

Lupus érythémateux (LE)

Généralités

Définition

- Maladie **auto-immune**
- De cause inconnue
- **Multifactorielle:** Facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux
- Caractérisée par une **dysfonction du système immunitaire inné et acquis**
- Aboutissant à:
 - la production **d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les composants des noyaux cellulaires**
 - une **inflammation chronique non spécifique d'organe**
- Peut toucher presque tous les organes

Atteinte cutanée du LE

- Fréquente: environ 75 à 80 % des patients développeront une atteinte cutanée spécifique ⁽¹⁾
- Symptôme initial du LE dans 20 % des cas environ
- Peut être isolée
- Caractérisée par une **atteinte de l'interface de la jonction dermo-épidermique**
 - *Non spécifique* → observée dans d'autres maladies telle que la dermatomyosite
 - *Inconstante* car absente dans certains lupus tumidus ou profonds

Atteinte cutanée du LE

- Le diagnostic de lésion lupique repose sur un faisceau d'arguments

Cliniques
Biologiques
Histologiques

- Prenant en compte
 - l'**aspect clinique** des lésions dermatologiques
 - leur **topographie**
 - leur **évolution**
 - une **histologie compatible**
 - le **contexte clinique et immunologique**

Un peu d'histoire...

- Lupus → signifie « loup » en latin
- Doit son nom au symptôme typique de l'érythème facial
→ rappelant le port du **loup**, petit masque porté lors des carnavals
- **Reconnu par Biett et Cazenave au XIXème siècle**
→ *Cazenave est à l'origine du terme « lupus érythémateux » en 1851, tiré des descriptions symptomatiques de la maladie son maître Biett*
- A ne pas confondre avec le lupus tuberculeux
 - Loup en latin médiéval = **ulcère**
 - Utilisé pour décrire les **lésions ulcérales du visage, semblables à une morsure de loup**

- Incidence annuelle en France: 3,32 cas pour 100 000 habitants
- Prévalence : 47 cas pour 100 000 habitants
- **Prévalence féminine dans 85% des cas**
- Généralement en période d'activité génitale (**15 à 45 ans**)
- Augmentation progressive du sex ratio avec l'âge:
 - SR proche de 1 dans les formes pédiatriques
 - SR maximum de 13 chez les jeunes adultes
 - SR = 3 chez les patients âgés de 70 à 79 ans
- Souligne l'influence hormonale sur cette pathologie++

Survient sur des **terrains génétiques particuliers**
Après **exposition à certains facteurs environnementaux**

Anomalies génétiques

- Association forte entre la prédisposition génétique et la survenue de LE comme le démontrent les **formes familiales**
- Taux de concordance de 25 à 69 % chez les jumeaux monozygotes
- L'absence d'une concordance de 100 % montre que si la part génétique est importante, elle n'est pas nécessaire et suffisante pour développer un LE
- **Quelques formes rares de LE monogénique** dans le cadre de:
 - déficit en protéines du complément (C1Q)
 - anomalie de l'apoptose (FAS/FASL)
 - hyperproduction d'interféron de type I (TREX1)
- **Maladie multigénique**
 - Plus d'une centaine de gènes décrits
 - Plusieurs familles de gènes impliqués
 - Le LE repose sur l'accumulation de nombreux facteurs génétiques

Anomalies génétiques

Immunité innée

1) Anomalie de la clairance des cellules apoptotiques et des complexes immuns
→ **Augmentation de la quantité d'autoantigènes** impliqués dans la formation d'autoanticorps pathogènes du LE

2) Dérégulation de la voie de l'interféron de type I (IFN de type I)
▲ *Une des voies physiopathologique centrale du LE*

→ Responsable d'une **production excessive d'IFN de type I**

3) Suractivation de la voie NF κ B

→ **Augmentation de la synthèse des TLR et de cytokines pro-inflammatoires** comme le TNF α ou l'IL-1 β

Anomalies génétiques

Immunité adaptative

- Dérégulation des LT

- **Polymorphismes d'HLA de type II** en particulier HLA DRII et DRIII
→ production par les LB (dépendante des LT) d'auto-anticorps pathogènes

- Dérégulation des LB

- **Variations dans le promoteur du gène de l'IL-10** (cytokine agissant en diminuant la réponse immunitaire)
→ diminution de la production d'IL10
→ augmentation de l'activation des LB

Dérégulation + activation du système immunitaire

- Production d'auto-anticorps
- Activation de lymphocytes T auto-réactifs
- Etat inflammatoire chronique

Rôle de l'épigénétique:

2 Facteurs épigénétiques primordiaux dans la survenue des LE

1) Méthylation de l'ADN:

L'addition d'un groupement méthyle sur les cytosines des dinucléotides CpG dans les promoteurs des gènes
→ **inhibe leur transcription**

Dans le LE:

- **Hypométhylation** globale des gènes des LT associés à l'activation du système immunitaire et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6
- **Hypométhylation** globale des gènes de la voie de l'IFN de type I dans les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Exposition aux UVB: contribue à la diminution de la méthylation de l'ADN dans les LT

→ Surexpression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et la réponse pro-inflammatoire

Rôle de l'épigénétique:

2 Facteurs épigénétiques primordiaux dans la survenue des LE

2) Acétylation des histones:

L'ajout d'un groupement acétyle de résidus lysines à l'extrémité N terminale des histones

- neutralise leurs charges positives
- diminue l'interaction avec l'ADN chargé négativement
- **augmentation de la transcription du gène**

Dans le LE:

- **Augmentation de l'acétylation** des histones concernant des gènes associés à:
 - la réponse pro- inflammatoire
 - l'activation des macrophages
 - la prolifération cellulaire

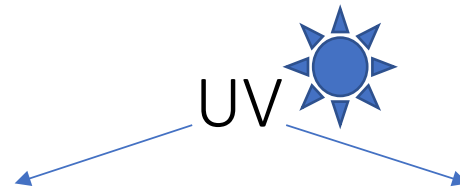
→ Surexpression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et la réponse pro-inflammatoire

Facteurs environnementaux

1. Ultra-violets (UV)
2. Hormones (en particulier œstrogènes)
3. Tabac
4. Médicaments (cf. chapitre dédié)
5. Causes infectieuses

Rôle des UV ⁽³⁾

- Les lésions de LEC surviennent souvent en **territoire photo-exposées**
→ la photosensibilité fait partie des critères de l'ACR 1997
- Les rayonnements UV en particulier les UVB (290-320 nm) peuvent induire des lésions cutanées de LE ou aggraver des lésions de LE existantes
- Mécanismes multiples :



Déclenchement de la synthèse et du relargage de cytokines pro-inflammatoires

(IFN de type I, de $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-8, IL-17)

→ stimulation de la synthèse de chimiokines et de molécules d'adhésion

→ recrutements des cellules pro-inflammatoires dans la peau

Production de dérivés réactifs de l'oxygène + dommages de l'ADN

→ apoptose des kératinocytes se traduisant par une augmentation de l'expression de Fas et FAS-Ligand (FASL) (marqueurs d'apoptose)

+ défaut de clairance des lésions apoptotiques



inflammation cutanée

Rôle des hormones féminines, en particulier les œstrogènes⁽⁴⁾

- La forte prédominance des LE chez la femme a fait discuter le rôle délétère des hormones féminines en particulier des œstrogènes

Rappel:

Dans le thymus les lymphocytes T apprennent à reconnaître les autoantigènes en étant exposés aux antigènes spécifiques des tissus (TSA)

La protéine AIRE (pour AutoImmune REgulator) joue un rôle clé dans l'éducation des lymphocytes puisqu'elle module le taux de TSA exprimé dans le thymus

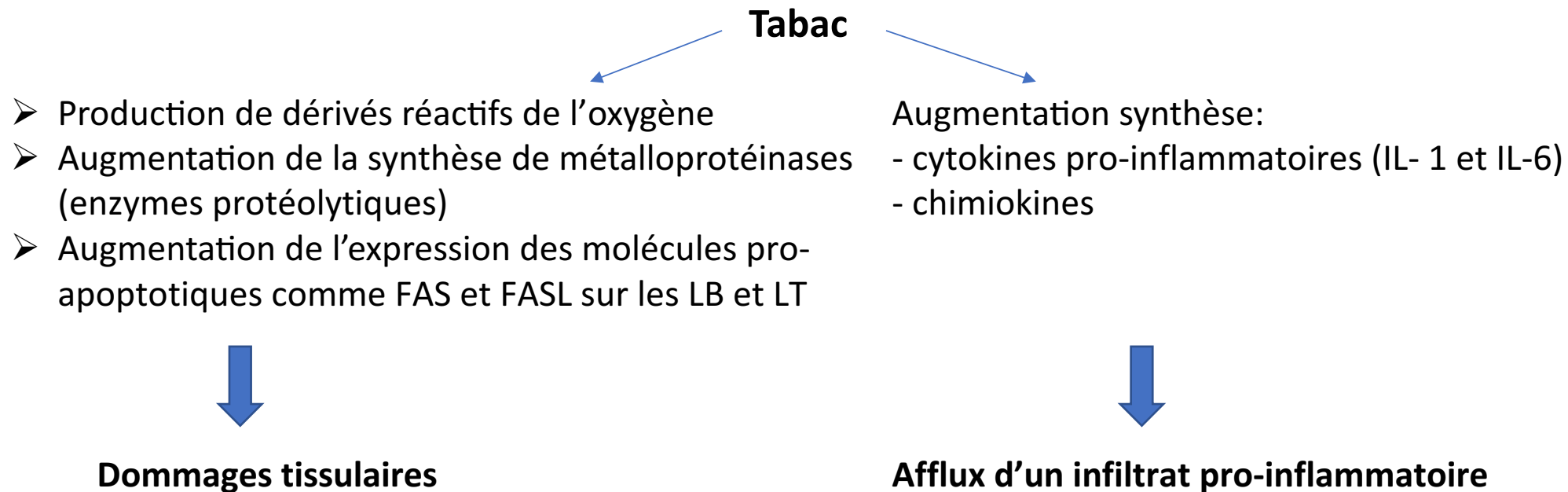
- Or l'analyse moléculaire et cellulaire thymique a révélé qu'à partir de l'adolescence, les jeunes filles et les femmes expriment moins AIRE que les hommes



- **Puberté: synthèse œstrogènes**
 - **augmentation du taux de méthylation du promoteur du gène AIRE**
 - **baisse de l'expression d'AIRE dans des cellules thymiques**
 - diminution de l'exposition aux TSA
 - diminution de la reconnaissance du soi
 - augmentation de la susceptibilité aux maladies auto-immunes

Rôle du tabac ⁽⁵⁻⁷⁾

- Augmentation de l'incidence du LE cutané et systémique **chez les patients fumeurs**
- Pour l'atteinte cutané: corrélation encore plus forte chez les hommes atteints de lupus discoïde



Rôle du tabac

Traitements du LE cutané & tabac

Tabac: **Facteur de résistance au traitement** ^(6, 7)
→ *en particulier à l'hydroxychloroquine*

- Pas d'explication scientifique encore démontrée
- Taux sanguins d'hydroxychloroquine similaires chez les patients fumeurs et non-fumeurs
→ exclut une cause métabolique liée au tabac
- Effet de l'arrêt du tabac sur le lupus cutané très variable d'un malade à l'autre
→ nette amélioration des lésions à l'arrêt de l'intoxication tabagique pour certains avec même récurrence du lupus cutané lors de la reprise du tabac
→ aucune amélioration du lupus cutané pour d'autres

Cause infectieuse

- Un antécédent d'infection virale, précédant la maladie lupique ou survenant concomitamment au début de la maladie, **a suggéré** le rôle des infections comme facteur déclenchant de la maladie
- Absence de preuve

- **Rôle de l'EBV?** (8, 9)

- L'EBV présente un tropisme cellulaire pour les lymphocytes B
- Son génome comprend une séquence codant pour l'IL10 pouvant inhiber l'apoptose, provoquant ainsi une prolifération polyclonale B
- Plusieurs études mettant en évidence une association entre la présence et la sévérité d'une activité clinique au cours du LES et une réplication périphérique de l'EBV
- Sans que l'on puisse définir actuellement s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de l'activité du système immunitaire

Cause infectieuse

Rôle d'un facteur viral?

- Plusieurs hypothèses émises pour essayer d'expliquer comment les virus peuvent promouvoir la survenue de lymphocytes T et B autoréactifs et la survenue de maladies auto-immunes
- Hypothèses non clairement démontrées, littérature contradictoire sur le sujet
- **Mimétisme moléculaire** supposant une réaction croisée et la reconnaissance d'antigènes (Ag) similaires entre les protéines virales et les protéines du soi
- **Production de cytokines pro-inflammatoire en réponse à l'infection virale**
 - responsable de dommages tissulaires entraînant la libération d'Ag du soi normalement non accessibles au système immunitaire
 - activation de LT auto-réactifs dirigés contre des Ag du soi
- **Mécanisme de superantigène du virus** entraînant l'activation de LT auto-réactifs

Score spécifique de l'atteinte cutanée: CLASI

- **CLASI** = *cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index* (CLASI) ⁽¹⁰⁾
- Créé en 2005
- Version révisée (**RCLASI**) en 2010 ⁽¹¹⁾
 - Adapté à la localisation anatomique et l'aspect sémiologique
- Evaluation de tous les différents sous-types de LE cutané
 - y compris les **atteintes muqueuses** et l'**alopécie**
 - + leur **étendue** et leur **localisation**

Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI)*

[*CLASI modified after Albrecht et al. J Invest Dermatol 125:889-94, 2005]

Center No.	Date DAY MONTH YEAR	Name of Physician FIRST NAME (INITIAL) SURNAME
------------	------------------------	---

PATIENT

Patient No.	Date of birth YEAR	Sex ☐ male ☐ female	Initials [second letter of first name and surname]
-------------	-----------------------	---	---

SKIN LESIONS

SKIN LESIONS

Select the score in each site of involvement that describes the most severely affected LE-specific lesion.

LESION	ACTIVITY				DAMAGE	
	Erythema	Scaling / Hyperkeratosis	Edema / Infiltration	Subcutaneous Nodule / Plaque	Dyspigmentation	Scarring / Atrophy
0	absent	0 absent	0 absent	0 absent	0 absent	0 absent
1	pink, faint	1a circumscribed annular/papulosquamous-psoriasiform scaling	1 slight, just palpable	1 subcutaneous induration	1a hypo-pigmentation	1 initial scarring
2	red	1b circumscribed adherent scaling/follicular plugging	2 palpable & visible	2 ulceration of subcutaneous nodule/plaque	1b hyper-pigmentation	2a severe firm/atrophic/verrucular scarring
3	dark red, purple/violaceous/crusted/hemorrhagic	2 verrucous hyperkeratosis			2 hypo- & hyper-pigmentation	2b lipatrophy

SITE OF INVOLVEMENT	Scalp					SEE BELOW
	Ears					
	Nose &/or malar area					
	Lips					
	Rest of face					
	V-area of the neck (frontal)					
	Post. neck &/or shoulders					
	Chest					
	Abdomen					
	Back, buttocks					
	Arms					
	Hands					
	Legs					
	Feet					

SUM OF EACH LESION						
ACTIVITY SCORE					DAMAGE SCORE	

MUCOUS MEMBRANE LESIONS

► Select the score in each mucous membrane location that describes the most severely affected LE-specific lesion.

SITE OF INVOLVEMENT	ACTIVITY		
	Erythematous Lesion	Keratotic Lesion	Erosion/ Ulceration
Buccal mucosa	0 absent 1 erythematous lesion	0 absent 1 white, lichen planus-like keratotic lesion	0 absent 1 erosion 2 ulceration
Hard and soft palate			
Other mucous membranes			
SUM OF EACH LESION			
ACTIVITY SCORE			

ALOPECIA

ACTIVITY	
0	Diffuse Alopecia (clinically not scarred) absent
1	slight diffuse effluvium
2	marked diffuse effluvium with partly visible scalp
3	severe diffuse effluvium affecting the whole scalp
0	'Lupus Hair' = 'Wooly Hair' (clinically not scarred) absent
3	thin, weakened hairs that easily fragment above the surface of the scalp (especially at the anterior hairline &/or at the periphery of the scalp)
ACTIVITY SCORE	

TOTAL ACTIVITY SCORE

For the total Activity Score please add up the scores of the left side i.e. for Skin lesions, Mucous membrane lesions, and Alopecia (non-scarring).

ALOPECIA

[**Alopecia Score modified after Olsen et al. J Am Acad Dermatol 51:440-447, 2004]

DAMAGE	
a	b
Left side	Right side
c	d
Top	Back

► Scarring Alopecia Please estimate the percentage (0-100%) of scarring alopecia in each of the four areas (a, b, c, d) using the above diagram**:

a) Left side: _____ %
b) Right side: _____ %
c) Top: _____ %
d) Back: _____ %

► Calculate the scarring alopecia score (using the estimated percentages from above)**:

a) Left side: 'estimated percentage' x .18 = _____ %
b) Right side: 'estimated percentage' x .18 = _____ %
c) Top: 'estimated percentage' x .40 = _____ %
d) Back: 'estimated percentage' x .24 = _____ %
Please add a + b + c + d: _____ %

► Choose the adequate category for the total sum of a, b, c, & d:

0 absent
1 < 5%
2 5-9%
3 10-24%
4 25-49%
5 50-74%
6 75-100%

DAMAGE SCORE

TOTAL DAMAGE SCORE

For the total Damage Score please add up the scores of the right side i.e. for Skin lesions and Alopecia (scarring).

Bibliographie

- (1) Lipsker Dan, Sibilia Jean. Lupus érythémateux. Elsevier Masson, 2013. 1702p
- (2) Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1082–9.
- (3) Jones SK. Ultraviolet radiation (UVR) induces cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes *in vitro* : a possible mechanism for the UVR induction of cutaneous lupus lesions. *BJD.* 1992; 126: 546-553
- (4) Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G. et al. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J Clin Invest.* 2016;126:1525-37
- (5) Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 ;14:481-487
- (6) Wahie S, Daly AK, Cordell HJ et al. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus : a retrospective cohort study. *Invest Dermatol.* 2011, 131 : 1981-1986.
- (7) Dutz J, Werth VP. Cigarette smoking and response to antimalarials in cutaneous lupus erythematosus patients : evolution of a dogma. *J Invest Dermatol.* 2011, 131 : 1968-1970.
- (8) P.Breillat, A.Mathian, M.Hie et al. La réplication du virus Epstein-Barr est fréquente lors des poussées de lupus systémique. *La revue de médecine interne.* 2019; 40: A85-A86
- (9) I. Tazi, S. Fehri, K. Elghrari et al. Systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus. *East Mediterr Health J.* 2009;15:701-8
- (10) Albrecht J, Taylor L, Berlin JA et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1082–9
- (11) Kuhn A, Meuth AM, Bein D et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* ;163:83-92