induite.....	53
2.	Thyroïdite induite.....	55

Etude analytique des cas/non cas de lupus induit

1.	Lupus induit par les inhibiteurs de check point immunitaire : expérience d'un centre Melbase et étude de la base nationale de pharmacovigilance.....	57
2.	Lupus induit par les statines : étude cas/non-cas dans la banque française de Pharmacovigilance.....	58
3.	Le risque de lupus induit par anti-TNF alpha.....	60
Conclusion		63
Références		70

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Exemple de taux de prévalence de maladies auto-immunes.....	6
Tableau2 : Prévalence des signes cliniques et biologiques dans les lupus induits.....	8
Tableau3 : Médicaments inducteurs d'hépatite associée à des auto anticorps.....	13
Tableau4 : liste des médicaments incrimines dans le lupus induit.....	45
Tableau5 : Prévalence des signes cliniques et biologiques dans les lupus induits.....	51
Tableau6 : Médicaments inducteurs d'hépatite associée à des auto anticorps.....	53
Tableau7 :les médicaments les plus incrimines dans la thyroïdite auto-immune.....	55

Liste des figures:

Figure1 :Prévalence moyenne du MAI par prédominance de sexe.....	10.
Figure2 : Age moyen d'apparition des MAI	11
Figure3 : La pathogénicité de certains idiotypes.....	23
Figure4 : Métabolites inhabituels, hautement réactifs produits par oxydation enzymatique de certains médicaments.....	46
Figure5 : Anticorps anti médicaments et auto anticorps induits par conjugaison à une protéine d'un métabolite réactif du médicament.....	47

RESUME

L'auto-immunité est la rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis des Ag du soi ; entraînant des lésions cellulaires et tissulaires induites par les lymphocytes B et T produisant des auto-AC dirigés contre des auto-Ag, à l'origine de l'apparition des MAI. Les MAI sont définis à base des critères cliniques, étiologiques et biologiques. Elles sont classées en MAI spécifiques d'organe comme thyroïdite auto-immune, hépatite auto-immune et non spécifiques comme Le lupus érythémateux systémique (LES). Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie d'origine immunologique. La survenue d'un LES résulte d'un terrain génétique favorisant et de l'exposition à un environnement y compris la forte consommation de certains médicaments .L'oxydation enzymatique d'hydralazine et la procainamide en métabolites inhabituels a été tenue responsable de l'induction d'AC anti-histones sans présence d'anti ADN natifs et les signes cliniques orientent vers le lupus induit.

Certains médicaments peuvent induire d'autres MAI tel que : hépatite auto-immune et les antiépileptique ; la thyroïdite et l'amiodarone ... ext .

Le traitement des MAI induites implique l'arrêt du médicament incriminé.

Abstract

Autoimmunity is the breakdown of immune tolerance with respect to antigens causing cell and tissue damage induced by B lymphocytes AND T lymphocytes producing autoantibodies to auto antigens ,at the origin of autoimmune diseases. autoimmune diseases are defined based on clinical , etiological, and biological criteria .they are classified into specific autoimmune diseases like systemic lupus erythematosus The systemic lupus erythematosus is a disease of origin immunological. The SLE results from a favorable genetic background and exposure to the environment including high consumption of drugs. Enzymatic oxidation of hydralazine and procainamide to unusual metabolites was held responsible for the induction of anti-histones AB without the presence of native anti-and and the clinical signs point to induced lupus.

Certain drugs can induce other AIDs such as autoimmune hepatitis and antiépileptic ,and autoimmune thyroiditis and amiodaron..ext.

Treatment of AIDs involves discontinuation of treatment.

Liste des abréviations

MAI : maladies auto-immunes.

AHAI : l'anémie hémolytique auto-immune.

LED : le lupus erythémateux disséminé.

PR : le polyarthrite rhumatoïde.

SEP : la sclérose en plaques .

lymphocytes TH1 : lymphocytes T helper 1.

Ag : antigène.

IPEX: le syndrome d'immunodérégulation , de polyendocrinopathie et d'entéropathie lié au chromosome X.

APECED : Autoimmune Polyendocrinopathy candidiasis Ectodermal .dystrophy.

ALPS : autoimmunelymphoproliférative syndrome.

FoxP3 : forkhead box P3.

HLA : human leukocyte antigen.

TCR : T cell receptor .

CPA : cellule présentatrice d'antigène.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

ADN : acide désoxyribonucléique.

VEB : virus d'Epstein-barr.

HSP : heat shock protein .

l'IL : l'interleukine.

Lc : lymphocyte.

DC : les cellules dendritiques.

HTLV-1 : virus T-lymphotrope humain.

TLR : les récepteurs Toll-like.

CpG : cytosine-phosphate-guanine.

NK : les cellules natural killer.

IFN : interférons alpha gamma.

CI : le complexe immun.

SRH : système réticulo-histiocytaire.

GR : globules rouges.

TSH : la thyro-stimulin-hormone.

PNN: polynucléaires neutrophiles.

CSF : colony-stimulating factor

LS : lupus systémique.

NMDA : le N-méthyl-D-aspartate

Ac : un anticorps.

aPL : anti phospholipides

TNF : tumornecrosis factor alpha

RNP : une ribonucléoprotéine .

SRA : système rénine-angiotensine.

SAP : serumamyloid P

Tim-4 : T-cellimmunoglobulinandmucindomaincontaining molecule-4.

IRF5 : d'InterferonRegulatory Factor 5.

MAD5 : melanoma differentiation-associated protein 5.

NOD : non-obese diabetic.

DAI : le diabète auto-immun.

BLyS : B-Lymphocyte Stimulator.

IRF : interferon regulatory factor.

BCR : B-cellreceptor.

TLR : les récepteurs Toll-like.

AMM : une autorisation de mise sur le marché .

ARN : acide ribonucléique.

CCL2 : le chemokine ligand 2.

AAN: d'anticorps antinucléaires

5-ASA : l'acide 5-aminosalicylique.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

LE : lupus érythémateux.

CYP 3A1 : cytochrome P 3A1

ASAT : l'aspartate amino transférase.

ALAT : alanine aminotransférase.

TSH : thyroestimuline.

ATPO : anticorps antithyroperoxydase.

aTG : anti-thyroglobuline.

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

INTRODUCTION

INTRODUCTION:

Le système immunitaire désigne un ensemble de facteurs cellulaires et humoraux ayant pour but de protéger l'organisme des agressions provenant d'agents exogènes (bactéries, virus, parasites) ou endogènes (cellules tumorales) reconnus comme n'appartenant pas au « soi ». Les principales cellules du système immunitaire jouant un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie sont les lymphocytes T et B.

Néanmoins, le système immunitaire est susceptible de générer des clones T et B capables de reconnaître des Ag du soi encore appelés clones auto-réactifs. Ce sont les phénomènes dits de tolérance immunitaire qui permettent de prévenir la survenue de processus auto-immuns grâce à l'élimination ou au contrôle de ces clones auto-réactifs.

Dans certaines conditions non physiologiques, une dérégulation du réseau d'interactions cellulaires et moléculaires contrôlant la présence ou l'expansion de cellules auto-réactives peut conduire à une rupture de tolérance au soi caractérisée par l'activation et la multiplication de ces cellules et au développement d'une maladie auto-immune (MAI).

Les MAI sont un groupe de maladies hétérogènes, rares et polymorphes. Les lésions observées au cours des MAI sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi « la rupture de la tolérance immunitaire »

Les MAI sont généralement classées en spécifiques d'organes et en non spécifiques.

Toutefois, la plupart des MAI sont des maladies de déterminisme multifactoriel: facteurs génétiques et environnementaux comme les médicaments.

L'intolérance médicamenteuse peut induire des MAI comme le lupus induit, l'hépatite auto-immune et la thyroïdite auto-immune. Leurs mécanismes immunopathologiques restent complexes et mal élucidés.

Les maladies auto-immunes (MAI) induites par les médicaments ne peuvent donc être définies que sur un ensemble de critères :

- biologiques,
- manifestations cliniques et surtout la prise du médicament.

Partie théorique

I.CHAPITRE : LES MALADIES AUTO-IMMUNES

I.1.Définition:

Le système immunitaire ne développe normalement pas de réaction agressive vis-à-vis des tissus de l'hôte qui l'héberge : c'est ce qu'il est convenu d'appeler la tolérance immunitaire physiologique. Néanmoins, tout sujet sain, indemne de pathologie auto-immune, héberge des lymphocytes auto-réactifs dirigés contre divers auto-antigènes, ou antigènes du « soi ». L'existence de ces lymphocytes auto-réactifs est attestée par la présence d'auto-anticorps naturels et par la possibilité expérimentale d'induire des lignées ou des clones de lymphocytes T auto-réactifs à partir de sang humain normal, ou même de provoquer une maladie auto-immune par l'administration d'auto-antigènes à des animaux normaux, n'ayant pas de prédisposition particulière à développer une pathologie auto-immune spontanée. L'absence de maladies auto-immunes malgré la présence de lymphocytes B et T auto-réactifs est un paradoxe central de l'immunologie, dont les mécanismes sont d'autant plus importants à analyser que c'est la rupture de cette tolérance au soi qui est responsable de l'émergence des maladies auto-immunes[1].

Les maladies auto-immunes (MAI) forment un ensemble de maladies chroniques alternant des phases de poussées et des phases de rémission. Les manifestations cliniques sont diverses et dépendent de l'organe ciblé par le système immunitaire [2]. Elles représentent l'expression pathologique du phénomène d'auto-immunité. Toutefois, la plupart des MAI sont des maladies multifactorielles qui résultent non pas d'un seul facteur génétique mais de l'action conjointe de facteurs génétiques et environnementaux [3]. L'interaction de ces facteurs se traduit par une perte de l'homéostasie immunitaire, entraînant une rupture de tolérance immunitaire (« horrorautotoxicus » décrit par Ehrlich au XIXème Siècle)[4] qui contrôlent à l'état physiologique le niveau d'activation des lymphocytes T et B périphériques vis à vis des auto-antigènes exprimés par les tissus de l'organisme. Les mécanismes directement responsables de lésions tissulaires au cours des maladies auto-immunes recoupent en grande partie ceux mis en jeu par toute réaction immunitaire dirigée contre un antigène étranger[5].

Ivan Roitt a classé en deux catégories les MAI qui en résultent : d'une part, les affections spécifiques d'organe (comme la myasthénie, le pemphigus, les anémies hémolytiques auto-

immunes, AHAI, le diabète juvénile insulino-dépendant, et la thyroïdite d'Hashimoto) ; de l'autre, les affections non spécifiques d'organe (comme le lupus érythémateux disséminé [LED], le syndrome de Gougerot Sjogren, la sclérodermie systémique et la polyarthrite rhumatoïde [PR]). Il est logique d'incriminer les antigènes de l'organe cible dans le déclenchement des troubles du premier type, alors que, dans celui des troubles du second, c'est forcément le système immunitaire que l'on doit suspecter[4].

En effet, reconnaître qu'une maladie est auto-immune implique un cadre nosologique davantage fondé sur :

- la nature d'un processus
- la production d'effecteurs lymphocytaires spécifiques d'antigènes du soi
- que sur l'étiologie [6].

I.2.Epidémiologie:

I.2.1.Epidémiologie des maladies auto-immunes :

Il s'agit de maladies rares, touchant 5 à 10% de la population mondiale (les maladies rares étant définies par une fréquence de survenue inférieure à 1/2000)(tableau 1). Dans 80% des cas, ce sont des pathologies à prédominance féminine [7].

Elles représentent la troisième cause de morbidité des pays développés, après les maladies cardiovasculaires et cancéreuses. On dénombre à ce jour environ 80 maladies auto-immunes[7].

Tableau1 :Exemple de taux de prévalence de maladies auto-immunes[7].

MALADIES AUTO-IMMUNES	PREVALENCE
Thyroïdite auto-immune	1% de la population féminine
Polyarthrite rhumatoïde	0,5% de la population féminine
Syndrome Gougerot-Sjögren1à 5/1000	
Diabète de type I	2 à 3/1000
Maladie Coeliaque1/300 à 1/1000	
Lupus et Sclérose en plaque (SEP)	1/2000
Maladie de Crohn1/10000	
Myasthénie	14/100000
Sclérodemie (cutanée diffuse)	5/100000

I.2.2.Géo-épidémiologie :

Les études de prédominance inclusés dans cette analyse ont été limitées à études dans lesquelles la date employée pour définir la prédominance était les 20 dernières années (1989-2008). Pour les maladies et les secteurs dans lesquels les nombreuses études étaient disponibles, cependant, nous avons employé un plus restrictif période de temps (1995-2008 pour des gravis de myasthénie et arthrite rhumatoïde ; 2000-2008 pour la maladie cœliaque, la maladie de Cohn, colite ulcérate, diabète de type 1, sclérose en plaques, et lupus systémique érythémateux). Cette restriction de temps pour le syndrome de barre de Guillain, pemphigus, dermatomyosite, poly myosite, ou conditions hématologiques (anémie hémolytique auto-immune, le purpura thrombopénique idiopathique, ou l'anémie pernicieuse), ainsi ces maladies ne sont pas inclus dedans le tableau synoptique (tableau 2). En outre, nous avons exclu deux des maladies incluses dans l'étude cystite interstitielle et endométriose, parce qu'il y a moins de certitude concernant le leur classification en tant que conditions auto-immunes. Ainsi, cette analyse des données de prédominance sont basées sur les 29 maladies [8].

Comme remarquable par l'étude d'Eaton, les évaluations de prédominance des données d'enregistrement d'hospitalisation–Danoises- sont sensiblement sous-estimées pour les maladies avec de bas taux d'hospitalisation. Cette sous-estimation est le plus évident pour

l'alopecie, la maladie cœliaque, hyperthyroïdisme, hypothyroïdisme, psoriasis et vitiligo, pour lesquels les taux sont 5-10 fois plus hauts dans les études de l'Europe ou les Etats-Unis en utilisant une plus large méthode d'évaluation. Les évaluations sont pas directement comparable aux évaluations des études a limité à des populations plus âgées (par exemple, d'âges 50 ans). Les études de la maladie cœliaque examinent principalement les études qui incluent la maladie asymptomatique détectée par l'anticorps examinant en même temps que biopsies de suivi. Dans une étude de 50.700 adultes dans les Pays Bas, la prédominance de la maladie cœliaque médicalement diagnostiquée (définie sur base d'adhérence à un régime libre de gluten en même temps que le diagnostic la confirmation) était 16 par 100.000, et la prédominance de la maladie non diagnostiquée était 350 par 100.000[8].

Il y a un manque de données courantes de prédominance des secteurs autres que L'Europe et l'Amérique du Nord pour plusieurs des maladies auto-immunes (Tableau 2).

Les taux pour la plupart des maladies sont recouvrement semblable (ou d'envergure gammes) à travers des secteurs géographiques. Pour l'uvéite, cependant, la prédominance rapportée d'une étude en Inde est beaucoup plus haute que les données des études de classification aux Etats-Unis et Finlande en tant que conditions auto-immunes. Ainsi, cette analyse des données de prédominance sont basées sur les 29 maladies [8].

Tableau 2 : Données récentes de prévalence des MAI par zone géographique [8].

DISEASES	Hospital-based Data, Denmark ^b	Hospital and non-Hospital-based data			
		Studies from Europe, North America, Australia, New Zealand		Studies from Asia, Middle East, Caribbean, South America	
	Rate per 100,000	Rate per 100,000	Study area	Rate per 100,000	Study area
Addison	18	11-14	UK, Italy, Norway		
Alopecia	21	17	US		
Celiacdisease	50	180-350 740-1000 1900	Greece, Netherlands Iceland, Italy Finland	140-280 470-600 900	Iran, Tunisia Brazil, Argentina Turkey
Crohndisease	225	28-53 96-201	Bosnia-Herzegovina, Hungary US, Spain, Denmark, New Zealand	6-63	Puerto Rico, Malaysia, Lebanon
Ulcerativecolitis	378	143-294	US, Hungary, Denmark, New Zealand [6 102	Lebanon Puerto Rico
Diabetes (Type 1) All ages All ages Ages < 20 Ages < 20 Ages < 20	946	118 340-570 87-120 227-355 70	Lithuania UK, Sweden, Australia Spain, Germany US, New Zealand US- American Indian	31 110-270	Bahamas Kuwait, SaudiArabia
Liver – Chronic active hepatitis	45	11-17 36	Spain, Sweden, Norway US-Alaska Natives	3-8	Singapore
Liver – Primary Biliarycirrhosis	12	15-40 4-20	Norway, Finland, Spain, UK, US, Australia		
Thyroid – Hyper	629	500 626	US UK	20	Iran
Thyroid – Hypo	62	300 2980	US UK	350	Iran
Multiple sclerosis	182	177-358 100 121-200	US, Canada Canada-First Nations	4-20 13	Colombia, Brazil, Argentina [

		46 50	Italy, Greece, France, Ireland Norway Portugal, New Zealand	11-62	Japan Kuwait, Jordan, Iran
Myasthenia gravis	18	8-15	Greece, Estonia, Croatia Netherlands, Sweden, UK	3 7	Colombia Curacuo and Aruba
Polymyalgiarheumatica	112	739 150-370	US Greece		
Psoriasis	197	696- 1527	US, UK		
Psoriaticarthritis		57 140-190 500	Greece Iceland, Norway, Denmark, US Australia- Aboriginie		
Rheumatoidarthritis	381	310-810	France, Hungary, Spain, Greece, Turkey, UK	120- 280 510- 550 197	Thailand, Phillipines, Vietnam, China India, Pakistan Argentina
Sjo`gren syndrome	48	350 110 93-150 600 600	UK Denmark (ages 30- 60) Greece Greece – (women) Slovenia	330- 770 720- 1560	China Turkey (women)
Systemicsclerosis	23	5-34 10-66	France, Greece, Spain, Italy, US US–Native Americans	20-24 30	Australia Phillipines
Systemic lupus Erythematosus	32	34-150 42	US, Spain, Greece Canada-1st Nations	19 45 93	SaudiArabia Australia Australia- aboriginal
Systemicvasculitis		9-14	France, UK	10	Australia
Wegener granulomatosis	10	2-10	France, Norway, Australia, New Zealand		
Uveitis (iridocycltis)	149	69-115	US, Finland	730	India
Vitiligo	29			93	China

I.2.3.Genre :

De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme (figure 1). Les femmes ont 2.7 fois un plus grand risque que des hommes d'acquérir une MAI et 78% d'MAI sont plus terrain commun dans les femelles . La raison de ce risque accru demeure inconnue. Théories essayant d'expliquer ceci incluent l'auto-immunité induite par microchimérisme , l'effet des hormones femelles sur l'immunité ,et l' action de chromosome X [9].

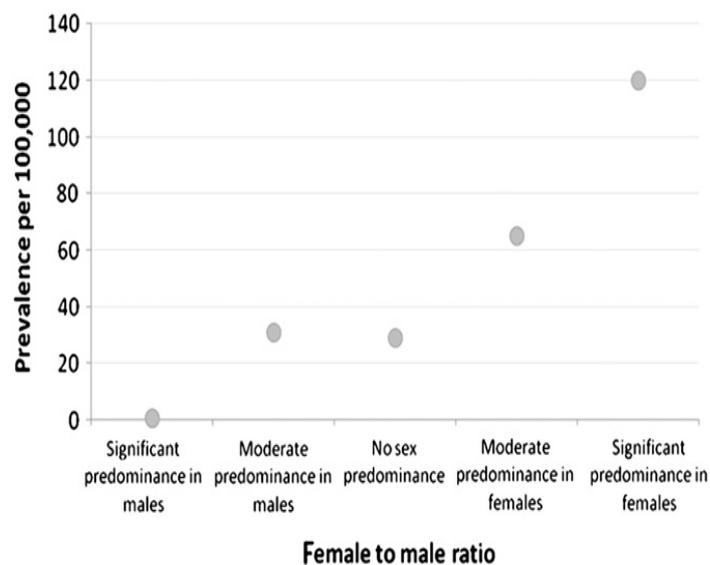


Figure1 : Prévalence moyenne du MAI par prédominance de sexe[9].

I.2.4.L 'âge:

Les maladies auto-immunes sont des pathologies fréquentes chez le sujet jeune. Leur incidence diminue avec l'âge. Certaines maladies auto-immunes s'éteignent avec l'âge et les nouveaux cas se raréfient (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde), d'autres peuvent survenir à tout âge (maladie de Basedow, purpura thrombopénique). Nous avons identifié des données fiables pour rapporter une évaluation pour l'âge moyen de début pour 65 des 81 MAI. L'âge le plus commun du début est dans le groupe d'âge de l'40-49 an avec les 15 maladies (figure 2)[9].

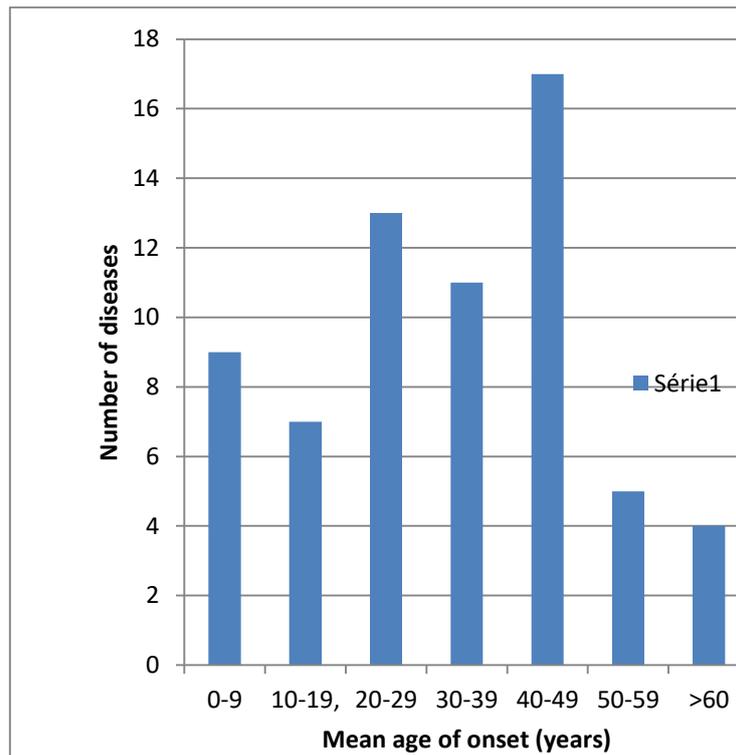


Figure2:Age moyen d'apparition des MAI[9].

I.3.Facteurs de risque des maladies auto-immunes:

Les maladies auto-immunes sont des maladies multifactorielles ; résultant de l'association de facteurs génétiques et de l'environnement [10]

Exception : La prédisposition génétique dans la majorité des maladies auto-immunes est liée à l'effet combiné de nombreux gènes. Mais il existe quelques rares cas de maladies auto immunes associées à un seul gène. Dans ce cas, être porteur d'une mutation dans un gène donné augmente fortement le risque de développer la maladie (d'où le terme de maladies auto-immunes monogéniques). Par exemple, la polyendocrinopathie auto-immune type 1 (appelée aussi syndrome poly auto-immun APECED) est une maladie auto immune rare, liée à des mutations dans un seul gène, le gène AIRE. Ce dernier est impliqué dans les mécanismes de tolérance immunitaire centrale. Un deuxième syndrome extrêmement rare, appelé « entéropathie auto immune de type 1, liée à l'X » ou syndrome IPEX, est causé par des mutations dans le gène FoxP3. Ce dernier joue un rôle clé dans la différenciation et spécialisation de certains lymphocytes T régulateurs. L'ALPS (syndrome lymphoprolifératif auto-immun) est dû à une mutation de Fas et/ou de Fas-Ligand (défaut d'apoptose)[10].

Les maladies auto immunes causées par une mutation dans un seul gène sont extrêmement rares ! Néanmoins, leur étude présente un grand intérêt : L'identification des gènes dont les mutations sont à l'origine de ces maladies permet d'élucider certains des mécanismes clés dans la prévention des maladies auto-immunes[10].

I.3.1.Facteurs génétiques :

A- Gènes de prédisposition

En dehors de ces cas exceptionnels de formes « monogéniques » de maladies auto-immunes, les études menées sur les maladies auto-immunes suggèrent fortement que la composante génétique impliquée dans le déclenchement de ces maladies chez l'homme est liée à une combinaison de nombreux allèles de susceptibilité [10].

- Gènes HLA :

Les gènes de susceptibilité jouant le plus grand rôle dans le déclenchement des maladies auto-immunes sont certainement les gènes HLA. Les gènes les plus souvent impliqués sont les gènes HLA-DP, -DQ et -DR (tableau 3). L'association entre certains allèles HLA et des maladies auto-immunes n'est pas fortuite ni surprenante puisque les réponses auto-immunes mettent en jeu les lymphocytes T et que la capacité des lymphocytes T à répondre à un antigène particulier dépend des protéines HLA qui présentent l'antigène au lymphocyte T. L'association « HLA » ↔ « maladie auto-immune » peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière des protéines codées par certains allèles HLA à présenter certains auto-antigènes aux lymphocytes T. Une autre hypothèse pour expliquer l'association entre allèles HLA et maladies auto-immunes fait appel au rôle des allèles HLA dans l'établissement du répertoire du récepteur des lymphocytes T, le TCR [10].

Quelques exemples d'associations entre allèles HLA et maladies auto-immunes :

- Spondylarthrite et HLA-B27 : La quasi-totalité (plus de 90%) des malades atteints de spondylarthrite ankylosante expriment la molécule HLA-B27 alors qu'elle n'est présente que chez seulement 8% des sujets sains. Ainsi, être porteur de l'allèle HLA-B27 semble être un élément de prédisposition génétique. Détecter la présence de l'allèle HLA-B27 représente donc un des éléments pour diagnostiquer une spondylarthrite [10].

-Polyarthrite rhumatoïde et HLA-DR4 : là encore, il existe une association entre un allèle HLA et cette maladie auto-immune. Ainsi, 70% des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde possèdent l'allèle HLA-DR4, alors que celui-ci n'est présent que chez 30% des sujets sains. Là encore, l'allèle HLA-DR4 n'est ni nécessaire au déclenchement de la maladie (sinon, tous les malades seraient HLA-DR4, alors que seuls 70% d'entre eux le sont), ni suffisant (sinon il n'y aurait pas 30% de sujets sains porteurs de cet allèle). Mais il représente un facteur de risque pour l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde. Au contraire, l'allèle HLA-DR2 est un allèle protecteur pour le déclenchement de cette maladie [10].

-maladie cœliaque, et DQ8 [11].

Tableau3 : Association entre allèles HLA et susceptibilité à diverses maladies auto-immunes[10].

Arthrite rhumatoïde	DR4 4,2
Diabète de type 1	DR3/DR4 ≈ 25
Lupus érythémateux disséminé	DR3 5,8
Myasthénie	DR3 2,5
Pemphigus vulgaris	DR4 14,4
Sclérose en plaques	DR2 4,8
Spondylarthrite ankylosante	B27 87
Syndrome de Goodpasture	DR2 15,9
Thyroïdite d'Hashimoto	DR5 3,2

●Déficits en complément :

Les déficits héréditaires en composants du complément ne sont pas fréquents. Il en existe deux sortes : ceux des molécules intervenant plus basque C3 (ils provoquent plutôt des infections répétées) et ceux des molécules intervenant plus haut (ils favorisent plutôt les MAI). La carence en C2 est la moins rare de ces anomalies. On estime que 40 pour cent des sujets homozygotes pour le gène du C2 déficitaire développent un LED et qu'à l'inverse six pour cent des lupiques tout venant présentent cette particularité génétique, au moins à l'état hétérozygote. Les allèles silencieux QO de C4A et QO de C4B prédisposent également au LED. Pris individuellement, chacun de ces allèles silencieux est fréquent, mais la probabilité

pour qu'il y en ait quatre en même temps, c'est-à-dire que l'anomalie se solde par une carence en C4, est négligeable. Et même..., peut-être est-ce en raison du déséquilibre de leur liaison avec l'haplotype HLA-A1B8DR3. Le déficit en C1q, C1r ou C1s est fréquemment associé à un LED. Dans le cas du C1q, le déficit peut être autonome ou succéder à une carence en inhibiteur pour le C1 estérase, ce qui entraîne une consommation par un œdème angioneurotique. Quant au déficit de la surface des globules rouges (GR) en récepteurs pour le complément, on ne sait pas si c'est la cause car il existe chez les parents du malade, ou si c'est la conséquence de l'inflammation car il augmente au moment des poussées du LED[12].

B- Autres gènes de susceptibilité :

Outre les gènes HLA, d'autres gènes de susceptibilité aux maladies auto-immunes ont été identifiés. On peut les classer en grands groupes comme suit :

- Gènes intervenant dans la présentation de l'antigène et dans son élimination ;
- Gènes impliqués dans l'expression de diverses cytokines : il semblerait que certains allèles de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires modifient la quantité de cytokines produites et prédisposent à certaines maladies auto-immunes ;
- Gènes impliqués dans la mort des cellules lymphocytaires : on retrouve cette association par exemple dans certaines formes de lupus ;
- Gènes impliqués dans l'expression des molécules de co-stimulation (signal n°2 donné par les CPA) [12].

I.3.2. Facteurs environnementaux :

❖ Micro-organisme:(en particulier les virus) :Les microbes pouvaient être à l'origine de la rupture de tolérance par différents mécanismes (« mimétisme moléculaire », « expression aberrante de molécules de co-stimulation suite à une inflammation »).

Il existe de rares cas où le rôle d'un agent infectieux dans l'apparition de la maladie auto-immune a clairement été démontré. De même, il existe une forte suspicion de lien entre le déclenchement de la maladie Guillain- Barré et des infections virales (notamment avec l'agent infectieux *Campylobacter jejuni*)[10].

Les rétrovirus ont été soupçonnés bien avant que l'on ait constaté que les individus infectés par le virus du syndrome d'immuno-déficit acquis (sida) produisaient une efflorescence d'auto-anticorps. Bien que l'influence de ce virus sur le cours du LED, celui de la sclérodémie systémique et celui du syndrome de Gougerot-Sjögren ne soit pas encore formellement établie, plusieurs observations permettent de l'envisager : l'analogie entre la structure de l'ADN purifié à partir de sérums lupiques et celle des gènes gag ou pol du VIH-1, l'apparition d'un syndrome de Gougerot-Sjögren chez la souris à qui le gène rétroviral tax a été transfecté, la prolifération de particules virales dans des lymphocytes cultivés en présence de cellules exocrines de patients et la réactivité des sérums des malades souffrant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren vis-à-vis de la protéine p24 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-1 ou de la protéine p17 du VIH-2. D'autres virus que ceux du sida ont été mis en examen dans cette MAI : celui qui cause l'hépatite C et ceux qui sont sialotropes comme le virus d'Epstein-Barr (VEB) et le cytomégalovirus[12].

La PR est un autre exemple intéressant. On y a incriminé, entre autres, le virus de la rubéole, les mycobactéries, le parvovirus et le VEB. Ce dernier reste un candidat sérieux. Un titre élevé d'anticorps anti-VEB a été signalé par plusieurs auteurs au cours de la maladie. En face de ce virus, la prolifération des lymphocytes B des patients est exagérée car leurs lymphocytes T cytotoxiques spécifiques sont déficitaires. De plus, il induit une activation polyclonale des lymphocytes B et il immortalise une poignée d'entre eux. On sait provoquer une arthrite chez le rat en lui injectant des mycobactéries émulsifiées dans l'huile de l'adjuvant complet de Freund. Cet adjuvant est riche en protéines de stress, ou heatshockproteins (HSP), et capable d'en induire la synthèse chez l'animal à qui on l'a administré. L'une de ces protéines, l'HSP-65, partage plusieurs de ses séquences avec des protéines du cartilage, quelques antigènes du VEB et même certains allotypes de molécules HLA de classe II. De plus, des IgA contre la protéine HSP-65 ont été détectés au cours de la PR[12].

❖ Les agents toxiques : Comme le tabac dans la maladie de Good Pasture. Parmi les patients atteints de cette maladie, environ 40% d'entre eux souffrent d'hémorragie pulmonaire et il s'agit quasi exclusivement de fumeurs. En effet, le tabac cause une inflammation des alvéoles pulmonaires, l'auto-antigène impliqué dans cette maladie devient accessible aux auto-anticorps ce qui aboutit à une destruction des cellules et à l'hémorragie [10].

Les liens entre exposition au tabac et risques accrus de maladies auto-immunes sont connus de longue date. Ainsi les femmes qui fument ont deux fois plus de risque de développer un lupus que les non-fumeuses. Pour la polyarthrite rhumatoïde, et toujours chez les femmes, le risque augmente de 37 %. Comment expliquer cela ? Le tabac augmente la production de molécules favorisant l'inflammation et affaiblit par ailleurs le système immunitaire. D'ailleurs, chez les fumeurs, les maladies auto-immunes sont plus difficiles à traiter et les rechutes plus fréquentes [13].

-Certains toxiques (silice, chlorure de vinyle) sont également connus pour être générateurs de maladies systémiques comme le lupus érythémateux disséminé, la sclérodémie ou la polyarthrite rhumatoïde[14].

Les mineurs noirs sud-africains ou est-allemands ont fourni de larges cohortes dont le nombre a permis d'asseoir statistiquement les liens entre exposition à la silice et MAI. Le risque de développer une sclérodémie après exposition prolongée à la silice est multiplié de 25 à 39 fois : ce chiffre est de 10 pour le lupus chez les hommes exposés. La difficulté à clairement définir la composition des particules minérales inhalées fait préférer à certains auteurs le terme de lupus induit par les poussières minérales (mineraldust lupus) ~ celui de lupus induit par la silice [12].

❖ Ultra-violets : Les rayons ultra-violets déclenchent une synthèse de l'IL-1 par les cellules de Langerhans de la peau et favorisent la translocation de leurs protéines depuis le noyau jusqu'à la membrane plasmique. Sans doute, est-ce une conséquence de l'apoptose des kératinocytes, car toutes ces protéines pourraient être regroupées au fond des corps apoptotiques avec les autres antigènes du noyau, de manière à être présentées en bloc aux cellules du système immunitaire. En plus, les rayons altèrent l'ADN des noyaux en appariant de la cytosine à la thymine : ce qui pousse à l'auto-immunité puisque cette rencontre insolite est bien plus immunogène que l'enchaînement naturel des nucléotides [12].

❖ Hormones : Des facteurs neuroendocriniens (=sécrétions hormonales liées au système nerveux) jouent également un rôle important : hormones sexuelles, hormones stéroïdes, facteurs psychologiques. Parmi les différentes maladies auto-immunes, le lupus érythémateux disséminé fait partie de celles qui possèdent la plus forte prédilection pour le sexe féminin. En effet, 85% du nombre total de cas surviennent chez la femme, et l'incidence la plus élevée se

retrouve chez la femme en âge gestationnel, soit entre 20 et 50 ans. L'environnement hormonal féminin, semble lié tant à la pathogénie de la maladie, qu'aux exacerbations ou rémission de celle-ci [10].

Les facteurs psychologiques, lorsqu'ils sont fragilisés avec un syndrome dépressif, un traumatisme, ou encore le stress ; il peut favoriser la perte de la tolérance du soi[10].

Le stress peut jouer un rôle déclencheur non négligeable. En juin dernier, des chercheurs américains ont établi un lien entre des problèmes psychiatriques liés au stress et le développement d'une maladie auto-immune : les personnes souffrant de stress post-traumatique auraient ainsi 46 % de risque supplémentaire d'être atteintes. En cause, des perturbations répétées du système immunitaire qui provoqueraient notamment une inflammation chronique. D'autres études avaient déjà montré que chez les malades souffrant d'une pathologie auto-immune, le stress peut déclencher des rechutes ou des poussées de la maladie [13].

❖ **Médicaments:** Les réactions immunitaires aux médicaments sont un problème majeur, ne serait-ce que par leur caractère imprévisible. Certaines sont modérées et circonscrites, d'autres peuvent mettre en jeu le pronostic vital [14]. Les organes cibles majeurs en sont la peau, le foie et la moelle osseuse hématopoïétique. Ces réactions s'accompagnent souvent de la présence d'auto-anticorps [15].

A ce jour, plus de 70 médicaments sont recensés comme inducteurs de syndrome lupique, certains avec une forte fréquence (hydralazine et procainamide principalement), d'autres plus épisodiquement. Après un an de traitement à doses thérapeutiques, l'incidence de survenue de lupus induit est estimée à 20 % pour la procainamide et 5 à 8% pour l'hydralazine[16].

Les médicaments ayant un groupement SH telle la D-pénicillamine peuvent induire, des glomérulopathies dont il sera question plus loin, de multiples anomalies auto-immunes (lupus, myasthénie, cytopénie, pemphigus[17].

I.4.Physiopathologie des maladies auto immunes :

I.4.1.Déclenchement de la maladie auto-immune :

Même si la prédisposition génétique est un facteur important, des événements extérieurs sont souvent indispensables pour le déclenchement d'une MAI. Ainsi, la concordance est relativement basse entre les jumeaux vrais pour les MAI ; elle n'est que de 33 % pour le diabète auto-immun et 25 % pour le lupus [18]. Le système immunitaire joue à la fois un rôle dans la destruction et dans la tolérance des cellules. Ainsi, notre système immunitaire tolère nos propres cellules. Pour qu'une MAI apparaisse, il faut aussi une rupture de tolérance immunitaire. Cette tolérance repose sur un mécanisme central au niveau du thymus (Lc T) et de la moelle osseuse (Lc B) et sur des mécanismes périphériques [19].

I.4.1.1.Mécanismes de tolérance centrale du thymus :

Au sein du thymus les récepteurs des lymphocyte T sont générés grâce à une recombinaison au hasard de segments géniques. Pour éviter la survenue de MAI, l'organisme doit éliminer les Lc T fortement auto-réactifs. Au sein du thymus, tous les Ag de l'organisme sont présentés et tous les Lc T qui reconnaissent fortement un auto-Ag meurent par apoptose. Cette sélection se résume par la phrase suivante : « L'organisme est tolérant à tout ce que le Lc T voit dans le thymus ». Le facteur de transcription (qui permet l'activation de gènes) auto-immune regulator (AIRE) est impliqué dans l'expression de nombreux gènes codant pour de nombreuses protéines. Aussi la mutation de AIRE, qui induit une diminution de l'expression de plus d'une centaine de gènes au sein du thymus, est responsable du syndrome polyendocrinien de type I (APECED pour auto-immunepolyendocrinopathy, candidiasis, ectodermaldystrophy) avec polyendoatteinte auto-immune pluri systémique (alopécie, hépatite anémie, diabète, vitiligo, atteinte des parathyroïdes et des glandes surrénales).

Néanmoins, chez la grande majorité des patients atteints de MAI, aucune anomalie de l'expression de facteurs de transcription n'a été rapportée à ce jour [20 ;21].

I.4.1.2.Rupture de tolérance périphérique :

Chez tous les individus il existe dans l'organisme des Lc T reconnaissant avec une affinité faible des Ag du soi et ces Ag du soi sont exprimées par les cellules de l'organisme.

Néanmoins dans la plupart des cas, les patients ne développent pas de MAI. Les deux principales raisons qui expliquent l'absence de MAI sont une présentation inefficace de l'auto-Ag par les cellules de l'organisme ne permettant pas l'activation des Lc T auto réactifs et une régulation efficace du système immunitaire [22].

I.4.1.2.1.Mecanisme de déclenchement d'une maladie auto-immune par une meilleure présentation de l'auto-Ag :

Il faut que des Lc T reconnaissent un auto-Ag présenté par une cellule présentatrice et reçoivent des signaux d'activation. Ainsi les auto-Ag présentés par des cellules présentatrices qui n'expriment pas les molécules de co-stimulation ne pourront pas déclencher l'activation des lymphocytes T auto-réactifs. Pour déclencher une MAI, un auto-Ag doit donc être efficacement présenté et la meilleure cellule présentatrice d'Ag est la DC [22].

➤ Mimétisme moléculaire :

Nos cellules expriment des Ag du soi et nos Lc T auto réactifs circulent dans l'organisme mais ne déclenchent aucune MAI car, même s'ils reconnaissent les auto-Ag, les cellules non immunitaires qui présentent ces auto-Ag sont incapables de les activer. À l'occasion d'une infection par un microorganisme qui exprime des Ag communs avec les auto-Ag du patient, l'organisme va déclencher une réponse immunitaire qui va détruire à la fois cet agent infectieux mais aussi ses propres cellules. Au cours de l'infection, les cellules du système immunitaire vont être activées et les DC vont présenter aux Lc T les Ag des agents étrangers qui sont identiques à certains auto-Ag. Les lymphocytes T activés vont ensuite réagir contre les cellules exprimant ces Ag. Ainsi, le sérum des patients infectés par le virus HTLV-1 responsable d'une paraparésie spastique contient des taux élevés d'anticorps contre un des Ag du virus HTLV-1, HTLV-1 tax. Ces anticorps reconnaissent aussi un auto-Ag exprimé dans les neurones, la heterogenousnuclearrribonuclearprotein A-1 (protéine nucléaire hnRNP-A1). L'infection virale a entraîné une présentation efficace des Ag viraux, ce qui a déclenché une réponse immunitaire impliquant les Lc T et B aboutissant à la production d'auto-anticorps qui vont être responsables des lésions des neurones [23].

➤ **Adjuvants responsables d'inflammation :**

Soit via leur TLR L'importance de la présentation de l'Ag est illustrée par les MAI expérimentales. Dans la plupart des modèles animaux utilisés, une protéine provenant de l'organe contre lequel les chercheurs veulent déclencher une MAI est injectée à l'animal, par exemple la myéline pour induire une encéphalite auto-immune ou le cartilage pour induire une polyarthrite. Néanmoins l'injection de la protéine seule ne déclenche aucune réaction immunitaire. En revanche, l'injection simultanée d'une protéine et d'un stimulant immunitaire entraînant une inflammation (comme l'adjuvant complet de Freund comprenant des huiles et du BCG, des lipopolysaccharides des bactéries de Gram négatif, des séquences CpG méthylés des ADN bactériens) induit chez certaines souches animales des MAI spécifiques dirigées contre l'organe dont provient la protéine. Toutes ces substances qui déclenchent une activation non spécifique de la réponse immunitaire innée inflammatoire, sont appelés signaux « danger ». Ces substances souvent d'origine infectieuse activent les cellules de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires, cellules NK) en se liant à des récepteurs très bien conservés au cours de l'évolution appelés toll-like receptor (TLR). L'inflammation non spécifique entraîne l'attraction et l'activation de nombreuses cellules de la réponse immunitaire innée mais aussi des cellules de la réponse immunitaire adaptative qui soit expriment des TLR, soit expriment des récepteurs aux chimiokines et cytokines libérées. Les DC jouent un rôle clé de lien entre la réponse innée et la réponse adaptative. Les DC attirées sur le site inflammatoire captent les Ag des protéines injectées, reçoivent un signal d'activation et de différenciation [10], soit via les cytokines inflammatoires et migrent au sein des ganglions au sein desquels elles vont présenter efficacement des auto-Ag à des Lc T spécifiques [24].

➤ **Augmentation de l'activation et du nombre des cellules dendritiques :**

L'activation et l'augmentation du nombre de cellules présentatrices d'Ag jouent probablement un rôle dans l'induction des MAI. Cette hypothèse a été confirmée au cours du lupus érythémateux disséminé [25]. Les DC peuvent dériver des monocytes circulants qui se différencient soit en macrophages soit en DC suivant le microenvironnement. En particulier, l'interféron (IFN)- γ joue un rôle très important en induisant la différenciation des monocytes en DC. Or le sérum de patients atteints de lupus contient des taux élevés d'IFN [26 ; 27]. L'augmentation et l'activation du nombre de DC est certainement un des facteurs importants dans la physio pathogénie du lupus. Une des principales cellules productrices d'IFN- γ est la

cellule plasmacytoïde qui est un type particulier de DC Du fait d'une susceptibilité génétique particulière, les cellules plasmacytoïdes des patients lupiques produiraient des quantités anormalement importantes d'IFN-après activation [28].

➤ **Modification de la balance cytokinique:**

Plusieurs cytokines jouent un rôle clé dans l'activation de cellules immunitaires et une augmentation de leur sécrétion pourrait être associées à certaines MAI [29].

Ainsi, à titre d'exemple, les patients atteints de lupus ont des taux élevés d'IL-10 sérique [30]. Cette hypersécrétion d'IL-10 pourrait être d'origine environnementale; l'IL-10 stimule les Lc B à produire des anticorps. Cette hyperstimulation chronique est responsable de l'apparition d'auto-anticorps [31].

I.4.1.2.2. Mécanisme de déclenchement d'une maladie auto-immune par la dérégulation du système immunitaire :

✓ **Rôle des lymphocytes T régulateurs :**

La découverte des Lc T reg, Lc exprimant CD4, CD25, FoxP3 ayant des propriétés immunosuppressives a permis de mieux comprendre la physiopathologie des MAI. Dans les modèles murins, la démonstration de l'importance des T reg pour empêcher la survenue de MAI est parfaitement claire. Cependant chez l'homme, les publications sur le rôle des Treg dans les MAI ont rapporté des nombreux résultats discordants en partie expliqués par des problèmes techniques de choix des anticorps et des tests fonctionnels. Il est probable que les T reg jouent un rôle dans les MAI chez l'homme car la non fonctionnalité des T reg (par mutation de FoxP3) est responsable de la survenue du syndrome IPEX (immune dysrégulation, poly endocrinopathy, enteropathy et syndrome lié à l'X) qui associe une sensibilité à des infections sévères et répétées, une poly endocrinopathie, une entéropathie et des lésions eczématiformes et des affections auto-immunes (hypothyroïdie, anémie hémolytique et thrombopénies) lors de la mutation de FoxP3, mais ce rôle est probablement beaucoup moins important que dans les modèles murins [32 ;33].

✓ Anomalies du système du complément :

Une anomalie au niveau de la cascade des protéines du complément joue peut-être un rôle dans la pathogénie de certaines MAI. Un des rôles majeurs du complément est de favoriser l'épuration des corps apoptotiques circulants provenant de la mort des cellules. Un dysfonctionnement du complément entraîne la persistance de corps apoptotiques en grandes quantités et ces corps apoptotiques sont des auto-Ag potentiels qui peuvent ensuite être présentés aux Lc T et déclencher des MAI. Ainsi des déficits en fractions C1, C2 et C4 sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints de lupus systémique [34].

I.5. Conséquences de la rupture de la tolérance :

➤ Les auto-anticorps:

C'est indiscutable, certains auto-anticorps sont pathogènes. Ainsi, suffit-il que le complément soit activé par des auto-anticorps agrippés à leurs GR pour que se développe une hémolyse intravasculaire. A un degré de moins, des auto-anticorps empêchent le facteur intrinsèque de transporter la vitamine B12 à travers la muqueuse digestive au cours de l'anémie de Biermer et les anticorps dirigés contre les récepteurs de la thyreo-stimulin-hormone (TSH) favorisent l'hypertrophie de la glande dans certaines maladies de Basedow, car ils ne font que singer la TSH. Il y a beaucoup d'autres formes de destruction. L'apoptose des cellules est un autre mode de pathogénie. Cela se passe quand des auto-anticorps adhèrent aux cellules endothéliales dans la sclérodermie systémique [35]

C'est l'inverse quand des auto-anticorps s'accrochent aux récepteurs pour le Fc des IgG de type IIIb car ils retardent la mort des polynucléaires neutrophiles (PNN) au cours du LED, de la PR et du syndrome de Gougerot-Sjogren, en déclenchant la production de granulocyte (G) colony-stimulating factor (CSF) et de G-macrophage CSF (GM-CSF) et, par voie de conséquence, en suscitant l'afflux de la protéine anti-apoptotique Bax [36].

En raison de la survie des PNN, l'effet délétère des prostaglandines, enzymes, leucotriènes et radicaux libres qu'ils secrètent est prolongé, notamment dans le liquide synovial de la PR. Faut-il traiter cette maladie par des anticorps monoclonaux anti-G-CSF et/ou des anticorps monoclonaux anti-GM-CSF ? [12].

La notion d'idiotype, pathogène, porte par des auto-anticorps (figure 3) procède du même ordre d'idées. Le plus connu d'entre eux est le 16/6 de certains anticorps anti-ADN [37]. Après injection d'un tel auto-anticorps, la souris normale produit un anticorps n°2 contre cet anticorps n°1, puis un anticorps n°3 contre son anticorps 2. Comme cet anticorps n°3 reproduit l'idiotype de l'anticorps n°1, lui aussi il reconnaît l'ADN... tant et si bien que finit par se développer un authentique LED, chez une souris qui n'a jamais été immunisée contre de l'ADN[12].

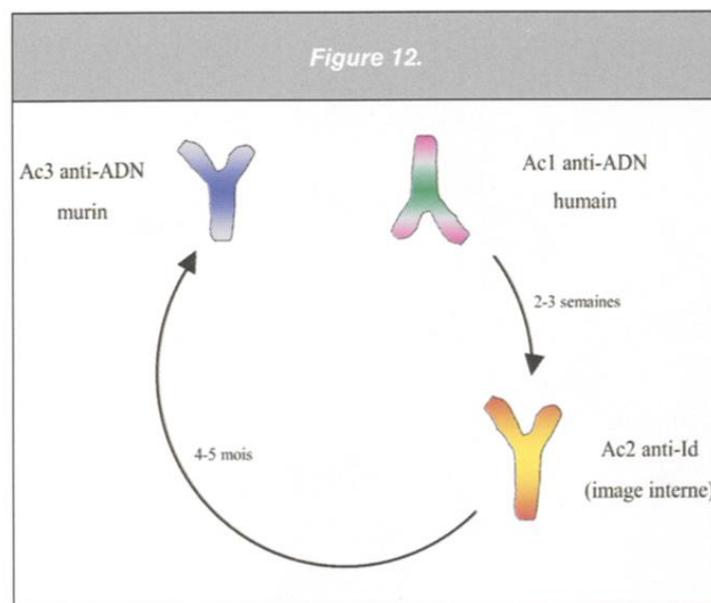


Figure3 : La pathogénicité de certains idiotypes [12].

➤ Les complexes immuns:

Certaines lésions résultent probablement du dépôt des CI. Encore faut-il que ces derniers remplissent trois conditions. Ils doivent circuler : leur persistance s'explique par la faillite des récepteurs du SRH pour le FC des IGG et/ou par la piètre efficacité des récepteurs pour le complément. C'est démontré dans plusieurs MAI comme la dermatite herpétiforme, le LED, la cirrhose biliaire primitive et le syndrome de Gougerot-Sjogren[38]. Au départ, cette faillite a été mise en évidence à l'aide de GR de malades rhésus-plus, prélevés, bardés d'IGG anti rhésus, marqués par du chrome 51 et réinjectés au malade. Il devient possible de mesurer la survie de ces CI artificiels, c'est-à-dire le temps que met le SRH à en débarrasser le sang circulant. C'est intéressant parce que toutes les affections où l'on dénonce cette inefficacité du SRH sont celles qui sont associées à l'allèle HLA-DR3. En effet, chez des individus normaux, les récepteurs du SRH sont plus efficaces quand les sujets sont HLA-DR3 que quand ils ne le

sont pas. Il faut aussi que les CI se déposent. Cela arrive quand l'affinité de l'anticorps pour son auto-antigène est élevée et qu'il existe déjà des lésions dans les organes cibles, dans les glomérules du rein d'une glomérulonéphrite aiguë par exemple [12].

Il faut enfin que les CI soient pathogènes, activant le complément ou autorisant les lymphocytes T cytotoxiques à exercer leur activité lytique [12].

Il faut dire que la thèse de la pathogénicité des CI est de plus en plus contestée. Certains auto-anticorps n'atteignent leurs antigènes qu'à la condition que ceux-ci se soient fichés dans le glomérule, l'articulation ou la peau. On parle d'antigènes «plantés », mais l'existence de ces auto-antigènes insolites n'a jamais été démontrée de façon convaincante [12].

➤ Les lymphocytes T:

On s'interroge sur la culpabilité des lymphocytes T. Sans doute sont-ils en cause dans certaines MAI. Il s'agit de lymphocytes T-CD8 cytotoxiques dans l'insulite du diabète juvénile insulino-dépendant, mais ce sont des lymphocytes T-CD4 cytotoxiques dans la synoviale de la PR, dans les glandes exocrines du syndrome de Gougerot- Sjogren et dans la thyroïde de la thyroïdite d'Hashimoto. Cette conception obéit à une certaine logique. D'ailleurs, le traitement de certaines MAI par des anticorps monoclonaux contre les molécules CD4 ou contre les antigènes du TCR découle directement de cette interprétation [12].

I.6. Différents types du lupus :

I.6.1. Lupus érythémateux systémique (LES) :

I.6.1.1. Définition :

Le lupus systémique (LS) est une maladie inflammatoire et auto-immune chronique dont les causes précises restent inconnues. La présentation clinique est polymorphe. Les tissus et les organes le plus souvent atteints sont la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central, et les cellules sanguines. La maladie affecte préférentiellement les femmes jeunes [39]. Mais elle peut débuter aussi chez les enfants et les personnes âgées. Le sex-ratio est d'environ 9 femmes pour 1 homme. Sa prévalence en France est évaluée à 47,1 personnes pour 100 000. Grâce aux progrès de la prise en charge, le pronostic à court terme

moyen terme s'est considérablement amélioré, le taux de survie à dix ans étant actuellement proche de 95 %. Cette amélioration a été obtenue au prix d'une morbidité et d'une mortalité iatrogènes non négligeables, de nature principalement infectieuse et cardio-vasculaire. Plusieurs nouvelles stratégies thérapeutiques sont en développement. Plus adaptées à la physiopathologie du LS que les corticoïdes et les immunosuppresseurs actuellement utilisés, elles devraient permettre de diminuer les effets secondaires des traitements [40].

La survenue d'un LS dépend d'un contexte génétique et d'un environnement particuliers. Elle fait intervenir les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les interactions entre auto antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T aboutissent in fine à la production d'anticorps et à l'activation de lymphocytes T délétères pour l'organisme [41].

Les symptômes cliniques de la maladie n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution des mécanismes immunologiques pathogènes. À ce titre, les anticorps (Ac) antinucléaires, véritables empreintes biologiques de la maladie, sont détectables plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, leur spécificité se diversifiant et leur titre augmentant progressivement au cours du temps avant l'apparition des premiers symptômes cliniques [42].

I.6.1.2. Les causes directes des lésions tissulaires :

Certains auto-Ac peuvent causer directement, par leur simple fixation sur la cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire. C'est le cas par exemple des Ac dirigés contre le récepteur pour le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui semblent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations neuropsychiatriques de la maladie et des Ac dirigés contre les leucocytes, les plaquettes et les globules rouges qui induisent des cytopénies hématologiques [43].

Les Ac anti-SSA pourraient détruire directement le tissu conducteur cardiaque fœtal.[44]. Ces situations sont rares. En effet, dans la majorité des cas, les auto-AC sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immuns (CI). Les CI sont des complexes moléculaires constitués d'auto-AC fixés à des auto-antigènes. Quand ils sont présents dans les tissus, ils activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire en recrutant in situ macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules

dendritiques et lymphocytes .L'accumulation des CI peut être favorisée par le défaut de nettoyage par le système du complément comme c'est le cas dans les déficits génétiques en C1q [45].

Ces mécanismes sont particulièrement importants dans la glomérulopathie lupique qui se caractérise dans sa forme classique par des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines. La fixation d'AC anti-ADN ou d'AC anti-nucléosomes sur des nucléosomes ou de l'ADN glomérulaire ou, par réactivité croisée, sur d'autres antigènes(Ag) glomérulaires, forme des CI, initie l'inflammation glomérulaire et le recrutement de cellules inflammatoires [46].

Les CI pourraient également se constituer dans la circulation et se déposer secondairement dans le glomérule en raison d'affinités ou de propriétés physicochimiques particulières. Il est aussi probable que d'autres auto-AC sans spécificité anti-ADN soient impliqués. Effectivement, les modèles murins ont montré que la glomérulonéphrite lupique pouvait se développer en absence d'auto-AC anti-nucléaires [47].

L'activation du complément par les CI est probablement aussi impliquée dans les atteintes cutanées et neurologiques du LS. Une autre partie des lésions tissulaires rencontrées dans le LS est d'origine vasculaire. Il s'agit rarement de l'inflammation directe des parois des vaisseaux sanguins comme c'est le cas dans les vascularites, mais le plus souvent de lésions vasculaires secondaires à :

Un mécanisme thrombotique impliquant les anticorps anti-phospholipides (aPL). Les aPL activent les cellules endothéliales , les monocytes, les plaquettes et le complément. Ils induisent notamment une surproduction de thromboxane A2 et de facteur tissulaire. L'ensemble de ces anomalies crée un état favorable à la coagulation, la thrombose étant souvent déclenchée par un second événement (infection, intervention chirurgicale, etc.). [48 ; 49]

Les aPL pourraient également inhiber la fibrinolyse et interférer avec le rôle anticoagulant de l'annexine 5 et de la protéine C ; l'agression endothéliale par l'activation du système immunitaire et les médiateurs inflammatoires solubles. Des lésions endothéliales et une atteinte de la microcirculation artérielle sont fréquemment retrouvées dans les atteintes rénales et cérébrales du LS [50].

Cette agression endothéliale chronique favorise aussi la formation accélérée des plaques d'athérosclérose à l'origine d'un sur risque d'accident coronaire et vasculaire cérébral. Plusieurs autres mécanismes participent à l'inflammation tissulaire. L'infiltration de la peau et des reins par des lymphocytes T, en particulier CD8 suggère que la cytotoxicité cellulaire pourrait avoir un rôle direct dans les dommages tissulaires [51].

L'accumulation de débris nucléaires, issus de l'apoptose et de la nécrose cellulaire, induit l'activation directe des lymphocytes et des cellules du système immunitaire inné, telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles et la sécrétion de nombreuses molécules pro-inflammatoires comme par exemple des cytokines (interférons alpha gamma IFN), tumornecrosis factor alpha [TNF], interleukine-17 [IL-17], etc.) et enzymes qui ont un effet pathogène dans les tissus ciblés [51].

1.6.1.3. La source principale des auto-antigènes du lupus systémique :

L'expansion des lymphocytes B et T auto-réactifs est guidée par la stimulation d'un ou de plusieurs auto-Ag. L'apparition de ces auto-Ag semble étroitement liée aux phénomènes d'apoptose. L'apoptose est une mort cellulaire programmée qui s'effectue par le morcellement de la chromatine et la fragmentation de la cellule en petites structures, appelés corps apoptotiques, formés de matériel nucléaire et entourés par une portion de membrane cellulaire. En condition physiologique, les cellules en apoptose sont éliminées immédiatement par les macrophages tissulaires et les corps apoptotiques restent invisibles pour le système immunitaire, ne déclenchant pas d'inflammation mais au contraire une réponse immunologique tolérante [52].

Cette clairance est régulée par de nombreux ligands et récepteurs à l'interface entre les macrophages et la cellule en apoptose. Une apoptose anormale ou excessive ou une clairance déficiente des corps apoptotiques par les macrophages induisent, d'une part, l'activation des récepteurs de type Toll (TLR) et des récepteurs pour le fragment FC des IGG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-8) par les macrophages et les cellules dendritiques et, d'autre part, l'augmentation de la présentation par les cellules dendritiques d'auto-Ag apoptotiques avec l'activation de lymphocytes B et T auto-réactifs [52]. La réaction auto-immune contre les corps apoptotiques est favorisée par un environnement inflammatoire (débris cellulaires, microbiens et cytokines pro-inflammatoires), et la survenue, lors de l'apoptose, de modifications post-translationnelles des auto-Ag avec la création de

néo-épitopes ou l'exposition d'épitopes cryptiques. Il existe de nombreuses preuves expérimentales de cette théorie. Par exemple, les Ag majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-AC (ADNn, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides) sont regroupés spatialement dans les corps apoptotiques [53].

Ce phénomène permet d'expliquer la coexistence d'une réponse auto-immune dirigée à la fois contre le noyau et la membrane cellulaire. L'injection à la souris de corps apoptotiques isolés, ou endocytés par des cellules dendritiques induit l'apparition d'AC antinucléaires et de lymphocytes T auto-réactifs et le dépôt d'AC dans les reins [54].

Plusieurs souris invalidées pour des gènes de molécules impliquées dans la clairance des cellules en apoptose et des débris nucléaires (par exemple les molécules kinase c-Mer, MFG-E8 [Milk fat globulefactor-E8], C1q, SAP, ADNsb, Tim-4 [T-cellimmunoglobulin and mucindomaincontaining molecule-4] et transglutaminase II) ont une accumulation de matériels apoptotiques ou nucléaires et développent une maladie proche du lupus[54].

. On peut trouver aussi chez les patients lupiques des auto-anticorps anti-SRA (scavengerreceptor A) qui inhibent la clairance des corps apoptotiques [54].

I.6.1.4. Les bases génétiques du lupus systémique :

Etudes familiales montrent que, si la concordance entre jumeaux hétérozygotes est d'environ 5 %, elle passe à 25–50 % pour les jumeaux homozygotes [55].

Dix pour cent des patients atteints d'un LS ont au moins un autre membre de leur famille atteint d'une forme de maladie lupique. Les modèles murins ont confirmé le rôle important de la génétique puisque l'inactivation ou la surexpression d'un seul gène codant pour une molécule impliquée dans la clairance des corps apoptotiques, la cascade du complément, l'activation ou la survie lymphocytaire peut induire un lupus [56].

Chez l'homme, quelques mutations mono géniques sont associées au développement d'un LS, très souvent à début pédiatrique [57].

C'est le cas des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Le déficit en C1q est responsable d'une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns avec l'accumulation d'auto-antigènes lupiques Le

déficit en C4 est associé à une altération de la déplétion des lymphocytes B auto-réactifs. Une équipe japonaise a rapporté le cas de deux patients lupiques porteurs de mutation hétérozygote sur le gène de la DNase1 [58]. Cette découverte a été complétée par une autre équipe qui a publié plusieurs cas de lupus familiaux pédiatriques porteurs de mutations dans le gène de la DNase1L3, une des trois DNases homologues de la DNase1 [59].

Plus récemment les mutations de deux pathologies héréditaires à début pédiatrique avec des manifestations lupiques ont été identifiées. Ces pathologies sont associées à une surexpression d'IFN, certains auteurs les regroupant avec le déficit en C1q sous le terme d'interféronopathie de type I [60].

La première, le syndrome d'Aicardi-Goutières, se manifeste par une encéphalopathie inflammatoire précoce avec des calcifications des noyaux gris centraux parfois associées à une fièvre et des manifestations auto-immunes de type cytopénie, lupus ou syndrome des anti-phospholipides [61].

L'augmentation de l'IFN dans le LCR est très évocatrice de cette maladie. Les mutations sont homozygotes ou hétérozygotes composites et touchent des gènes codant pour des protéines impliquées dans le catabolisme intra-cytoplasmique des acides nucléiques (exonucléase(TREX1), ribonucléases (RNASEH2A, 2B et 2 C), adénosine déaminase (ADAR1)) ou une protéine qui se lie aux acides nucléiques et qui n'a pas d'activité de nucléase (SAMDH1). La deuxième, la spondylenchondrodysplasie (SPENCD), se manifeste par un retard statural secondaire à une dysplasie osseuse avec des atteintes neurologiques, des calcifications des noyaux gris centraux et des manifestations auto-immunes de type lupique. Le gène responsable de cette maladie code pour une phosphatase acide tartrate résistante (Tartrate Resistant Acid Phosphatase, TRAP) [62].

Une famille comportant plusieurs membres atteints de lupus avec des taux sériques élevés d'IFN dont la cause pourrait être la duplication du locus de l'IFN a également été rapportée. Dernièrement, la mutation d'un gène codant pour la protéine kinase C delta vient d'être décrite comme la cause d'un lupus systémique monogénique de transmission récessive avec une résistance à l'apoptose et une augmentation de la prolifération des lymphocytes B [63].

Ces lupus secondaires à des anomalies monogéniques sont exceptionnels. En effet, les anomalies génétiques identifiées dans le LS sont plutôt d'ordre polygénique. Les études

d'association cas-témoins et notamment, à partir de 2008, les études de type Genome-Wide Association Studies (GWAS) sur le génome entier ont permis de découvrir plusieurs loci de prédisposition au LS [65 ,66] .

Les loci et les gènes identifiés ne rendent compte pour l'instant que d'environ 15 % des facteurs héréditaires à l'origine du LS [67].

Les gènes connus codent pour des protéines qui ont un rôle dans Les gènes connus codent pour des protéines qui ont un rôle dans le système immunitaire [68].

Ils peuvent être regroupés arbitrairement en 5 catégories :

- cellules dendritiques et systèmes des interférons ;
- fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal.
- transformation des complexes immuns et immunité innée.
- cycle cellulaire, apoptose et métabolisme cellulaire.
- régulation de la transcription [69].

Il s'agit, par exemple, des gènes des récepteurs pour la portion FC des IGG, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité et des composants précoces de la cascade du complément, du gène CD3et de gènes de cytokine (IL-10 par exemple)• Un risque accru de LS est associé à des polymorphismes fonctionnels particuliers dans le locus des gènes de la protéine C réactive ainsi que dans celui du gène de la molécule de co-stimulation inhibitrice ProgrammedCellDeath 1 (PDCD1[70 ,71].

Des loci sur le chromosome X, sans lien avec le système hormonal, semblent impliqués et pourraient expliquer la prédominance féminine du lupus ainsi que l'augmentation de la prévalence du LS chez les patients atteints d'un syndrome de Klinefelter (47, XXY). Les gènes engènes en cause sont mal connus. Deux grandes études indépendantes récentes ont montré qu'un haplotype particulier d'Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5), constituait un facteur de risque important de LS [72 ; 73].

Ces données ont été confirmées par d'autres équipes qui ont également identifié d'autres polymorphismes d'IRF5 à risque, en majorité dans des populations caucasiennes. Les IRF constituent une famille de facteurs de transcription qui régulent la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dont l'IFN. Ils sont stimulés par les récepteurs membranaires de type Toll (cf. infra) et les récepteurs intra-cytoplasmiques reconnaissant des motifs d'acides nucléiques viraux ou bactériens (les hélicases de type RIG[RIG-1, MAD5], les récepteurs de type NOD et le récepteur DAI). Les IRF sont impliqués dans la défense innée antimicrobienne, la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Certains polymorphismes d'IRF5, rencontrés plus fréquemment chez les patients lupiques, sont associés à la surexpression d'IRF5 et d'IFN [73,74].

Des haplotypes particuliers d'IRF7 et 8 sont aussi associés au LS et à une augmentation de la sécrétion d'IFN [75].

I.6.1.5. Des facteurs environnementaux initiant ou favorisant le développement du lupus systémique :

Plusieurs facteurs externes favorisent le développement du LS : les rayons ultra-violet, certains microbes (notamment le virus d'Epstein-Barr), certains médicaments, les estrogènes et la silice. Ces facteurs environnementaux associés à d'autres événements aléatoires n'enclencheraient la « réaction lupique » que si le système immunitaire y est génétiquement prédisposé. Les mécanismes précis par lesquels ces facteurs induisent ou accélèrent la réponse auto-immune sont partiellement connus. Les rayons ultra-violet favorisent l'apoptose des kératinocytes et la production en excès de corps apoptotiques. L'antigène nucléaire 1 de l'EBV pourrait initier l'auto-immunité par le biais d'une réaction croisée entre antigène du virus et antigène du soi car l'EBV partage une séquence épitopique commune avec les auto-antigènes SSA et SM (mimétisme moléculaire) [76].

L'hydralazine et le procainamide, deux médicaments responsables de lupus induit, inhibent la méthylation de l'ADN ce qui entraîne l'augmentation de l'expression de plusieurs gènes des lymphocytes T. La silice et les infections microbiennes jouent probablement un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire. Les mécanismes par lesquels les estrogènes seraient impliqués dans la réponse auto-immune sont multiples [77].

Par le biais de la stimulation du récepteur aux estrogènes, ils ont un rôle activateur sur le système immunitaire avec notamment une action sur les lymphocytes B .et les lymphocytes T [78,79].

I.6.1.6.Le rôle central des lymphocytes B :

Une des caractéristiques centrales du lupus, tant chez l'homme que chez la souris, est l'hyper activation des lymphocytes B [80].

Cette activation est polyclonale et est, au moins en partie, auto réactive. In vivo, les souris et les patients lupiques ont une hyper activation des centres germinatifs et une augmentation du nombre des lymphocytes B précurseurs de centres germinatifs et de cellules sécrétrices d'AC (plasmoblastes et plasmocytes). In vitro, les lymphocytes B des patients lupiques prolifèrent plus et sécrètent plus d'AC que ceux des sujets témoins sains.

Les causes de l'hyper réactivation des lymphocytes B sont multiples. L'excès d'auto-Ag initie l'activation des lymphocytes B, mais pour que l'activation soit optimale, les lymphocytes B doivent recevoir des stimulations supplémentaires. Ces stimulations sont présentes en excès dans le lupus et, en conséquence, les lymphocytes B sont constamment exposés à la pression de facteurs induisant leur activation et leur différenciation en cellules productrices d'AC. Ces facteurs de Co-stimulation sont apportés par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires ainsi que :

- Le ligand de CD40, soluble ou membranaire
- Les cytokines qui contrôlent et amplifient l'activation des lymphocytes B : BLyS (B-Lymphocyte Stimulator), IL-4, IL-10, IL-15, TGF,IFN, IL-6, IL-17, IL-21 ;
- Les TLR7 et 9.Les récepteurs de type Toll forment une famille de récepteurs membranaires invariant d'une dizaine de membres, exprimés à la surface de la cellule ou dans des vésicules intra-cytoplasmiques de très nombreuses cellules immunitaires et non immunitaires. Ils reconnaissent des motifs moléculaires conservés présents chez de nombreux pathogènes (Pathogen Associated Molecular Pattern, les PAMP). Les motifs moléculaires reconnus sont d'origine et de nature très diverses. Il s'agit de protéines, de sucres ou d'acides nucléiques. Par exemple, l'ARN viral double brin (ou son équivalent synthétique : le poly I:C) reconnu par TLR3, le lipopolysaccharide (LPS)(présent dans les bacilles à Gram négatif) reconnu par

TLR4, les ADN riches en séquence CpG hypométhylé (fréquemment rencontrés chez les bactéries et certains virus, rares chez les mammifères) reconnus par TLR9 et les ARN viraux simples brins reconnus par TLR7 et 8. La reconnaissance du composant microbien par les TLR active différents facteurs de transcription dont AP-1 (activating protein-1), NF- κ B (nuclear factor- κ B) et certains IRF, ce qui induit la sécrétion de multiples cytokines pro-inflammatoires et l'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes. De cette façon, les TLR déclenchent la réponse innée et initient la réponse adaptative. Les TLR semblent jouer un rôle important dans la physiopathologie du lupus. Dans les modèles murins, l'injection de LPS, de poly(I:C) ou de CpG ADN à des souris prédisposées au lupus induit l'accélération foudroyante de la maladie. Si ces produits sont injectés à des souris normales, un syndrome proche du lupus peut apparaître [81,82]

On peut ici trouver une explication physiopathologique aux liens épidémiologiques existant entre les infections et les poussées du LS. En plus de la stimulation cellulaire non spécifique définie par l'activation, la prolifération et la sécrétion de cytokines, la stimulation des TLR est probablement directement à l'origine de l'apparition des auto-AC. En effet, l'engagement simultané du BCR et de TLR9 ou TLR7 par du matériel nucléaire active les lymphocytes B auto-réactifs, sans l'aide des lymphocytes T. Cette activation débute quand le matériel nucléaire, libéré lors d'une mort cellulaire et mal « nettoyé » (cf. supra) et apparaît dans le voisinage des lymphocytes B. Il s'agit :

- D'ADN comportant des séquences particulières CpG hypométhylées. Ces séquences, fréquentes dans les bactéries, sont rares dans le génome humain. Elles seraient enrichies dans les corps apoptotiques et les débris nucléaires et seraient peut-être plus fréquentes chez les patients lupiques. L'ADN est reconnu par le BCR. Les séquences CpG hypométhylées sont reconnues par le TLR9 [83].
- De complexes immuns formés entre des IgG2a anti-nucléosome et de l'ADN associé aux protéines nucléaires (chromatine, nucléosome). L'IgG2a est reconnu par le BCR et l'ADN est reconnu par le TLR9 [84,85].
- De complexes immuns formés par des auto-Ag associés à de l'ARN (par exemple l'auto-Ag Sm/RNP). Ces complexes activent les lymphocytes B auto-réactifs par leur liaison simultanée au BCR et à TLR7 [86].

Ce mode d'activation des lymphocytes B auto-réactifs pourrait jouer un rôle important dans l'amplification et l'entretien de la réponse auto-immune. Des mécanismes similaires, mais impliquant le récepteur Fc gamma IIA à la place du BCR, induisent l'activation des cellules dendritiques et la sécrétion d'IFN par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp) [87].

L'un des mécanismes d'action de l'hydroxychloroquine est de modifier le pH à l'intérieur des vésicules endosomales et de bloquer ainsi l'activation des TLR7 et 9. D'autres médicaments inhibant les TLR 7 et 9 sont en cours de développement [88].

L'activation lymphocytaire B est facilitée dans le lupus par :

- Un seuil d'activation des lymphocytes B intrinsèquement plus bas .Ce phénomène pouvant être expliqué par la baisse d'expression des récepteurs inhibiteurs Fc gamma IIB[89].
- Le nombre important de lymphocytes B naïfs auto-réactifs anti-nucléaires ayant échappé aux mécanismes de tolérance centrale et périphérique [90].

La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas qu'à la sécrétion des auto-AC. Les lymphocytes B sont également des cellules présentatrices d'Ag, beaucoup moins efficaces que les cellules dendritiques, mais beaucoup plus nombreuses. Ils sécrètent différentes cytokines et chimiokine est elles que l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, le TNF et les lymphotoxines et. Leur déplétion in vivo chez l'animal prévient le développement du lupus. Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies. Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 déplaçant in vivo les lymphocytes B, est efficace dans certaines situations cliniques au cours du LS, dont les cytopénies auto-immunes, même s'il n'a pas pu montrer son efficacité dans les deux études randomisées et contrôlées dans lequel il a été testé contre placebo, probablement du fait de la mauvaise conception de ces études. Une autre molécule impliquée dans la physiologie des lymphocytes B, BLYS, est ciblée par les biothérapies. L'injection au long cours d'un anticorps monoclonal humain anti-BLYS, le belimumab (benlysta®, laboratoire Human Genome Sciences et GSK), induit la diminution importante et prolongée des diverses sous-populations de lymphocytes B, conduisant à une réduction médiane de 40 à 75 % des lymphocytes B totaux, des lymphocytes B naïfs, des lymphocytes B activés et des plasmocytes producteurs d'immunoglobulines après 1,5 ans de traitement [91].

La lymphopénie B semble encore s'accroître après 3 ans de traitement. Une réduction médiane de 15 % des taux d'IGG a été observée après 1,5 ans de traitement [57]. La

diminution des IGG s'accroît également avec le temps : réduction médiane de 20 % à 30 % après 3 ans de traitement dont 0,5 % des sujets avec un taux d'IGG au-dessous de 4 g/L. Cette molécule a démontré son efficacité dans le traitement du lupus et est commercialisée en France depuis quelques mois avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du LS [92].

I.6.1.7. Les lymphocytes T contrôlent la réaction auto-immune :

Les lymphocytes T participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation dans le LS. L'existence de lymphocytes T auto-réactifs dans le LS a été rapportée à plusieurs reprises. Les lymphocytes T ont plusieurs autres particularités dans le LS : les lymphocytes T CD4 et CD8 du LS ont un phénotype de cellule activée, notamment chez les patients avec une maladie active ; ils infiltrent les tissus et sont résistants à l'anergie et à l'apoptose, probablement à cause de la surexpression de la cyclo-oxygénase-2 [80].

L'activation par le récepteur T et les voies de signalisation qui en découlent sont anormales et hypersensibles [92].

L'expression de plusieurs facteurs de transcription (NFAT, AP1 et Elf-1) est anormale avec un profil qui ressemble à celui de cellules activées ou anergiques. Les lymphocytes T produisent moins d'IL-2, ce qui pourrait diminuer la mort cellulaire induite par l'activation et favoriser ainsi la survie des lymphocytes T auto-réactifs. Les lymphocytes T CD8 ont un phénotype de cellule effectrice différenciée avec l'augmentation d'expression du HLA de classe 2 et des molécules de cytotoxicité [93].

Ces cellules cytotoxiques pourraient induire des lésions tissulaires et augmenter le nombre de corps apoptotiques. Les lymphocytes T CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes B et T CD8 et par la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN et IL-17) [80,95].

À ce titre, il a été clairement démontré que l'IL-17 agit de façon synergique avec BlyS pour augmenter la survie, l'activation, la prolifération des lymphocytes B et leur différenciation en cellules productrices d'AC dans le LS [96].

D'autres sous-populations de lymphocytes sont impliquées. Les lymphocytes NK produisent de grande quantité d'IFN notamment quand la maladie est active [97].

La diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs pourrait favoriser l'auto-immunité [98].

I.6.1.8. Les cellules dendritiques sont à l'origine de la rupture de tolérance périphérique et de la sécrétion d'IFN :

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, sous leur forme immature, contrôlent la tolérance périphérique et qui, sous leur forme activée et mature, déclenchent l'activation des lymphocytes T. Dans le LS, les monocytes acquièrent, de fac, on anormale, des fonctions de cellules dendritiques activées et matures. Ils exercent une pression activatrice constante sur les lymphocytes T et la présentation excessive d'auto-Ag peut alors induire l'activation de lymphocytes T auto-réactifs [27].

L'activation et la différenciation des monocytes dans le LS est secondaire à la surexpression d'IFN [27,80].

Elle est également facilitée par les interactions CD40/CD40 ligand et les complexes immuns qui activent TLR9[99].

Les CD participent également à l'activation des lymphocytes B .Une sous-population de cellules dendritiques, les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp), principales productrices d'interféron de type I, serait l'une des sources majeures d'IFN dans le lupus [27].

Plusieurs stimuli des CDp ont été identifiés dans le LS : la co-activation du récepteur FC IIA et de TLR7 ou TLR9 par les complexes immuns contenant de l'ADN ou de l'ARN ou l'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV par exemple [69]. Il est intéressant de noter que, sous la dépendance du 17estradiol, les CDp sécrètent plus d'IFN chez les femmes que chez les hommes [100,101].

I.6.1.9. Le rôle pléomorphe des cytokines et chimiokines :

Certaines cytokines sont clés dans la physiopathologie du LS. Il s'agit en particulier des IFN et, de l'IL-10, de BlyS et CCL2. Ces cytokines sont toutes présentes en excès chez les patients et sont ,ou ont été, la cible de biothérapies .L'IFN est la cytokine clé de la réaction auto-immune du lupus .Le rôle pathogène de l'IFN dans le LS est suspecté depuis presque40

ans .Il existe des preuves indirectes d'une surexpression d'IFN chez 95 % des enfants et 70 % des adultes atteints de LS [26,102].

Les causes de la surexpression d'IFN sont partiellement connues : anomalies génétiques favorisantes, infections virales, complexes immuns et acides nucléiques. L'IFN active les cellules dendritiques et les lymphocytes T et B et NK [103].

Il joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B [104].

L'IFN a un rôle physiopathologique très proche de celui de l'IFN .L'efficacité clinique des anticorps monoclonaux neutralisant l'IFN ou l'IFN est testée dans plusieurs essais thérapeutiques dont les conclusions ne sont pour l'instant pas connues .BLyS est une cytokine membre de la superfamille du TNF qui peut se fixer sur trois récepteurs (TACI, BCMA et BAFF-R). BLyS a un rôle important dans la survie et la sélection des lymphocytes B immatures ainsi que dans l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production de plasmoblastes et de plasmocytes. Les modèles murins transgéniques et les données dans le lupus humain ont clairement montré que BLyS jouait un rôle important dans la pathogénie du lupus [105].

CCL2 est une chimiokine fortement impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes dans les atteintes rénales et cérébrales du LS.

L'IL-10 et l'IL-21 qui ont un rôle central dans la différenciation plasmocytaire sont surexprimées dans le LS [106].

I.6.1.10.Les polynucléaires une source d'auto-antigènes et de cytokines :

Au cours du lupus, les polynucléaires immatures sont présents en excès en circulation, particulièrement lorsque la maladie est active [26].

Ces cellules peuvent induire des lésions tissulaires, notamment endothéliales et peuvent être une source d'IFN[107,108].

Plusieurs travaux récents tendent aussi à impliquer ces cellules dans la production des auto-Ag du LS. Au cours d'une mort cellulaire qui lui est propre, la NETose, le polynucléaire neutrophile subit sous l'influence de signaux extérieurs un processus rapide et actif de

désintégration de sa membrane nucléaire et de sa chromatine. Ce processus aboutit à la formation de longs filaments de chromatine contenant de l'ADN couplé au contenu des granules qui prennent la forme de filets (Neutrophil Extracellular Trap, les NET) qui ont un pouvoir bactéricide très important. Au cours du lupus, les NETs seraient produits en excès et fourniraient une source importante d'auto-antigènes nucléaires. Les NET, couplés aux peptides antimicrobiens (LL37), au human neutrophil peptide (HNP) et aux auto-AC anti-ADN, anti-LL37 et anti-HNP vont à leur tour activer les CDp via TLR9 et FcR IIA pour produire de l'IFN et les lymphocytes B via TLR9 et le BCR pour produire des auto-anticorps [109].

L'IFN et les auto anticorps anti-LL37, anti-HNP et anti-ribonucléoprotéine induisent à leur tour la NETose. Les NETs sont aussi des activateurs du complément [110].

Les polynucléaires basophiles, activés par le biais d'IgE anti-ADN contenues dans des complexes immuns, produisent de l'IL-4 qui active la voie de différenciation Th2 et qui, associée à d'autres cytokines telles que l'IL-6 et BlyS, aboutit chez l'animal et chez l'homme à l'activation des lymphocytes B et à leur différenciation en plasmocytes producteur d'Ac anti-ADN [111].

La cause de l'apparition des IgE anti-ADN n'est pas connue [112].

I.6.1.11. Cellule endothéliale et pathologie cardiovasculaire :

Les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de décès au cours du LS [113].

Les lésions vasculaires de la maladie sont probablement en partie à relier aux effets indésirables des corticoïdes et aux AC anti-phospholipides. Il est également vraisemblable que l'initiation et la progression des lésions vasculaires soient secondaires à une atteinte directe des cellules endothéliales par des médiateurs immunologiques solubles, les poussées de la maladie étant clairement associées à une souffrance des cellules endothéliales [114].

Récemment, l'IFN et l'IL-18 ont été impliqués comme initiateur du dysfonctionnement endothélial au cours du LS et pourraient ainsi être à l'origine de l'athérosclérose accélérée [115,116].

I.6.2.Lupus induit :

Certains facteurs d'environnement induisent des lupus ou interviennent comme cofacteurs d'induction de lupus [117]. Le facteur d'environnement peut être médicamenteux ou non médicamenteux. Les facteurs non médicamenteux sont nombreux et passionnants, par exemple le mineral dust lupus ou MD lupus [118]. Mais nous ne traiterons ici que les lupus induits par les médicaments.

I.6.2.1.Définition du médicament :

Les médicaments sont des éléments incontournables du système de soin : en effet ils peuvent être utilisés pour soigner les malades mais aussi en prévention de certaines pathologies. Ils peuvent également être administrés afin de permettre un diagnostic, leur administration ne constituant alors qu'une partie de l'examen, comme par exemple l'administration de produits de contraste iode en vue d'un examen radiologique [119].

Le Code de la Santé Publique donne du médicament la définition suivante (article L5111-1) [120]: « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Les médicaments sont composés de plusieurs substances, remplissant chacune un rôle précis, et présentés en proportions variables pour l'obtention d'une forme possédant les propriétés souhaitées. On retrouve ainsi :

- Le ou les Principe(s) Actif(s) (PA) : Ils possède (nt) l'effet thérapeutique ou diagnostique.
- Les excipients : Ce sont toutes les substances présentés dans le médicament à l'exclusion des principes actifs ; ils sont donc proportionnellement majoritaires dans le produit fini. Ils permettent la mise en forme (galénique) du médicament, mais aussi la modulation de ses

propriétés pharmacocinétiques. Considérés comme inertes (sans activité pharmacologique), ils peuvent cependant être source d'intolérance voire d'allergies.

- Le conditionnement : Il permet la conservation et l'identification du médicament. Le conditionnement primaire se trouve directement au contact du médicament (blisters, flacons ou tubes par exemple), tandis que le conditionnement secondaire ou « conditionnement externe » contient, lui, le conditionnement primaire et la notice.

Ces deux types de conditionnements permettent ainsi l'identification du médicament, son transport et sa conservation.

Pour développer un médicament, il est nécessaire de connaître le devenir de son principe actif dans l'organisme et ainsi que les effets qu'il produit [119].

I.6.2.2. Iatrogenie médicamenteuse :

Près de 15 % des patients ont une intolérance médicamenteuse, mais l'origine immunologique est rarement démontrée. Pour la pharmacovigilance française, les maladies auto-immunes systémiques induites par les médicaments, représenterait 0,2 % des intolérances médicamenteuses [121].

• Intolérance médicamenteuse toxique et intolérance médicamenteuse de mécanisme immunologique :

La toxicité médicamenteuse aiguë est un phénomène dose dépendant, qui peut apparaître aux doses thérapeutiques lorsqu'il y a insuffisance rénale ou hépatique.

Mais il existe aussi des sujets qui peuvent avoir un déficit métabolique ou un phénotype particulier. Ainsi les acétyleurs lents, les déficits en G6PD ou glutathion réductase sont-ils plus exposés. En principe la toxicité se manifeste dès la première prise, les signes cliniques et biologiques apparaissent rapidement [121].

À l'inverse, dans les intolérances médicamenteuses immunologiques, la première prise peut être bien tolérée, les accidents peuvent se produire au cours des prises ultérieures, souvent une longue exposition au médicament est nécessaire. Bien qu'ils se produisent souvent aux doses thérapeutiques habituelles, les doses les plus fortes et les traitements discontinus sont plus

risqués [122]. Une fois que l'anticorps est produit, une nouvelle exposition peut entraîner une intolérance immédiate ou retardée de quelques heures à quelques jours [121].

Chez certains patients, une fraction du médicament peut emprunter des voies métaboliques inhabituelles, régulièrement ou à l'occasion d'une maladie [121].

Chez les patients ayant un syndrome inflammatoire avec activation des polynucléaires, des dérivés oxydés des médicaments se produisent qui peuvent se coupler aux protéines et les dénaturer. Cela semble être le mécanisme du lupus induit [123]. Dans les hépatites médicamenteuses, certains métabolites oxydés par les cytochromes deviennent réactifs et inactivent l'enzyme, provoquant le « suicide » de celle-ci [124.]. Ces protéines dénaturées sont non seulement immunogènes mais de plus elles peuvent produire une rupture de tolérance conduisant à la production d'auto anticorps. Dans ces cas, toxicité chronique et intolérance immunologique se chevauchent [121].

Le rôle pathogène des auto-anticorps n'est pas clairement établi [125]. La conjonction d'une voie métabolique inhabituelle (déficit ou phénotype enzymatique) et d'un terrain immunogénétique particulier, par exemple HLADR3, sont nécessaires pour l'apparition de ce type d'intolérance médicamenteuse [121].

● **Intolérance médicamenteuse immunoallergique et intolérance médicamenteuse associée aux auto-anticorps :**

Cette distinction est quelquefois plus théorique que réelle, car il n'est pas rare que des anticorps immunoallergiques et des auto-anticorps s'associent [126]. Quel que soit le mécanisme, le médicament est bien toléré jusqu'à ce que l'anticorps apparaisse, au bout d'un délai variable de quelques jours à quelques années. Chez les patients ayant déjà des quelques fois moins d'une heure après la prise du médicament. En revanche, pour les cytopénies dues aux auto-anticorps, le délai de réponse après réintroduction du médicament est beaucoup plus long, de quelques jours à plusieurs semaines [121].

Par définition, les auto-anticorps se fixent sur la cellule spontanément alors que les anticorps immunoallergiques ne le feront que si la cellule a été pré incubée avec le médicament. Ces derniers sont classiquement assimilés à des anticorps « anti-médicament ». Or de nombreux faits semblent contredire ce point de vue :

- le médicament libre neutralise rarement l’anticorps
- même si le médicament se fixe sur plusieurs types de cellules, l’anticorps peut être spécifique d’un seul type de cellules, plaquettes, globule rouge ou leucocytes;
- sur une même cellule, selon le patient, l’anticorps peut reconnaître différentes molécules. Par exemple, avec la quinine/quinidine, la cible sur les plaquettes peut être la GPIb/IX ou la GPIIa/IIIb ou la GPV. Pour les globules rouges, l’un des antigènes Rhésus ou des antigènes d’un autre groupe sanguin peuvent être la cible des anticorps. On peut en déduire que l’anticorps est dirigé soit contre le complexe formé par le médicament et la protéine, soit contre un néo antigène ou un antigène cryptique qui apparaissent après dénaturation de la protéine par le médicament ou par l’un de ses métabolites réactifs [121].

Dans les intolérances médicamenteuses immunologiques que nous venons de décrire, rarement des anticorps dirigés contre le médicament ou un de ses métabolites à l’état libre ont été mis en évidence. Le plus souvent les anticorps détectés reconnaissent des protéines normales (auto-anticorps) ou dénaturées par le médicament (anticorps immunoallergiques). Ce mécanisme qui s’applique à la production d’anticorps IGG, IGA ou IGM pourrait-il aussi s’appliquer aux IgE ? Cette hypothèse aurait l’avantage d’expliquer pourquoi, dans les réactions d’hypersensibilité immédiate, les anticorps IgE anti-médicament libre sont si rarement mis en évidence [121].

Nous n’avons abordé qu’une partie de la réponse immune, celle liée aux anticorps. Il est probable que des lymphocytes TH1, immunoallergiques ou auto-immuns, interviennent aussi dans les intolérances médicamenteuses. La difficulté de l’exploration des fonctions de ces cellules était jusqu’à présent un obstacle, qui commence à être surmonté [121].

L’étude de marqueurs membranaires d’activation ou la synthèse de cytokines, après culture in vitro en présence du médicament ou de ses métabolites, constituent des nouvelles voies prometteuses [121].

I.6.2.3. Définition du lupus induit :

Un lupus induit par un médicament peut être défini par les cinq points suivants :

- apparition d’au moins un signe clinique de lupus.

- apparition d'anticorps antinucléaires (AAN).
- relation temporelle entre la prise du médicament et la survenue des signes cliniques
- régression des signes cliniques en quelques jours ou quelques semaines après l'arrêt du médicament, parfois sous l'effet d'un traitement anti-inflammatoire transitoire ,régression des signes biologiques d'auto-immunité plus tardive .
- absence de signes évocateurs d'un lupus spontané auparavant : le médicament entraîne un lupus de novo et non une poussée d'un lupus connu. Un sixième critère — celui de la réintroduction du médicament avec réapparition des manifestations pathologiques — serait bien entendu fondamental. Il est d'ailleurs quelquefois présent, quand le clinicien n'a pas envisagé initialement la responsabilité du médicament et que le patient reçoit des prescriptions successives compte tenu de l'évolution de la maladie initiale. Mais ce test ne peut pas être exigé à partir du moment où la responsabilité du médicament a été envisagée pour des raisons médicales et éthiques [127].

I.6.2.4.Historique des médicaments inducteurs de lupus :

Antihypertenseur hydralazine (Népressol®) a été tenu responsable dès sa deuxième année de commercialisation de lupus induits : induction d'AAN et de signes cliniques de lupus. La procainamide (Pronesthyl®), anti-arythmique cardiaque issue de la procaine par le remplacement d'une liaison ester par un groupement amide, commercialisée vers la même époque que l'hydralazine a été rendue responsable mais avec un délai de reconnaissance beaucoup plus long (en 1962) de lupus induits. Ces deux médicaments — l'hydralazine et la procainamide ne sont plus commercialisés. Ils restent toutefois des modèles d'étude des lupus induits. Quelques années plus tard d'autres médicaments ont été mis en cause : l'isoniazide, la diphénylhydantoïne, la sulfaméthoxypyridazine, la primidone, la quinidine [127].

Et puis le développement exponentiel de la pharmacopée efficace s'est accompagné ces trente dernières années de la mise en évidence de nombreux produits responsables. Dans la cinquième édition du Dubois'lupus erythematosus, 48 médicaments sont cités [128].dans les revues exhaustives de Jean Sibilis et d'Olivier Meyer on trouve dans un tableau respectivement 64 et 74 produits accusés de pouvoir provoquer un lupus induit [117][129].

Les publications ces dernières années de lupus induits concernent les traitements par la minocycline, les anticorps anti-TNF alpha, la sulfasalazine, et à un moindre degré les

interférons, l'interleukine 2, le 5-ASA, des bêtabloquants, l'isoniazide, la rifampicine, le chlorpromazine et toute une série de molécules à propos de cas isolés ou de très petites séries. Tout clinicien devant une symptomatologie compatible avec un lupus vérifie si le patient absorbe des médicaments et si l'un des médicaments a été tenu responsable de lupus induits. Il a également une ouverture d'esprit vis-à-vis de médicaments dont la responsabilité n'a pas été publiée s'il y a une relation temporelle entre la prise du médicament et la survenue des manifestations, d'autant qu'il y a volontiers un délai de plusieurs années entre le développement d'une nouvelle molécule et la constatation de cas de lupus induit [127].

4-3-La prévalence des lupus induits :

Globalement les lupus avec manifestations cliniques induits par les médicaments représenteraient 10 % des lupus de façon générale [130]. La fréquence d'induction d'auto-immunité isolée (sans signe clinique) est beaucoup plus grande pour certains médicaments que les lupus induits symptomatiques. Nos collègues anglo-saxons utilisent deux termes différents : « drug-induced auto-immunity » pour la première situation, la plus commune et « drug-related lupus » ou « drug-induced lupus » ou « drug-induced lupus-like disease » pour la seconde, plus exceptionnelle [127].

La rareté des cas de lupus induits pour un médicament donné explique la négativité fréquente des études prospectives comportant (seulement) une centaine de patients. La constatation de nombreux cas de lupus induits peut venir d'une indication extrêmement large d'un nouveau médicament, comme cela a été le cas pour la minocycline dans les années 1990 où les prescriptions pour le traitement de l'acné juvénile ont été très importantes [127].

Les lupus induits ne représentent qu'une très faible partie des effets secondaires rapportés pour les médicaments en cause. Certains médicaments de plus entraînent d'autres maladies auto-immunes avec une fréquence plus élevée (par exemple interférons et thyroïdite) [127].

I.6.2.5. La durée du traitement inducteur :

La durée du traitement par le médicament incriminé est le plus souvent prolongée : les symptômes du lupus induit apparaissent après six mois à deux ans de traitement, parfois plus, parfois un peu moins. Jean Sibilia insiste sur un délai d'au moins un mois, ce qui différencie le lupus induit d'une réaction de type maladie sérique ou hypersensibilité [129].

En revanche quand il s'agit d'une récurrence d'un lupus induit, il est fréquent que le lupus réapparaisse cliniquement très rapidement. Par exemple pour le lupus induit par la minocycline, les symptômes surviennent à nouveau dès la première reprise d'un comprimé ou au bout de quelques jours. Ce phénomène a été signalé également pour la procainamide, l'hydralazine, l'isoniazide, la chlorpromazine, la quinidine. Ce point est d'autant plus constaté que la reprise du traitement incriminé a été effective seulement quelques semaines après l'arrêt du médicament. Cette situation d'arrêt et de reprise du médicament n'est pas exceptionnelle pour des affections à évolution cyclique ou chronique, tant que la responsabilité du traitement n'est pas envisagée. C'est pourquoi cette réactivation a été décrite de façon aussi fréquente avec la minocycline donnée pour l'acné juvénile qui va et vient. Si le niveau de preuve est en revanche très élevé ou l'imputabilité fortement envisagée, le clinicien ne prend pas le risque d'une réintroduction du médicament incriminé [127].

I.6.2.6.Médicaments les plus fréquemment incriminés dans les lupus induits :

Tableau 4 : Liste des médicaments incriminés dans le lupus induit [121].

Classe thérapeutique	Médicaments	Risque
Antiarthmiques	Procainamide.Quinidine	+++
Anti-épileptiques	Carbamazépine	++
Antihypertenseurs	Hydralazine ; méthylodopa Captopril ; Chlorpromazine Bêtabloquants	++
Antibiotiques	Isoniazide ,Minocycline	++
AINS	D-pénicillamine ; Sulfasalazine	++
Anti-thyroïdiens	Propylthiouracile	++
Contraceptifs oraux		+

I.6.2.7.Mécanisme de lupus induit :

Le mécanisme le plus probable du lupus induit est la transformation du médicament en un métabolite réactif par le biais des polynucléaires neutrophiles activés [131]. Ceux-ci produisent des ions super oxydes qui se transforment en hydrogène peroxyde. La myéloperoxydase libérée par dégranulation des neutrophiles prendra une molécule d'oxygène à l'hydrogène peroxyde pour le transférer sur le métabolite du médicament. L'oxydation produit un métabolite réactif qui pourra se coupler aux protéines par une liaison covalente. La procaïnamide et le sulfaméthoxazole par oxydation sont transformés en dérivé hydroxylaminé, qui à son tour donne naissance à des produits nitroso (figure 4) ; l'hydralazine et l'isoniazide en métabolites contenant un radical diazine ou de diazonium et la pénicillamine en un dérivé contenant du sulfinylchlorure. L'acétylation du médicament le protège de l'oxydation, les sujets acétyleurs lents sont plus exposés [131].

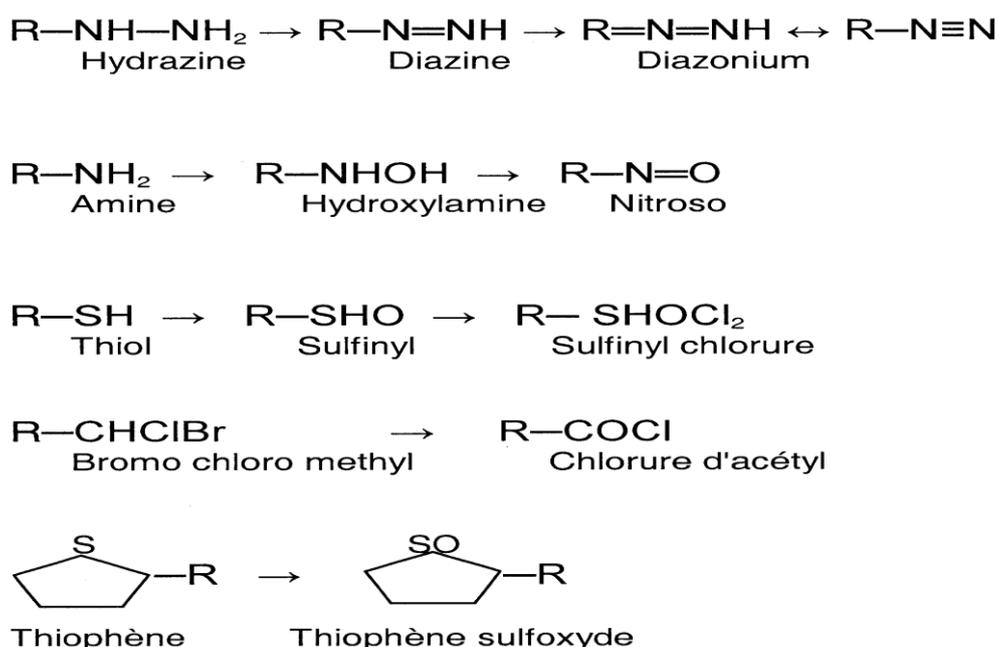


Figure 4 : Métabolites inhabituels, hautement réactifs produits par oxydation enzymatique de certains médicaments [121].

Le mécanisme immunopathologique conduisant au lupus induit reste mal connu. Il pourrait s'agir d'un mécanisme périphérique avec modification d'autoantigènes par couplage covalent d'un métabolite oxydé du médicament et rupture de tolérance au soi ou d'un mécanisme central, le métabolite dérégulant le système immunitaire (figure 5). Il a été montré récemment qu'en injectant dans le thymus de souris adultes de l'hydroxylamine procaïnamide, un dérivé

d'oxydation de la procaïnamide, des auto anticorps anti histones étaient produits. L'injection dans tout autre organe que le thymus ne suscitait pas de réponse immune [131]

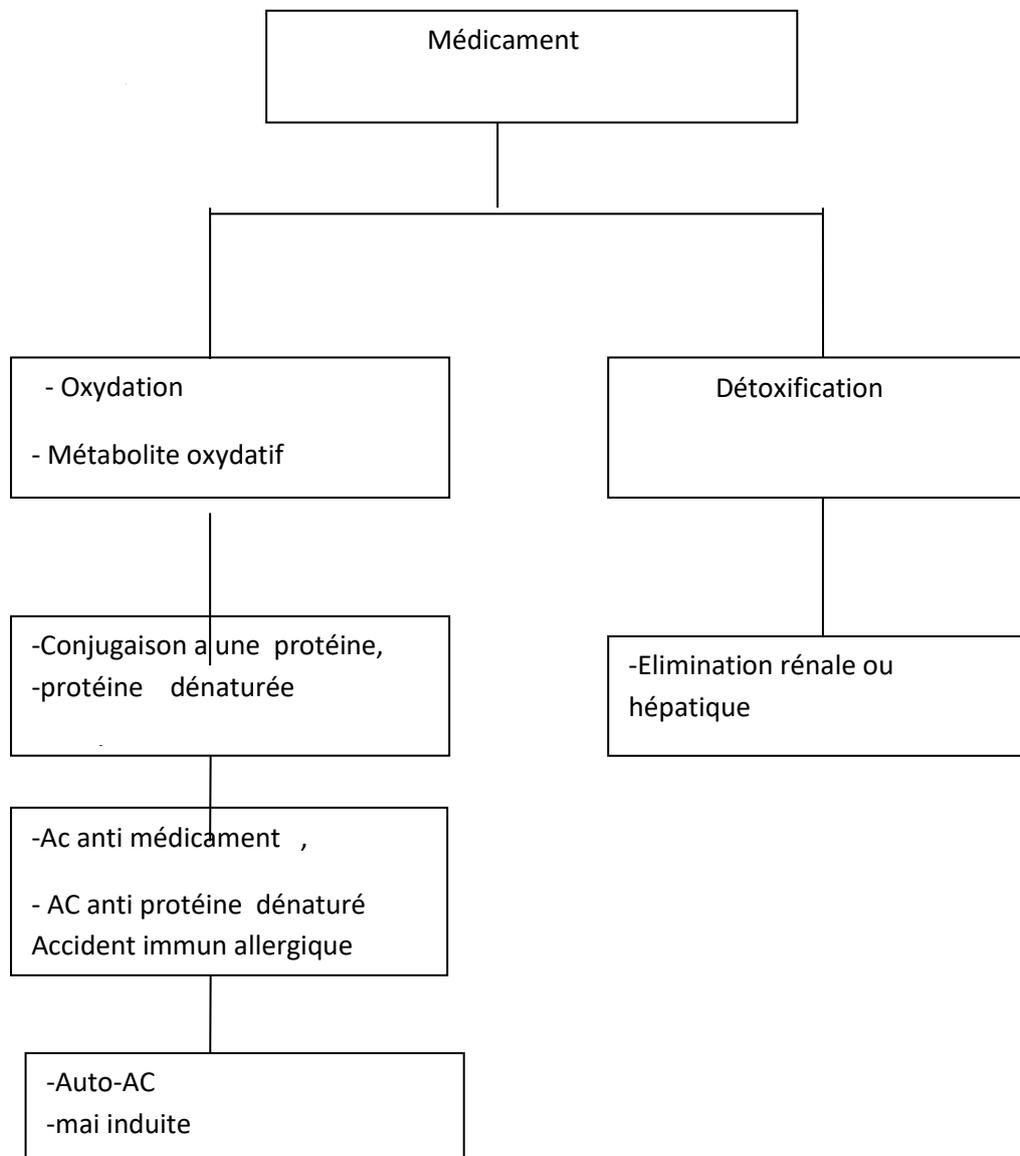


Figure 5 : Anticorps anti médicaments et autoanticorps induits par conjugaison à une protéine d'un métabolite réactif du médicament [121].

I.6.2.8. Les signes biologiques des lupus induits :

- **Signes biologiques non spécifiques :**

Un syndrome inflammatoire est souvent présent avec une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VSG), parfois une élévation de la C-réactive protéine (CRP), et souvent une hypergammaglobulinémie polyclonale [127].

L'hémogramme objective parfois une anémie, une leuconéutropénie, une thrombopénie (ou une hyperplaquetose).La constatation d'une anémie conduit à rechercher son mécanisme (signes d'hémolyse ?, test de Coombs érythrocytaire positif ?, examens martiaux) [127].

Une protéinurie, un test d'Addis, l'évaluation de la clairance de la créatininémie sont toujours pratiquées, mais l'atteinte rénale est rare au cours des lupus induits. Quand une telle atteinte est présente, on s'interroge pour savoir s'ils agit d'une comorbidité, liée à la pathologie traitée[127].

- **Signe d'auto-immunité :**

-Les AAN :

Les AAN sont présents, sauf très rare exception [132] .Au mieux si leur recherche a été réalisée avant la prise du médicament dans la démarche diagnostique initiale, on constate leur apparition de novo. Dans les critères nord américains de classification du lupus érythémateux systémique, le critère 11 « titre anormal d'AAN par immunofluorescence ou autre technique à n'importe quelle date » est retenu en l'absence de la prise d'un médicament inducteur de lupus. La cellule LE de Hargraves mise en évidence en 1948 n'est plus recherchée mais sa présence peut être signalée par le cytologiste sur des prélèvements biologiques au cours d'un lupus induit. Cette cellule LE rend compte sur un plan pathogénique de l'importance de la nucléo phagocytose probablement liée à l'expression de la mort cellulaire programmée puisqu'elle correspond à un polynucléaire neutrophile ayant phagocyté la masse nucléaire homogénéisée d'une autre cellule [127].

-Les anticorps anti-histones :

Depuis le travail initial de Fritzler et Tan [133].la présence d'anticorps anti-histones sans présence d'anti-ADN natifs à titre élevé oriente vers certains lupus induits, en particulier quand il y a des IGG anti-histones H2A-H2B complexées avec de l'ADN natif. Mais les anticorps anti-histones ne sont pas spécifiques des lupus induits ; ils se rencontrent dans un grand nombre de lupus spontané, et aussi sont retrouvés dans la polyarthrite rhumatoïde avec AAN, d'autres situations cliniques. De tels anticorps contre les histones ne sont pas présents pour tous les lupus induits. Ainsi dans la grande majorité des cas, les anticorps anti histones ne sont pas retrouvés dans le lupus induit à la minocycline [127].

En recherche clinique, des anticorps contre les protéines HMG (high mobility group) 14 et 17 sont rapportés dans des lupus induits à la procainamide, l'hydralazine et la quinidine [129].

- Les anticorps anti-ADN natifs :

Les anti-ADN natifs sont classiquement absents dans les lupus induits. Cependant des anticorps anti-ADN dénaturés (simples brins) sont assez souvent présents. Et pour certains médicaments entraînant un lupus induit, des anti-ADN natifs sont possiblement retrouvés : lupus induit à la minocycline, la salazopyrine, la D pénicillamine, la carbamazépine, des bêtabloquants, le captopril, le propylthiouracil, la sinvastatine [128].et dernièrement les biothérapies par anti-TNF alpha [cf. infra][127].

-Anticorps contre les antigènes nucléaires solubles :

En règle générale, il n'y a pas d'induction d'anti-RNP, d'anti-SSA/Ro, SSB/La ou d'anti-Sm. Si des anticorps antiantigènes solubles sont présents, il faut se reposer la question d'une éventuelle connectivite latente présente avant le traitement incriminé[127].

-Les ANCA :

Au cours de certains lupus induits, des anticorps contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont rapportés. Ils correspondent volontiers à des p-ANCA, et notamment des antimyélopéroxydases (anti-MPO) ou des anti-élastases (parfois leur spécificité reste non identifiée). Les patients souffrant de lupus induits à l'hydralazine ont une foissur deux des anti-MPO. Au cours des lupus induits à la minocycline, des p-ANCA sont assez fréquents, correspondant à des anti-MPO ou des anti-élastase. Dans quelques cas de maladie systémique induite par la minocycline évoquant une vascularite (« drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibodies positive vasculitis »), il n'y a pas d'AAN mais en revanche des anti-MPO, ce qui montre une certaine continuité au sein des maladies auto-immunes induites. Des p-ANCA antiMPO ont été signalés pour des lupus induits par le propylthiouracil, la sulfasalazine, la D-pénicillamine, mais ils sont absents au cours du lupus sous procainamide [127].

- Autres tests biologiques :

Le lupus anticoagulant (antiprothrombinase), les anticorps anticardiolipines et antiphospholipides peuvent apparaître au cours d'un lupus induit. Les fractions du complément C3 et C4 sont le plus souvent normales. Une consommation du complément est signalée toutefois pour des lupus induits par la quinidine, la salazopyrine, des biothérapies anti TNF alpha[117][128].

I.6.2.9. Les manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques sont surtout des signes généraux et articulaires et des sérites. Les signes cutanés spécifiques (rash malaire, lupus discoïde, alopécie), les néphropathies et les atteintes du système nerveux central sont rares ou exceptionnelles (tableau 5). Néanmoins, plusieurs molécules peuvent induire un lupus cutané subaigu [134] Des atteintes rénales ont été décrites avec la sulfasalazine et surtout l'hydralazine mais l'histologie est parfois comparable à celle induite par une hypertension artérielle à l'origine de la prescription d'hydralazine [136]. Cependant, en pratique, cela ne pose plus de problème car l'hydralazine a été retirée du marché.

Tableau 5 : Prévalence des signes cliniques et biologiques dans les lupus induits [135].

	<i>Hydralazine (%)</i>	<i>Procaïnamide(%)</i>	<i>Minocycline (%)</i>	<i>bloquants (%)</i>	<i>SZ (%)</i>
Arthralgies	80	85	73	92	53
Pleurésie	<5	50	15	30	47
Myalgi	<5	30	24	15	NP
Rash	25	<5	29	18.5	60
Hépatosplénomégalie	15	25	7	NP	13
Péricardite	<5	15	NP	22	25
Néphropathie	5-10	<5	NP	3.5	7
ANA	>95	>95	≥95	≥95	≥95
Anti-histone	>95	>95	10-15	≥95	≥95
ANCA	<10	<10	50-80	NP	5-10
Anti-ADN natif	10-90	10-50	5-12	5-25	5-10
Anticardiolipine	5-15	5-20	10-30	5-10	NP
FR	20	30	NP	NP	NP
VS élevée	60	60-80	60-80	50-80	NP
Leucopénie	5-20	15	NP	5-10	NP
Test Coombs +	<5	25	NP	NP	NP

II. CHAPITRE : AUTRES EXEMPLES DE MALADIES AUTO-IMMUNES INDUITES PAR LES MÉDICAMENTS :

II.1. Épidémiologie :

L'analyse de 41 900 cas d'intolérance médicamenteuse enregistrés entre 1991 et 1994 par la pharmacovigilance française, montre seulement 89 dossiers (0,2 %) de maladies auto-immunes (lupus, sclérodermie, dermatomyosite ou anticorps antinucléaires) imputables aux médicaments [137]. Le choix des maladies sentinelles, la définition des maladies imputables aux auto-anticorps mais aussi le degré d'exploration biologique des patients pourrait expliquer la faiblesse de ce chiffre [121].

Quelques exemples classiques nous permettront de constater que les maladies associées à des auto-anticorps induites par les médicaments ne sont peut-être pas aussi rares que cela. L'incidence d'un lupus induit est de 20 % avec la procainamide (qui n'est plus commercialisée en France) et de 5 à 8 % avec l'hydralazine pour un traitement de un an. Sept à 30 % des polyarthrites rhumatoïdes traitées par la D-pénicillamine développent une néphropathie et 10 % de celles traitées par les sels d'or. Dans ce dernier cas, le risque relatif augmente de 32 fois si le patient est HLA-DR3. Entre 10 et 36 % des patients traités par l' α méthyldopa développent des auto-anticorps antiglobules rouges (test de Coombs positif de type IgG) et une anémie hémolytique apparaît chez moins de 1 %. Selon les publications, de 4 à 60 % des malades traités par le lithium développent un goitre associé à des auto-anticorps anti-thyroïde. Bien que les accidents cliniques qui ne sont que la partie visible de l'iceberg semblent plutôt rares, l'induction d'auto-anticorps semble être beaucoup plus fréquente et souvent bien tolérée. Mais l'incidence de ces derniers est largement méconnue, ils ne sont explorés que lorsqu'il y a une intolérance clinique [121].

II.2.Hépatite auto immune :

II.2.1.Les médicaments inducteurs :

Tableau 6 : Médicaments inducteurs d'hépatite associée à des auto anticorps [121].

Classe thérapeutique	Médicament	Auto-ac
Antihypertenseurs	α -métyldopa ;	Antimuscle lisse ;
	Dihydralazine ; Acide tiénilique	Anti-CYP 1A2,Ati-CYP 2C9
Anesthésiques	Halothane	Anti-CYP 2E1
Antibiotiques	Nitrofurantoïne	Antimuscle lisse
Antiépileptiques	Carbamazepine ,phenobarbital	Anti-CYP 3A1, Anti-CYP 3A1;
	Phénytoïne	Anti-CYP 3A1
Antispasmodiques	Papavérine	Antimuscle lisse

II.2.2.Mécanisme d'une hépatite auto-immune :

La liste des médicaments ayant une toxicité hépatique et s'associant à des auto anticorps anticorps antimuscle lisse de spécificité anti-actine, composant principal des microfilaments, est longue, nous ne citerons que les principaux en excluant ceux qui ne sont plus commercialisés (tableau 6). Le lien entre l'apparition de l'anticorps anti-actine et l'hépatite médicamenteuse reste flou. À l'inverse, pour les anticorps anticytochrome P450, il a été démontré que l'enzyme intervenant dans le métabolisme du médicament devenait la cible de l'auto anticorps. Une fois induit, l'auto anticorps reconnaît la cible, même en l'absence de médicament [125].

Le métabolisme de l'halothane (CF₃-CHClBr) par oxydation donne un composé instable (CF₃-COCl) qui réagit avec le NH₂ libre des lysines pour former des protéines trifluor acétylées. L'une des cibles favorites est le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), qui métabolise l'halothane. Les autoanticorps antimicrosomesde foie et de rein de type 1 (LKM1), dépistés par immunofluorescence, sont dirigés contre cette enzyme. Certains produits fluorés utilisés en réfrigération peuvent entraîner des hépatites par le même mécanisme [124].

L'acide tiénilique (qui n'est plus commercialisé)induisait une hépatite grave chez 0,01 à 0,07 % des patients, entre deux semaines et plusieurs mois après le début du traitement. Il est

métabolisé en acide 5-hydroxy tiénique et une molécule sur 12 serait transformée en thiophène sulfoxyde (figure 1) qui se fixe par un lien covalent sur le CYP 2C9, l'enzyme responsable de son métabolisme. Les autoanticorps antimicrosome de foie et de rein de type 2 (LKM2) détectés par immunofluorescence sont dirigés contre cet enzyme [125][138].

La dihydralazine entraîne une hépatite quelques semaines à quelques mois après le début du traitement. Elle est oxydée par le CYP 1A2, donnant naissance à un métabolite fortement réactif qui se combine avec l'enzyme par un lien covalent (les polynucléaires peuvent également oxyder ce médicament, cf. « lupus induit »). L'acétylation protège la dihydralazine de ce processus, c'est la raison pour laquelle les acétylateurs lents sont plus exposés. Les autoanticorps antimicrosomes de foie (LM) décrits dans ce type d'hépatite, reconnaissent le CYP1A2 [124]. Les antiépileptiques sont métabolisés par le CYP3A4 [124]. Certains métabolites se lient par covalence à cette enzyme. Les patients atteints d'hépatite sauraient plus souvent un déficit de certaines voies de détoxification, favorisant la formation de métabolites oxydés plus réactifs. Chez la souris il a été démontré que la cible des autoanticorps était le CYP 3A1, mais elle reste à identifier chez l'homme [139]. L'iproniazide est un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase B (MAO-B) présente sur les mitochondries. Elle provoque des hépatites médicamenteuses associées à des autoanticorps antimitocondries de type 6. Ces anticorps reconnaissent la MAO-B [124].

II.2.3. Signes cliniques :

Les hépatites auto-immunes sont des maladies de cause inconnue affectant les enfants et les adultes de tout âge, avec une nette prédominance féminine. Le mode de présentation est très polymorphe, allant de la découverte fortuite à l'insuffisance hépatique aiguë. Le diagnostic repose sur la présence d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps particuliers et de lésions histologiques inflammatoires et nécrotiques [140]. Près d'un tiers des patients atteints d'HAI sont asymptomatiques ; ce qui peut contribuer à une reconnaissance tardive de la maladie, au stade de cirrhose dans 25% des cas. Le début est souvent insidieux, avec la présence de symptômes et signes aspécifiques : (asthénie, état fébrile, inappétence, nausées, aménorrhées, rash, arthralgie prédominant au niveau des petites articulations) ou lié à l'atteinte hépatique (douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, splénomégalie). Une perte pondérale et un prurit sont rares et parlent en défaveur d'une HAI. Fréquemment, c'est une élévation chronique (L3 à 6 mois) des transaminases (ASAT, ALAT) qui retient

l'attention du médecin . Plus rarement , L'HAI peut se manifester par une hépatite fulminante 'ictère, transaminase L 1000UI/I) [141].

II.3.Thyroidites auto immune :

Des études épidémiologiques montrent que le taux de consommation d'iode (inclus dans le sel de table) pourrait être directement responsable de l'augmentation des maladies thyroïdiennes chez les sujets d'âge moyen. Il en va de même pour les médicaments riches en iode, et c'est le cas de l'amiodarone [139].

Le traitement par le lithium pendant plus de deux ans provoque des goitres chez 4 à 60 % des patients et 2 à 15 % d'hypothyroïdie selon les études. Les autoanticorps sont retrouvés avec une fréquence bien plus élevée. Il existe une controverse, pour certains le lithium ne fait qu'aggraver une maladie thyroïdienne latente [142]. Cette hypothèse est avancée aussi pour les thyroidites déclenchées après traitement par des cytokines, en particulier l'interféron- α . Les femmes ayant le HLA-DR3 sont les plus exposées, avant traitement elles ont souvent déjà des autoanticorps antithyropéroxydase (anti-TPO) ou antithyroglobuline (anti-TG) [143].

II.3.1.Les médicaments inducteurs :

Tableau7 : Les médicaments les plus incriminés dans la thyroïdite auto-immune[121].

Classe thérapeutique	Médicament	Maladie	Auto-ac
Anti-arythmiques	Amiodaron	Hypothyroïdie, Hashimoto, Basedow	aTG, aTPO, aR-TSH
Cytokines	Interleukine 2, Interféron α , Interféron	Hypothyroïdie Hashimoto ; Hypothyroïdie Hyperthyroïdie ; Hashimoto	aTG, aTPO ;aTG, aR-TSH;
Anti-inflammatoires	D-pénicillamine	Hashimoto	aTG, aTPO
Normothymiques	Lithium	Hypothyroïdie, Hashimoto, Basedow	aTG, aTPO
Endocrinologie	Iode	Hashimoto	aTG, aTPO

Etude Analytique

ETUDE ANALYTIQUE DU LUPUS INDUIT :

1.Lupus induit par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire : expérience d'un centre Melbase et étude de la base nationale de pharmacovigilance[144]

P304

Lupus induit par les inhibiteurs de checkpoint immunitaire : expérience d'un centre Melbase et étude de la base nationale de pharmacovigilance



E. Charvet^{1,*}, C. Cassius¹, P. Eftekhari², M. Jachiet¹, M. Baudet³, B. Hervier⁴, B. Baroudjian¹, P. Tetu¹, F. Rouby⁵, M. Sassier⁶, M. Bagot¹, J.-D. Bouaziz¹, C. Lebbe¹, E. Zuelgaray¹

¹ Dermatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP

² Centre régional de pharmacovigilance, hôpital Fernand Widal, AP-HP

³ Cardiologie

⁴ Médecine interne, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris

⁵ Centre régional de pharmacovigilance, AP-HM, Marseille

⁶ Centre régional de pharmacovigilance, CHU de Caen Normandie, Caen, France

* Auteur correspondant.

➤ Introduction :

Les inhibiteurs de check point immunitaire (ICI), tels que les anticorps anti-PD-1, PD-L1 et anti-CTLA-4, sont efficaces dans de nombreux cancers. Cependant, entre 70 et 90 % des patients présentent des effets indésirables (EI). Le lupus érythémateux immuno-induit (LEII) est un EI rare.

➤ Matériel et méthodes :

Notre objectif était d'estimer la prévalence des LEII dans une population traitée par ICI (en oncodermatologie) pour un mélanome métastatique et de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des patients présentant un LEII. Nous avons interrogé rétrospectivement la base de données Melbase afin d'estimer la prévalence de LEII dans la population de mélanomes traitée par ICI dans notre centre et la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

➤ Résultats :

Sur 330 patients traités par ICI pour un mélanome dans notre centre depuis 2013, deux présentaient un LEII (0,6 %). Dans la BNPV, 11 LEII étaient enregistrés, dont 6 femmes : l'âge médian était de 65 ans [42—82], les cancers primitifs étaient des adénocarcinomes pulmonaires (5), des mélanomes (4), un cancer du sein et un cancer ovarien. Les traitements reçus étaient : nivolumab en monothérapie (4) ou associé à ipilimumab (1), pembrolizumab

(3), atézolizumab (2) durvalumab (1). Le délai médian entre l'introduction des ICI et les premiers symptômes était de 3 mois [0,5—6]. Huit patients sur 11 présentaient un LE cutané isolé confirmé histologiquement, 1 avait des lésions muqueuses, 5 avaient des anticorps anti-SSA. Les traitements utilisés étaient des dermocorticoïdes (8/8), de l'hydroxychloroquine (3/8), des corticoïdes oraux (2/8) permettant une évolution favorable. L'ICI était poursuivi ou repris chez 3 patients sans récurrence. Trois patients sur 11 présentaient un LE systémique (LES) répondant aux critères SLICC, 2 patients présentaient une atteinte articulaire avec des anticorps anti-ADN natifs, d'évolution favorable sous corticoïdes et hydroxychloroquine, un présentait des sértes et un syndrome d'Evans traité par corticoïdes et immunoglobulines intraveineuses. Chez ces 3 patients, l'immunothérapie a été interrompue sans reprise.

➤ **Discussion :**

Les LE induits sont des EI rares dont les inducteurs les plus incriminés sont l'hydralazine et la procainamide. Les LEII sont peu rapportés et de diagnostic difficile de par l'absence de critères diagnostiques établis. Leur incidence est estimée à 0,48 % dans l'étude de Michot et al., proche de celle de notre expérience (0,6 %). Le délai médian d'apparition du LE médicamenteux est de 5,7 mois d'après Arnaud et al., contre 3 mois dans notre série. L'atteinte cutanée isolée semble plus fréquente que la présentation systémique, avec une prédominance de formes subaiguës avec anticorps anti-SSA. Les traitements classiques du lupus sont à proposer et l'arrêt de l'immunothérapie est à discuter selon la sévérité clinique.

III.2. Lupus induit par les statines : étude cas/non-cas dans la banque française de Pharmacovigilance [145]

Communications orales 14 : médecine interne

CO082

Lupus induit par les statines : étude cas/non-cas dans la banque française de Pharmacovigilance

G. Moulis^a, J. Béné^b, A. Sommet^c, L. Sailler^d,
M. Lapeyre-Mestre^e,

J.L. Montastruc^f, AFD centres régionaux de pharmacovigilance^g

^a Médecine interne, hôpital de Purpan, Toulouse, France

^b Centre régional de pharmacovigilance, CHU de Lille, Lille, France

^c Pharmacologie clinique, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^d Service de médecine interne, hôpital Purpan, Toulouse, France

^e Pharmacopidémiologie, CHU de Toulouse-Purpan, Toulouse, France

^f Pharmacologie clinique, centre régional Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmacopidémiologie et d'information sur le médicament, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^g Pharmacovigilance, Affsaps, Paris, France

➤ **Introduction :**

– Les statines pourraient avoir d'intéressantes propriétés chez les patients lupiques, en prévenant les complications athéromateuses et peut-être les poussées de la maladie. À l'opposé, de rares cas de lupus induits par des statines ont été rapportés. Le but de cette étude était de détecter un signal de sécurité concernant les lupus induits par les statines.

➤ **Matériels et méthodes :**

– Nous avons conduit une étude cas/non cas dans la Banque nationale française de Pharmacovigilance. Les « cas » étaient toutes les observations de lupus induits par des médicaments entre 2000 et 2010. Les « non-cas » étaient toutes les autres notifications d'effets indésirables pendant la même période. L'exposition à une statine a été recherchée dans chaque observation par les codes ATC correspondants puis par la dénomination commune internationale de chaque statine.

➤ **Résultats :**

– Parmi 23 5147 notifications d'effets indésirables, 232 étaient des lupus induits par des médicaments (« cas »). L'exposition à une statine était présente dans 17 (7,3 %) « cas » et 11 590 (4,9 %) « non- cas ». Parmi les 17 cas de lupus survenus après exposition à une statine, les formes cutanées étaient les plus fréquentes (14 cas). Des symptômes systémiques étaient notés dans 2 cas. Des anticorps antinucléaires étaient positifs chez 11/13 patients. Parmi eux, les anti-SSA étaient positifs chez six patients et les anti-histones chez 5. Le reporting odds ratio (ROR) pour l'association entre exposition aux statines et lupus était de 1,67 (intervalle de confiance à 95 % : [1,02–2,74]). Le ROR était > 1 pour chaque type de statine hormis la fluvastatine. Il était augmenté de façon statistiquement significative pour la pravastatine (ROR : 2,27 ; intervalle de confiance à 95 % : [1,07–4,82]).

➤ **Discussion :**

– L'étude cas/non-cas est une méthode validée destinée à détecter un lien significatif entre un effet indésirable et une exposition médicamenteuse. Elle ne permet pas de quantifier cette association. Un manque de puissance lié à la rareté des événements explique peut-être le fait que seule la pravastatine ait un ROR>1 de façon statistiquement significative.

Conclusion

– Cette étude pharmaco épidémiologique suggère un lien entre exposition aux statines et survenue de lupus. Savoir s'il s'agit d'un effet de classe est une question qui demeure non tranchée. Le rapport bénéfice-risque des statines chez les patients lupiques devrait être évalué par des études randomisées en double aveugle.

III.3.Corticothérapie et iatrogénie au cours du lupus érythémateux systémique [146].

CA237

Corticothérapie et iatrogénie au cours du lupus érythémateux systémique



W. Ben Yahia*, A. Bouker, E. Belhadj Ali, A. Atig, A. Guiga,
F. Bahri, N. Ghannouchi

Médecine interne, CHU Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

** Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : wissal.by@hotmail.fr (W. Ben Yahia)

➤ Introduction :

La corticothérapie est une des pierres angulaires du traitement du lupus érythémateux systémique (LES), maladie auto-immune chronique dotée d'un grand polymorphisme clinique. Elle permet un meilleur contrôle de l'activité de la maladie et une réduction du risque de séquelles, néanmoins elle expose à des complications iatrogènes. On se propose d'étudier les complications liées à la corticothérapie chez les patients suivis pour LES.

➤ Patients et méthodes :

Etude rétrospective descriptive des patients suivis en médecine interne entre 1997 et 2016 pour un LES. Tous les patients répondaient aux critères de l'ACR. Les sujets qui étaient traités par corticothérapie étaient étudiés.

➤ Résultats

Parmi les 143 patients suivis pour un LES, 130 patients recevaient une corticothérapie. Le sex-ratio était de 0,15 et l'âge médian de 33 ans [15–75]. Les indications de la corticothérapie étaient l'atteinte articulaire (86,2 %), rénale (48,5 %), une péricardite (33,8 %), une thrombopénie (37,7 %) et/ou une anémie hémolytique auto-immune (26,9 %). Les corticoïdes étaient prescrits en bolus dans 25,5 % des cas, à la dose de 1 mg/kg/j dans 31,7 % des cas, à la dose de 0,5 mg/kg/j dans 11,7 % des cas et à des faibles doses dans 42 % des cas. Les antipaludéens de synthèse étaient associés dans 92,3 % et les immunosuppresseurs dans 46,2 % des cas. Des complications liées à la corticothérapie ont émaillé l'évolution de 76,9 % des patients avec une différence significative par rapport à ceux n'ayant pas reçu, des corticoïdes ($p = 0,04$). Des complications infectieuses étaient notées chez 58,8 % des patients et étaient bactériennes et mycosiques. Elles survenaient dans 50 % des cas sous corticothérapie seule et dans 50 % sous corticoïdes associés aux immunosuppresseurs. Les autres complications étaient une ostéoporose (19,2 %), un diabète (10,8 %) et une HTA (9,2 %).

➤ **Conclusion :**

La corticothérapie est un traitement incontournable dans la prise en charge du LES mais qui expose à de multiples effets secondaires. Ces effets secondaires sont d'autant plus fréquents que la posologie est importante et que la durée est prolongée.

III.4. Le risque de lupus induit par anti-TNF alpha est-il le même selon les différents anti-TNF-alpha ? Une étude cas/non-cas dans la base nationale française de pharmacovigilance [147].

CO095

Le risque de lupus induit par anti-TNF alpha est-il le même selon les différents anti-TNF-alpha ? Une étude cas/non-cas dans la base nationale française de pharmacovigilance



G. Moulis^a, A. Sommet^b, M. Lapeyre-Mestre^b, J.L. Montastruc^b

^a Médecine interne, hôpital de Purpan, Toulouse, France

^b Pharmacologie médicale et clinique, CHU de Toulouse, Toulouse, France

➤ **Introduction :**

Bien que les anti-tumor necrosis factor (TNF) induisent fréquemment des anticorps antinucléaires, le risque de lupus clinique est faible. Le lien entre exposition aux anti-TNF (quels qu'ils soient) et lupus cutané subaigu a été confirmé par une étude cas-témoin (odds ratio, 8,0, intervalle de confiance à 95 % [1,6–37,2]). Bien qu'ont été rapportés des cas lupus induits par tous les anti-TNF-alpha, il n'y a pas d'étude évaluant le lien entre exposition à chaque anti-TNF et survenue de lupus. Or le risque pourrait différer selon la structure de l'anti-TNF car :

- les capacités d'induction d'apoptose sont moindres avec l'éta nercept qu'avec les anticorps monoclonaux in vitro ;
- l'éta nercept induit moins fréquemment d'anticorps anti- nucléaires que l'infliximab ou l'adalimumab chez l'Homme ;

– il y a des observations de lupus induit par l’infliximab ou l’adalimumab sans récurrence sous étanercept ou certolizumab ;

– l’étanercept semble efficace dans le lupus avec arthrites et sérites.

Le but de cette étude est de décrire les cas de lupus induits par les anti-TNF rapportés dans la base nationale française de pharmacovigilance (BNPV) et d’évaluer le lien entre chaque anti-TNF et survenue de lupus.

➤ **Patients et méthodes :**

Les notifications de lupus sous anti-TNF colligées dans la BNPV entre janvier 2000 et décembre 2012 ont été décrites. Une étude de proportionnalité (cas/non-cas) a été réalisée pour évaluer le lien entre exposition aux anti-TNF et survenue de lupus. Les cas sont toutes les notifications de lupus. Les non-cas sont les autres notifications pendant la même période. L’exposition aux anti-TNF a été recherchée chez les cas et les non-cas. Des reporting odds ratios (ROR) ont été calculés pour évaluer l’association. L’isoniazide a servi de témoin positif et le paracétamol de témoin négatif. Des analyses de sensibilité ont été conduites à la recherche de biais de compétition lié à l’évènement (en enlevant les notifications d’infection, de cancer et de pathologie démyélinisante) et de biais de compétition lié au médicament :

– en se limitant à la période de commercialisation de chaque anti-TNF ;

– en enlevant les notifications avec exposition à d’autres inducteurs de lupus.

Ces derniers ont été identifiés par la liste de Chang et Gershwin [1], mise à jour par recherche dans MEDLINE (risque prouvé par étude comparative ou ≥ 3 cas décrits).

➤ **Résultats :**

Regroupés (ROR = 7,72, intervalle de confiance à 95 % [5,50–10,83]) et pour l’isoniazide (3,5 [1,44–8,49]) mais pas le paracétamol (0,28 [0,12–0,63]). Le ROR était similaire pour l’infliximab (10,97 [7,27–16,56]) et l’adalimumab (9,03 [4,64–17,58]), et était 4,02 [1,66–9,75] pour l’étanercept. Les analyses de sensibilité ont conclu à des résultats similaires.

➤ **Conclusion :** Bien que les intervalles de confiance se recoupent, ces résultats plaident pour un risque de lupus supérieur avec les anti-TNF anticorps monoclonaux.

Conclusion

Conclusion

Le diagnostic de lupus induit implique l'arrêt du médicament incriminé. Les symptômes et signes cliniques disparaissent alors en quelques jours, quelques semaines, mais chez certains patients seulement en quelques mois. Un traitement transitoire sous forme d'une corticothérapie à dose intermédiaire, adaptée est parfois nécessaire pour soulager le patient.

Les signes biologiques d'auto-immunité sont plus longs à disparaître. Certains auteurs exigent dans la définition du lupus induit la disparition des signes biologiques d'auto-immunité. Mais il n'est pas exceptionnel, au bout de deux ans de recul après l'arrêt du médicament incriminé, que les patients aient encore des AAN ou anti-MPO certes avec un titre plus faible, mais encore significatif, alors que les manifestations cliniques ont disparu spontanément ou sous un traitement de quelques semaines ou mois. En l'absence de l'exclusion du médicament incriminé (si le diagnostic n'a pas été porté), le lupus induit continue à évoluer avec une possible escalade thérapeutique.

Référence

SOURCES

- [1] <http://www.medecinesciences.org> <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2007232167>.
- [2] INTERET DE L'EXPLORATION DE CD146 MEMBRANAIRE ET SOLUBLE COMME BIOMARQUEUR DES PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES .
- [3] Hugo Mouquet. LE ROLE DE L'AUTOANTIGENE DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES : ETUDE DE LA DESMOGLEINE 1 AU COURS DES PEMPHIGUS. Immunologie. Université de Rouen, 2006. Français. tel-00130209
- [4] potentielles. * Auteur Correspondant .Adresse e-mail : aurelien.guffroy@chru-strasbourg.fr (A. Guffroy). <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.07.005> 0248-8663/© 2020 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- [5] *HematolCellTher* (199 7) 39 : 274-276 © Springer-Verlag France 1997
- [6] *La Lettre du Neurologue* • Vol. XX - n° 7 - septembre 2016
- [7] THESE : APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES MALADIES AUTO-IMMUNES EN SOINS PRIMAIRES
- [8] G.S. Cooper et al. / *Journal of Autoimmunity* 33 (2009) 197–207 Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: Improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases
- [9] ASSIM, *Pathologies autoimmunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement*, in *Université Médicale Virtuelle Francophone*. 2010-2011.
- [10] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/seminaires/sks-auto-immunite-et-maladies-cles-comprehension>
- [11] Henderson RD, Bain CJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *J Clin Neurosci* 2000;7:434–7.
- [12] *Revue Francophone des Laboratoires*, juillet-août 2006, N° 384 LE POURQUOI ET LE COMMENT DE L'AUTO-IMMUNITÉ Pierre Youinou a,*, Yves Renaudineau a
- [13] MALADIES AUTO-IMMUNES : QUAND LE CORPS SE RETOURNE CONTRE LUI-MÊME FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE
- [14] Druet P, Jacquot D, Baran D, Kleinknecht, Fillastre JP, Mery J. Ph. Immunologically mediated nephritis induced by toxins and drugs. In : Bach PH, Lock

EA, eds. Nephrotoxicity in the Experimental and Clinical Situation. Dordrecht, Boston, Lancaster : Martinus Nijhoff

[14] Olsen N.J., Drug-induced autoimmunity, Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol 18 (2004) 677-688. Publishers, 1987 : 727-70.

[15] Utrecht J., Current trends in *drug-induced*

[16] autoimmunity, Autoimmun. Rev. 4 (2005) 309-314.

[17] Rubin R.L., Drug-induced lupus, Toxicology 209 (2005) 135-147. Chalmers A, Thompson D, Stein H E , Reid G, Patterson AC. Systemic lupus erythematosus during penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1982 ; 97 : 659-63. Fillastre JP, Druet P, Mery JPh. Proteinurie nephropathies associated with drugs and substances of abuse. In : Cameron JS, Glassock RJ, eds. The Nephrotic Syndrome. New York, Base! : Marcel Dekker Inc, 1988 : 697- 744.

[18] Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2008;358:929-39.

[19] Inserm U866, service d'immunologie clinique et de médecine interne, hôpital du Bocage, CHU de Dijon, faculté de médecine, 2, boulevard Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 21000 Dijon cedex, France

[20] Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. N Engl J Med 2000;343:782-6, Sospedra M, Ferrer-Francesch X, Dominguez O, Juan M, Foz-Sala M

[21]. Transcription of a broad range of self-antigens in human thymus suggests a role for central mechanisms in tolerance toward peripheral antigens.. J Immunol 1998;161:5918-29.

[22] Ohashi PS, Oehen S, Buerki K, et al. Ablation of "tolerance" and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. Cell 1991;65:305-17.

[23] Levin MC, Lee SM, Kalume F, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. Nat Med 2002;8:509-13.

[24] Hurst J, von Landenberg P. Toll-like receptors and autoimmunity. Autoimmun Rev 2008;7:204-8.]

[25] Crispin JC, Alcocer-Varela J. The role myeloid dendritic cells play in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2007;6:

[26] Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. J Exp Med 2003;197:711- 23

[27] Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. Science 2001;294:1540-3.

- [28]Jin O, Kavikondala S, Mok MY, et al. Abnormalities in circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with systemic lupus erythematosus. *ArthritisResTher* 2010;12:R137
- [29]Mok MY, Wu HJ, Lo Y, Lau CS. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *JRheumatol* 2010;37:204652.
- [30]Llorente L, Richaud-Patin Y, Couderc J, et al. Dysregulation of interleukin-10 production in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum* 1997;40:1429–35
- [31]Grondal G, Kristjansdottir H, Gunnlaugsdottir B, et al. Increased number of interleukin-10-producing cells in systemic lupus erythematosus patients and their first-degree relatives and spouses in Icelandic multigenerational families. *ArthritisRheum* 1999;42:1649–54.
- [32]Kukreja A, Cost G, Marker J, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest* 2002;109:131–40.
- [33]Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, Hafler D, Klareskog L, Trollmo C. Isolation and functional characterization of regulatory CD25 bright CD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2003;33:215–23
- [34]Hartmann D, Fremeaux-Bacchi V, Weiss L, et al. Combined heterozygous deficiency of the classical complement pathway proteins C2 and C4. *J Clin Immunol* 1997;17:176–84.
- [35] Bordron A., Dueymes M., Levy Y., Jamin C, Leroy J.R, Piette J.C., Shoenfeld Y., Youinou R, Antiendothelial cell antibody binding induces endothelial cell apoptosis, *J. Clin. Invest.* 101 (1998) 2029-2035.
- [36]Durand V., Renaudineau Y., Pets J.O., Youinou P., Jamin C., Engagement of human Fcγ₂ receptor IIIb induces the production of G-CSF and GM-CSF by polymorphonuclear neutrophils, *J. Immunol.* 167 (2001) 3996-4007.
- [37]Shoenfeld Y., Isenberg D.A., *The mosaic of autoimmunity*, Amsterdam, Elsevier (1989).
- [21] Youinou P., Jamin C., Lydyard P.M., CD5 expression in human B-cell populations, *Immunol Today* 20 (1999) 312-316
- [38]Lawley T.J., Immune complexes and reticuloendothelial system in human disease, *J. Invest. Dermatol* 74 (1980) 339-347.
- [39]D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587–96.
- [40]Arnaud L, Fagot JP, Païta M, Mathian A, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a 2010 nation-wide population-based study using French National Administrative databases. *Arthritis Rheum* 2013;65(Suppl. 10):1067.

- [41] Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feed-back in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2001;1:147–53.
- [42] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33.
- [43]. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:19854–9.
- [44] Ambrosi A, Dzikaite V, Park J, Strandberg L, Kuchroo VK, Herlenius E, et al. Anti-Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200-239, but not other Ro52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model. *Ann Rheum Dis* 2012;71:448–54.
- [45] Roumenina LT, Sene D, Radanova M, Blouin J, Halbwachs-Mecarelli L, Dragon-Durey MA, et al. Functional complement C1q abnormality leads to impaired immune complexes and apoptotic cell clearance. *J Immunol* 2011;187:4369–73
- [46] Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929–39.
- [47] Waters ST, McDuffie M, Bagavant H, Deshmukh US, Gaskin F, Jiang C, et al. Breaking tolerance to double stranded DNA, nucleosome, and other nuclear antigens
- [48] Pierangeli SS, Chen PP, Gonzalez EB. Antiphospholipid antibodies and the anti-phospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006;13:366–75.
- [49] Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033–44
- [50] Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:212–21
- [51] Couzi L, Merville P, Deminiere C, Moreau JF, Combe C, Pellegrin JL, et al. Pre-dominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2362–70.
- [51] Couzi L, Merville P, Deminiere C, Moreau JF, Combe C, Pellegrin JL, et al. Pre-dominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2362–70.
- [52] Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell* 2010;140:619–30.

Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell* 2010;140:619–30

[53] Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317–30.

[54] Mevorach D, Zhou JL, Song X, Elkouk KB. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J Exp Med* 1998;188:387–92.

Mevorach D, Zhou JL, Song X, Elkouk KB. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J Exp Med* 1998;188:387–92.

Mevorach D, Zhou JL, Song X, Elkouk KB. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J Exp Med* 1998;188:387–92.

[55] Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009;10:373–9.

[56] Liu K, Mohan C. What do mouse models teach us about human SLE? *Clin Immunol* 2006;119:123–30.

[57] Bader-Meunier B, Jeremiah N, Rieux-Laucat F. Le lupus systémique à début pédiatrique : une pathologie polygénique ou monogénique? *Rev Med Interne* 2013;34:230–3.

[58] Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, Tsukamoto H, Hashimura C, Urushihara M, et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2001;28:313–4.

[59] Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, Arawi SA, Almurshedi F, Alhashmi N, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2011;43:1186–8.

[60] Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:91–8.

[61] Ramantani G, Kohlhase J, Hertzberg C, Innes AM, Engel K, Hunger S, et al. Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutières syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:1469–77.

[62] Briggs TA, Rice GI, Daly S, Urquhart J, Gornall H, Bader-Meunier B, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet* 2011;43:127–31.

- [63] Zhuang H, Kosboth M, Lee P, Rice A, Driscoll DJ, Zori R, et al. Lupus-like disease and high interferon levels corresponding to trisomy of the type I interferon cluster on chromosome 9p. *Arthritis Rheum* 2006;54:1573–9.
- [64] Belot A, Kasher PR, Trotter EW, Foray AP, Debaud AL, Rice GI, et al. Protein kinase C delta deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B-cell defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum* 2013.
- [65] Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009;10:373–9.
- [66] Graham RR, Hom G, Ortmann W, Behrens TW. Review of recent genome-wide association scans in lupus. *J Intern Med* 2009;265:680–8.
- [67] Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747–53.
- [68] Alarcon-Riquelme ME. The genetics of systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2005;Suppl. 25:46–8.
- [69] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110–21.
- [70] Russell AI, Cunningham-Graham DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004;13:137–47.
- [71] Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F, Gunnarsson I, Berg L, Magnusson V, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002;32:666–9.
- [72] Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, Reddy MV, Plenge RM, Bauer JW, et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2006;38:550–5.
- [73] Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, Lindroos K, Wiman AC, Sturfelt G, et al. Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2005;76:528–37.
- [74] Niewold TB, Kelly JA, Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, Kaufman KM, et al. IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012;71:463–8.

- [75] Salloum R, Niewold TB. Interferon regulatory factors in human lupus pathogenesis. *Transl Res* 2011;157:326–31.
- [76] McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med* 2005;11:85–9.
- [77] Feng F, Nyland J, Banyai M, Tatum A, Silverstone AE, Gavalchin J. The induction of the lupus phenotype by estrogen is via an estrogen receptor-alpha-dependent pathway. *Clin Immunol* 2010;134:226–36.
- [78] Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, Kawabata D, Rodriguez-Pinto D, Grimaldi C, et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:528–32.
- [79] Walters E, Rider V, Abdou NI, Greenwell C, Svojanovsky S, Smith P, et al. Estra-diol targets T cell signaling pathways in human systemic lupus. *Clin Immunol* 2009;133:428–36.
- [80] Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feed-back in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2001;1:147–53,
- [81] Izui S, Lambert PH, Fournie GJ, Turler H, Miescher PA. Features of systemic lupus erythematosus in mice injected with bacterial lipopolysaccharides: identification of circulating DNA and renal localization of DNA-anti-DNA complexes. *J Exp Med* 1977;145:1115–30.
- [82] Hasegawa K, Hayashi T. Synthetic CpG oligodeoxynucleotides accelerate the development of lupus nephritis during preactive phase in NZB x NZWF1 mice. *Lupus* 2003;12:838–45.
- [83] Viglianti GA, Lau CM, Hanley TM, Miko BA, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. Activation of autoreactive B cells by CpG dsDNA. *Immunity* 2003;19:837–47.
- [84] Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature* 2002;416:603–7.
- [85] Marshak-Rothstein A, Busconi L, Lau CM, Tabor AS, Leadbetter EA, Akira S, et al. Comparison of CpG s-ODNs, chromatin immune complexes, and dsDNA fragment immune complexes in the TLR9-dependent activation of rheumatoid factor B cells. *J Endotoxin Res* 2004;10:247–51.
- [86] Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, et al. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med* 2005;202:1171–7.

[87]Vollmer J, Tluk S, Schmitz C, Hamm S, Jurk M, Forsbach A, et al. Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involvesTolllike receptors 7 and 8. *J Exp Med* 2005;202:1575–85.

[88]Barrat FJ, Meeker T, Gregorio J, Chan JH, Uematsu S, Akira S, et al. Nucleic acidsof mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors andmay promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005;202:1131–9.

[89]Mackay M, Stanevsky A, Wang T, Aranow C, Li M, Koenig S, et al. Selectivedysregulation of the FcγmabIIb receptor on memory B cells in SLE. *J Exp Med*2006;203:2157–64.

[90]Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, Tsuiji M, Meffre E, PascualV,et al. cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*2005;201:703–11.

[91]Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reducesselect B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthri-tisRheum* 2012;64:2328–37.

[92]Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacyand safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus:arandomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31.

[93]Crispin JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, JuangYT,et al. Pathogenesis of humansystemic lupus erythematosus: recentadvances.*TrendsMol Med* 2010;16:47–57.

[94]Blanco P, Pitard V, Viallard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF. Increase inactivated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlateswith disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum* 2005;52:201–11.

[95]Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus:update focusing on Th17 cells. *CurrOpinRheumatol* 2011;23:444–8.

[96]Doreau A, Belot A, Bastid J, Riche B, Trescol-Biemont MC, Ranchin B, et al.Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cellbiology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Immu-nol* 2009;10:778–85.

[97]Hervier B, Beziat V, Haroche J, Mathian A, Lebon P, Ghillani-Dalbin P, et al.Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus:excess interferon-gamma production in patients with active disease. *ArthritisRheum* 2011;63:1698–706.

[98]Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2005;175:8392–400.

[98]Banchereau J, Pascual V, Type I. interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 2006;25:383–92.

[99]Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest* 2005;115:407–17.

Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001;294:1540–3.

[100]Berghofer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females. *J Immunol* 2006;177:2088–96.

[101]Seillet C, Laffont S, Tremollieres F, Rouquie N, Ribot C, Arnal JF, et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor alpha signaling. *Blood* 2012;119:454–64.

[102]Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2610–5.

[103]Ronnblohm L, Alm GV, Eloranta ML. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol* 2011;23:113–21.

[104]Mathian A, Weinberg A, Gallegos M, Banchereau J, Koutouzov S. IFN-alpha induces early lethal lupus in preautoimmune (New Zealand Black x New Zealand White) F1 but not in BALB/c mice. *J Immunol* 2005;174:2499–506.

[105]Vincent FB, Morand EF, Mackay F. BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol* 2012;90:293–303.

[106]Amoura Z, Combadiere C, Faure S, Parizot C, Miyara M, Raphael D, et al. Roles of CCR2 and CXCR3 in the T cell-mediated response occurring during lupus flares. *Arthritis Rheum* 2003;48:3487–96.

[107]Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2011;187:538–52.

- [108]Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, Ribon M, Kotter I, Igney A, et al. TLR9 independent interferon alpha production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis* 2013.
- [109]Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *SciTransl Med* 2011;3:73ra19.
- [110]Leffler J, Martin M, Gullstrand B, Tyden H, Lood C, Truedsson L, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol* 2012;188:3522–31.
- [111]Charles N, Hardwick D, Daugas E, Illei GG, Rivera J. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med* 2010;16:701–7.
- [112]Atta AM, Santiago MB, Guerra FG, Pereira MM, Sousa Atta ML. Autoimmune response of IgE antibodies to cellular self-antigens in systemic Lupus Erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:401–6.
- [113]Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550–7.
- [114]Kluz J, Kopec W, Jakobsche-Policht U, Adamiec R. Circulating endothelial cells, endothelial apoptosis and soluble markers of endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus-related vasculitis. *Int Angiol* 2009;28:192–201.
- [115]Thacker SG, Zhao W, Smith CK, Luo W, Wang H, Vivekanandan-Giri A, et al. Interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2975–85.
- [116]Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, Cohen CD, Kretzler M, Kaplan MJ. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2011;187:6143–56.
- [117] Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux systémique. In: Kahn MF, Peletier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Maladies et syndromes systémiques*, 4ème ed. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2000. p. 131–368bis.
- [118] Masson C, Audran M, Pascaretti C, Chevailler A, Subra JF, Tuchais E et al. Silica-associated systemic erythematosus lupus or mineral dust lupus? *Lupus* 1997;6:1–3.
- [119]France, Legislators, Article L5111-1 du Code de la Santé Publique paru au JORF le 27/02/2007. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr.

[120] THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE : les médicaments generiques et biosimilaire.

[121] Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002 ; 42 : 35-44 © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.
S0335745701001101/FLA .

[122] Homberg JC. Immunologie Médicale. Paris : Éditions Estem ; 2001. p. 103-17 .

[123] Uetrecht JP. Current trends in drug-induced autoimmunity. Toxicology 1997 ; 119 : 37-43.

[124] Dansette PM, Bonierbale E, Minoletti C, Beaune PH, Pessayre D, Mansuy D. Drug-induced immunotoxicity. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1998 ; 23 : 443-51.

[125] Abuaf N, Johanet C, Homberg JC. Autoantibodies in autoimmune chronic hepatitis. In : Krawitt EL, Wiesner RH, Eds. Autoimmune liver diseases. New York : Raven Press ; 1991. p. 93-109.

[126] Lerner W, Caruso R, Faig D, et al. Drug-dependent and, nondrug dependent antiplatelet antibody in drug-induced immunologic thrombocytopenic purpura. Blood 1985 ; 66 : 306-11.

[127] Masson C, Chevailler A, Pascaretti C, Legrand E, Brégeon C, Audran M. Minocycline related lupus. J Rheum 1996;23:2160-1

[128] Rubin RL. Drug-induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois's lupus erythematosus, 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 871-901

[129] Sibilia J. Les lupus induits par les médicaments. Rev Rhum [Ed Fr] 2002;69:355-69

[130] Masson C, Audran M, Pascaretti C, Chevailler A, Subra JF, Tuchais E et al. Silica-associated systemic erythematosus lupus or mineral dust lupus? Lupus 1997;6:1-3.

[131] Rubin RL, Kretz-Rommel A. Initiation of autoimmunity by a reactive metabolite of a lupus-inducing drug in the thymus. Environ Health Perspect 1999 ; 107 (Suppl. 5) : 803-6.

[132] Carter JD, Valeriano-Marcet J, Kanik KS, Vasey FB. Antinuclear antibody-negative, drug-induced lupus caused by lisinopril. South Med J 2001;94:1122-3.

[133] Fritzler MJ, Tan EM. Antibodies to histones in drug-induced and idiopathic erythematosus lupus. J Clin Invest 1978;62:560.

[134] Rubin RL. Drug-induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois's lupus erythematosus, 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 871-901.

[135] Adams LE, Mongey AB. Role of genetic factors in drug-related autoimmunity. Lupus 1994 ; 3 : 443-7.

[136]Shapiro KS, Pinn VW, Harrington JT, Levey AS.Immune complex glomerulonephritis in hydralazine-induced SLE. Am J Kidney Dis 1984 ; 3 : 270-4.

[137] VialT, Nicolas B, Descotes J. Drug-induced autoimmunity : experience of the French pharmacovigilance system. Toxicology 1997 ; 119 : 23-7.

[138]Homborg JC, André C, Abuaf N.A new anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM2) in tienilic acid-induced hepatitis.ClinExpImmunol1984 ; 55 : 561-70.

[139]Bigazzi PE. Autoimmunity caused by xenobiotics. Toxicology 1997 ; 119 : 1-21.

[140] La revue de médecine interne 31 (9), 606-614,2010.

[141] Rev Med suisse 9, 831-5,2013.

[142]Hassman RA, Mcgregor AM.Lithium and autoimmune thyroid disease. Lithium TherMonogr1988 ; 2 : 134-46.

[143]Manns MP, RambuschEG.Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. J Hepatol1999 ; 31 (Suppl. 1) : 39-42.