HAL
open science

La galectine-9 comme biomarqueur d'activité au cours du lupus érythémateux systémique

Damien Louis Jean Vagner

To cite this version:

Damien Louis Jean Vagner. La galectine-9 comme biomarqueur d'activité au cours du lupus érythémateux systémique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411668

HAL Id: dumas-03411668

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411668v1

Submitted on 2 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021 **Thèse n° 3187**

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par VAGNER, Damien, Louis, Jean

Né(e) le 04/07/1991 à Toulon

Le lundi 18 octobre 2021

La Galectine-9 comme biomarqueur d'activité au cours du Lupus érythémateux systémique

Sous la direction de :
Monsieur le Professeur Patrick, BLANCO

Membres du jury :

Madame le Professeur LAZARO, Estibaliz	Président
Monsieur le Docteur RAFFRAY, Loïc	Rapporteur
Madame le Docteur BORDES, Cécile	Examinateur
Monsieur le Docteur RIBEIRO, Emmanuel	Examinateur

Remerciements :

A Madame le Professeur Estibaliz LAZARO :

Qui me fait l'honneur d'être la présidente de mon jury de thèse. Merci pour ton encadrement durant mon passage dans le service, pour ta pédagogie et ton enseignement dans la bonne humeur.

A Monsieur le Professeur Patrick BLANCO :

Merci de m'avoir encadré lors de mon semestre dans le semestre. Merci de m'avoir proposé ce travail, pour votre investissement et disponibilité.

A Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY :

Merci d'avoir accepté de relire ce travail et de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Merci également pour ton encadrement toujours bienveillant lors de mon passage dans le service et au cours des enseignements durant ces années d'internat et le master. Merci de me donner l'opportunité de poursuivre ma formation dans ton service et de me témoigner ta confiance en m'intégrant à ton équipe.

A Madame le Docteur Cécile BORDES :

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour ton enseignement et ta supervision durant mon passage dans le laboratoire.

A Monsieur le Docteur Emmanuel RIBEIRO :

Je te remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour ta gentillesse et tes conseils durant mon semestre dans le service.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont permis d'accomplir ce travail :

Merci aux techniciennes du laboratoire d'immunologie pour leur aide dans la collecte des échantillons

Merci à Audrey pour ton aide dans la mise en place de l'étude et la réalisation de la multiplex

Merci à Thomas pour ton aide statistique et tes commentaires pertinents

Un grand merci à Noémie pour ton apport dans l'analyse des données et la rédaction de l'article

A toutes les équipes des services m'ayant accueilli comme interne :

Au service de médecine interne du Dr RANDRIANJOHANY, Au service de médecine interne du Dr RAFFRAY, Au service de gériatrie du DR EYCHENNE, Au service de réanimation du Dr ANKOK, Au service de médecine interne du Pr MERCIE, Au service de médecine interne du Pr VIALLARD, Au service du laboratoire d'immunologie du Pr BLANCO, Au service de rhumatologie du Pr SCHAEVERBEKE, Au service de néphrologie du Dr VACHER-COPONAT, Au service de maladies infectieuses du Dr POUBEAU :

Merci aux équipes paramédicales,

Merci à toutes les équipes soignantes pour leur bonne humeur et leur gentillesse aux cours de ces années.

Merci aux équipes médicales

Qui m'ont permis de parfaire mes connaissances théoriques et pratiques

A tous mes co-internes :

Tant de gens exceptionnels rencontrés, en y repensant j'ai eu une chance indécente ! Merci pour tous ces moments que nous avons passés et surmontés ensemble ! Vous êtes trop nombreux pour être cités mais, TOUS, vous m'avez permis de traverser tous ces semestres dans une ambiance bienveillante et d'entre-aide même les périodes difficiles. Peu de temps pour se voir mais toujours un plaisir.

A ma famille et à mes amis :

A mes amis de la fac : pour tous ces souvenirs partagés et ces moments inoubliables,

A Ahmed, la PCEM 1 paraît bien lointaine désormais ! merci pour ton amitié durant toutes ces années. Ton amour des polycopiés d'anatomie en 1ère année s'est bien traduit dans ton choix de spécialité. Même si des kilomètres nous séparent désormais, j'espère te revoir vite !

A Mathieu, Merci pour ces sessions dessins en cours d'anatomie ! pour ces soirées films d'horreur ! pour ces soirées avec Aurélia, Nils, Picou, Fagia ! Hâte de tous vous retrouver !

A mes amis 974, Nou la fé

A la Team St Benoit, des rencontres exceptionnelles qui m'ont fait vivre une arrivée à la Réunion et un 1er semestre de rêve ! Nombre de nos chemins se sont déjà séparés, mais vous restez tous dans mon cœur.

A Mika, Clem, Dolma, GG, Marion, Alex, Chacha pour tous ces moments de chill !

A GG, une rencontre extraordinaire pour un homme extraordinaire ! Tu m'as accueilli à la Réunion comme jamais je n'aurais pu l'espérer ! Tant de choses partagées durant ces années d'internat, merci pour ces nœud pap, ces soirées, ces parties de cartes, ces voyages, cette coloc… Merci chouchou !

A Clem « petit saumon », encore une perle de St Benoit, une amie géniale, une coloc d'enfer ! merci pour ces sessions « eau chaude » ! merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse, ton dynamisme. Je ne saurais terminer sans évoquer le « bébé coloc » tant attendu et toujours espéré !

A Chacha, ma 1ere co-interne, ma meilleure amie, ma police du style ! Merci pour ton soutien (surtout ces derniers mois) et ton humour (ton talent sera reconnu un jour !). Ta générosité est une inspiration. Merci de me supporter dans mes bons comme mauvais moments. C'est grâce à toi que je maintien mon chill ! Merci.

A mes parents, ma réussite est aussi la vôtre, car c'est grâce à vous que je suis arrivé jusqu'ici. Vous qui m'avez toujours soutenu dans mes projets. Merci pour tout. Je vous aime.

A ma soeur, Merci de m'avoir supporté toutes ces années.

A ma grand-mère, à ma tante, mes oncles, mes cousins et cousines.

Table des matières

Remerciements : 2
Liste des abréviations : 7
Table des illustrations : 9
Introduction : 10
I. Lupus érythémateux systémique (LES) : 10
a) Epidémiologie : 10
b) Physiopathologie : 12
c) Formes cliniques : 16
d) Traitements : 19
II. Les marqueurs biologiques : 22
a) Généralités : 22
b) Biomarqueurs dans le lupus : 24
c) IFN et gènes induits par l'IFN : 25
III. La galectine-9 : 26
a) Généralités : 26
b) Rôles de la galectine-9 : 27
c) GAL-9 et pathologie : 28
IV. Rationnel de l'étude : 30
Matériels et méthodes : 32
I. Population étudiée : 32
a) Données cliniques : 32
b) Echantillons biologiques : 32
II. Analyse des biomarqueurs : 33
III. Analyses statistiques : 33
Résultats : 34
I. Caractéristiques cliniques et démographiques des patients : 34
II. Comparaison des taux de galectine-9 : 36
III. Association des concentrations en CXCL-10, TNFRII et GAL-9 avec les marqueurs d'activité du LES : 38
IV. Association entre la concentration de GAL-9 et le phénotype clinique : 40
V. Evolution de la concentration de GAL-9 dans le suivi : 41
Discussion : 42
Conclusion : 44
Bibliographie : 45
Annexes : 52
Annexe I : Critères de classification du LES proposés par l'ACR en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997. 52

Annexe II : Critères diagnostiques de SAPL. 53

Liste des abréviations :

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

ADNdb: Acide DésoxyriboNucléique double brin

ALD : Affection de Longue Durée

aPL: anti-phospholipides

APRIL : A PRoliferating Inducing Ligand

ARN: Acide RiboNucléique

BAFF: B-cell Activating Factor

BILAG : British Isles Lupus Assessment Group index

BLyS : B Lymphocyte Stimulator

CD: Cluster de Différentiation

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern

HLA : Human Leukocyte Antigen

ICOS: Inducible T-cell COStimulator

IFN: InterFeroN

Ig: Immunoglobuline

IL : InterLeukine

IRF : Interferon Related Factor

LES: Lupus Erythémateux Systémique

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1 (=CCL-2)

MDA-5 : Melanoma Differentiation Associated protein-5

MIG: Monokine Induce by interferon Gamma (=CXCL-9)

PRR: Pattern Recognition Receptor

RANTES: Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted (=CCL-5)

RIG-1: Retinoic acid-Inducible Gene-1

RNP: RiboNucleoProtein

SAPL: syndrome des anti-phospholipides

SIGLEC-1: Sialic acid binding IG like LECtin-1

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Tfh: T follicular helper

Th: T helper

TIM-3: T-cell Immunoglobulin and Mucin containing protein-3

TLR: Toll Like Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNFα: Tumor Necrosis Factor alpha

TNFRII: Tumor Necrosis Factor Receptor II

Treg: T regulateur

TWEAK : TNF WEAKly inducteur d'apoptose

Table des illustrations :

Table des figures	
Figure 1 : Répartition mondiale de l'incidence et prévalence du LES	P 11
Figure 2 : Voies physiopathologiques impliquées dans le LES	P 12
Figure 3 : Hétérogénéité clinique du LES	P 17
Figure 4 : Potentiels biomarqueurs dans le LES	P 23
Figure 5 : Rôles physiologiques de GAL-9	P 28
Figure 6 : Concentrations en GAL-9 chez les patients LES comparés aux contrôles	P 36
Figure 7 : Concentrations en GAL-9 chez les patients LES selon la présence d'anticorps anti-phospholipides	P 37
Figure 8 : Concentrations en GAL-9 chez les patients actifs et inactifs	P 37
Figure 9 : Corrélations entre les marqueurs d'activité du LES et les concentrations sériques en CXCL-10, TNFRII et GAL-9	P 39
Figure 10 : Concentrations de GAL-9 selon le phénotype clinique et d'auto-anticorps	P 40
Figure 11 : Concentrations de GAL-9 chez 4 patients lupiques en période de maladie active et quiescente	P 41

Table des tableaux :	
Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients	P 34
Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec anticorps anti-phospholipides	P 35
Tableau 3 : Traitements administrés dans le cadre du LES	P 35

Introduction :

I. Lupus érythémateux systémique (LES) :

Le LES est une pathologie prototypique des maladies auto-immunes systémiques. Elle est reconnue au titre « périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive » comme appartenant aux affections de longue durée (ALD). Elle est de présentation protéiforme touchant typiquement la femme entre la puberté et la ménopause(1,2).

a) Epidémiologie :

Le LES est une maladie de répartition mondiale qui comporte des variations importantes de prévalence, d'âge de déclenchement et de mortalité selon les pays (2). Les informations épidémiologiques les plus précises étant obtenues à partir des cohortes européennes et nord-américaines (2), il persiste pour le continent africain un manque de données notamment sur son incidence et sa prévalence.

Les dernières études rapportent une incidence et une prévalence du LES plus élevées en Amérique du Nord. Une étude récente du registre national du « Center for Disease Control » (CDC) y retrouve une prévalence de LES à 72,8/100 000 (3,4). En Europe, elles sont moins importantes comparées à l'Asie, l'Australie ou aux Amériques (**figure 1)**. Une revue de la littérature de la zone d'Asie Pacifique retrouve une incidence allant de 0,9 à 8,4/ 100 000 /an et une prévalence entre 3,7 et 127/100 000. Les plus faibles étant rapportées au Japon (3,5). En France, l'étude épidémiologique de 2010 estime la prévalence à 40,8/100 000 et son incidence de 3,32 nouveaux cas/100 000 habitants/an. Les territoires d'Outre-Mer des Antilles étant les plus touchés avec une prévalence maximale à 126,7/100 000.

Des différences sont décrites selon les groupes ethniques. Une prévalence et incidence plus importante apparaît pour les patients d'ethnie afro-caribéennes ou africaines avec à contrario les plus faibles incidence et prévalence obtenues chez les sujets caucasiens. Des prévalences intermédiaires sont décrites dans les populations asiatiques, hispaniques ou amérindiennes (1–3).

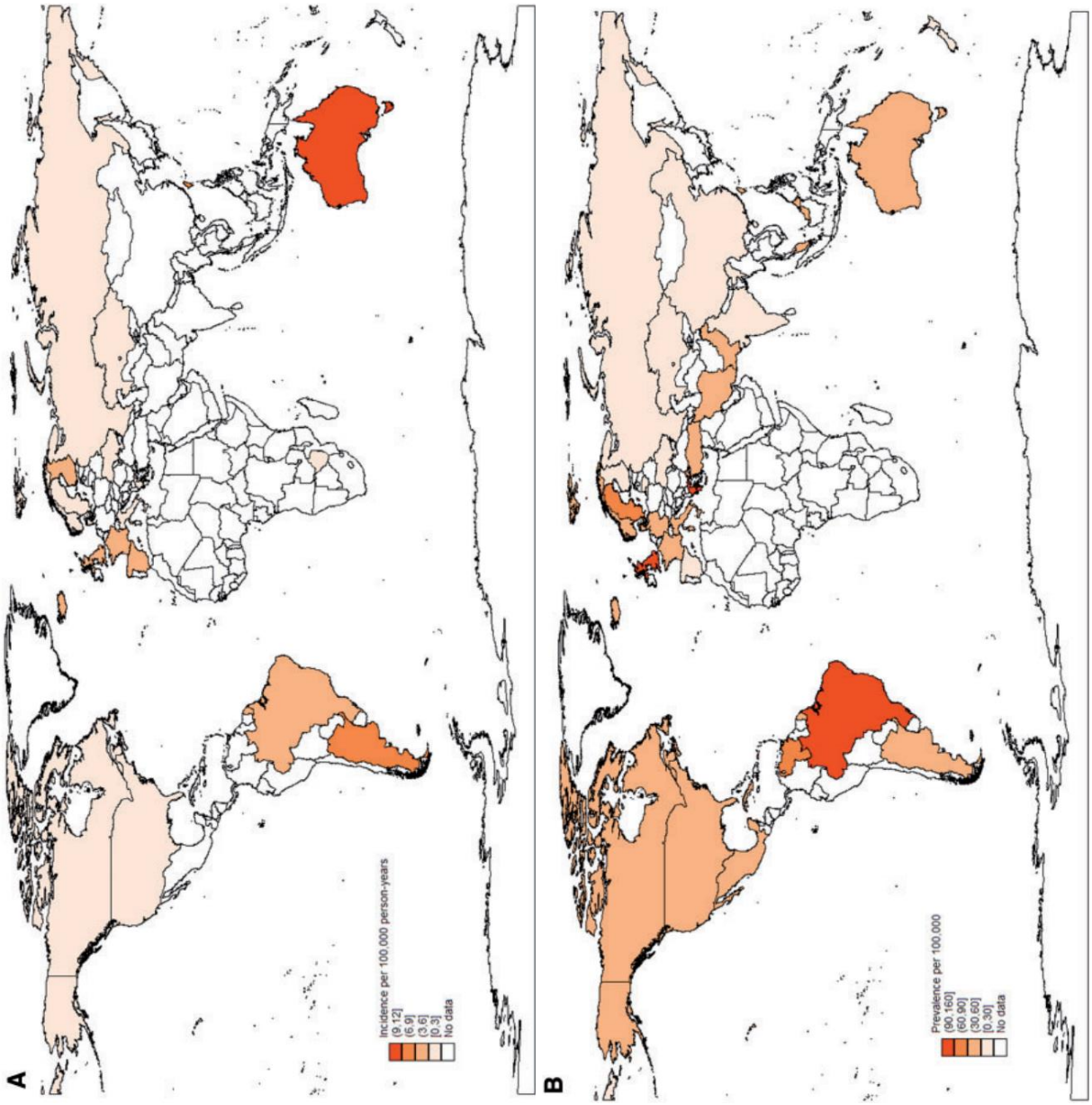

Figure 1: Répartition mondiale de l'incidence (A) et de la prévalence (B) du LES d'après (3)

L'étude française de 2010 rapporte un sexe ratio à 9 Femmes pour 1 Homme. Cette prédominance féminine est confirmée par les registres dans différentes régions du monde. De plus, cette prédominance persiste quel que soit le groupe d'âge ou ethnique étudié (6). Le sexe ratio est plus faible aux âges extrêmes. Le sexe ratio variant de 1,2 à 15 Femmes pour 1 Homme (3). Par ailleurs, le pic d'incidence apparaît retardé chez l'Homme par rapport à la Femme. En effet, la cohorte française rapporte un pic entre 30 et 39 ans chez la Femme alors qu'il est entre 50 et 59 ans chez l'Homme (6). Cela est également retrouvé dans une revue de la littérature mondiale (3).

b) Physiopathologie :

La présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes du soi est fréquente dans la population générale sans s'associer systématiquement à l'apparition d'une maladie auto-immune (7). Cela souligne la complexité et l'origine multifactorielle de la physiopathologie du LES.

Il est causé par une rupture de tolérance immune dans laquelle les systèmes immunitaires innés et adaptatifs réagissent de manière inappropriée contre des acides nucléiques. Ainsi l'évolution vers le LES passe par différentes étapes (rupture de tolérance, échec de clairance des cellules auto-réactives ou des auto-antigènes, l'inflammation tissulaire avec échec des mécanismes de régulation immunitaire) durant lesquelles de multiples facteurs interviennent pour contribuer à l'initiation ou la progression de l'auto-immunité (7).

La présence d'auto-anticorps est détectée longtemps avant l'apparition des symptômes de la maladie (2). Ainsi, la rupture de la tolérance au soi est une première étape cruciale à l'établissement de l'auto-immunité. Une représentation schématique des voies impliquées dans la physiopathologie du LES est présentée en **figure 2**.

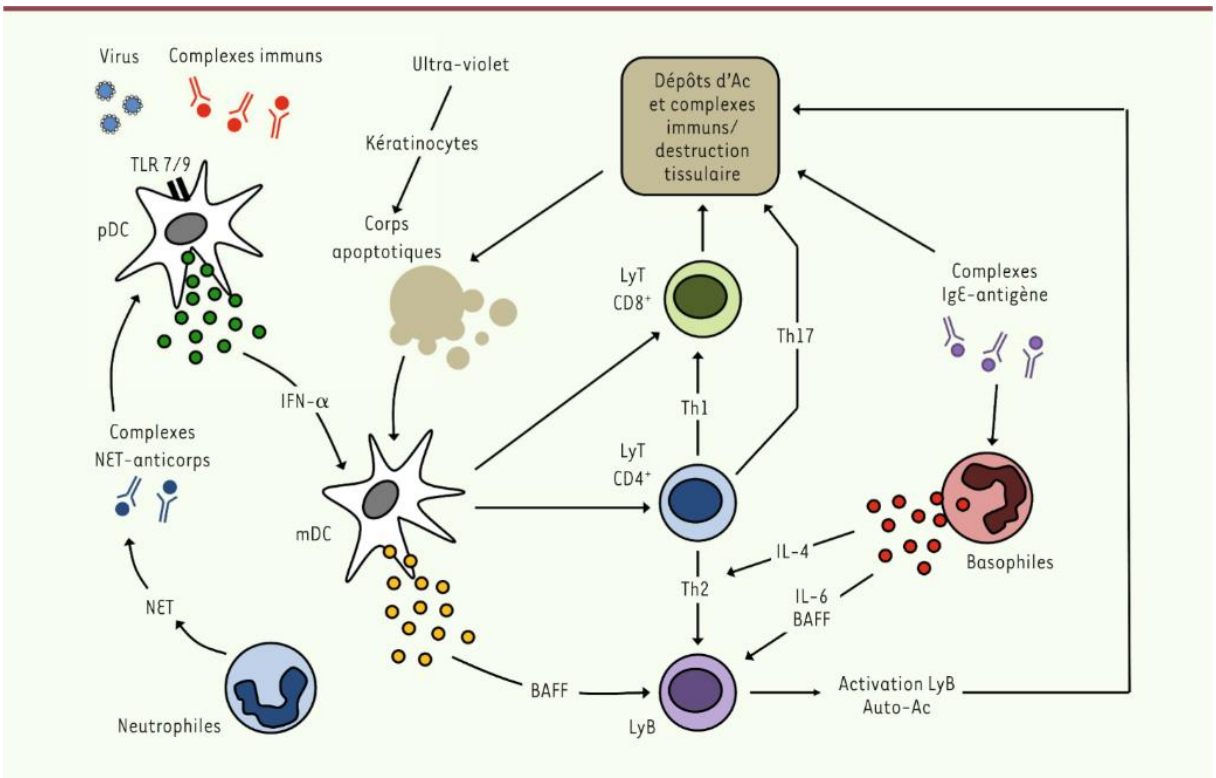

Figure 2: Voies physiopathologiques impliquées dans le LES d'après (8)

1. Facteurs génétiques :

De nombreuses régions du génome sont associées avec le développement ou la sévérité du LES agissant sur de multiples voies cellulaires de l'immunité innée et adaptative (7). Les études de concordance retrouvent des concordances à 25% chez les jumeaux monozygotes et 2% chez les dizygotes suggérant que les facteurs génétiques participent mais n'expliquent pas à eux seuls le phénotype de la maladie (2).

Des mutations d'un seul gène de fréquences rares mais avec un impact important sur la survenue du LES ont été décrites. Ces mutations incluent les déficits dans la voie du complément (C1q, C4, C2) (2,9,10), certains haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité (Human leukocyte antigen (HLA)-B8, HLA-DR3) (2,11,12), des variations de gènes codant pour des nucléases clivant l'ADN ou l'ARN (2,13,14), des mutations dans les gènes impliqués dans la voie de l'interféron (interferon related factor (IRF) 5, IRF7) (2,15). Cependant, dans la majorité des cas, il existe une association de polymorphismes génétiques entraînant un surrisque d'apparition du LES. Ces variants interviennent dans le signal cytokinique, les signaux intra-cellulaire en aval des récepteurs de surface des lymphocytes T et B (2,16–19).

2. Facteurs environnementaux:

L'interaction du gène et des facteurs environnementaux participe fortement au déclenchement du LES (20). De nombreux facteurs environnementaux ont été incriminés, de manière forte ou supposée, comme facteurs favorisant l'initiation ou la survenue de poussée du LES comme : le tabagisme actif (2,20,21), l'exposition à des composants chimiques (silice, solvants, pesticides) (20,22), l'exposition aux ultra-violets, la carence en vitamine D, la prise de certains médicaments, à des agents infectieux viraux (EBV, CMV, parvovirus B19) (1,2,23) ou bactériens.

3. Facteurs endogènes :

Le sexe féminin est fortement prédisposant à la survenue du LES, principalement entre 15 et 45 ans, en période d'activité génitale. Ceci serait dû à l'activité immunomodulatrice des hormones sexuelles. En effet, l'œstrogène peut moduler l'activation lymphocytaire, intervient dans la survie des lymphocytes B auto-réactifs et favorise la sécrétion d'interféron par les cellules immunitaires innées (20,24–26). Par ailleurs, la forte prévalence du syndrome de Klinefelter chez les hommes atteints de LES a mis en lumière le rôle d'une surexpression génique portée par le chromosome X comme facteur favorisant. Les études ont mis en évidence

le rôle de la surexpression du gène du Toll like recepteur (TLR)-7, porté par le chromosome X, par échappement à l'inactivation épigénétique du second chromosome X dans les cellules dendritiques, monocytes et lymphocytes B (27,28).

4. Rôle de l'immunité innée :

Les différents facteurs déclenchants (comme les ultra-violets, les infections, les facteurs hormonaux ou génétiques) entrainent la production de corps apoptotiques ou une défaillance de leurs mécanismes de clairance. Les expositions aux acides nucléiques et leurs dérivés entraînent une activation du système immunitaire inné (2).

Le système du complément, notamment par sa voie classique, est un acteur majeur dans la clairance des complexes immuns et des débris cellulaires. Cela explique l'augmentation du risque de survenue de LES en cas de déficience de la voie classique du complément par un défaut de clairance des auto-antigènes avec perte de tolérance. Par la suite, l'activation du complément intervient dans la survenue d'inflammation et de lésion tissulaire au cours de la maladie (7).

L'activation des cellules de l'immunité innée passe par des voies dépendantes et indépendantes des TLR aboutissant à une production dérégulée d'interféron (IFN) de type I. Les TLR7 et TLR9, récepteurs endosomaux de l'ARN simple brin et l'ADN respectivement, sont activés par l'internalisation des complexes immuns par les cellules immunitaires aboutissant à la production de cytokines inflammatoires notamment les interférons (2,7). Des études récentes montrent l'implication de récepteurs cytosoliques de l'ADN ou l'ARN indépendant des TLRs comme retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-1), melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA-5) (2,7,29).

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes représentent la principale source d'IFNs de type I. Ils ont été retrouvés dans les zones inflammatoires des tissus chez les patients en poussée. Leur rôle est important dans la phase précoce de la maladie en activant des lymphocytes par leur fonction présentatrice d'antigène mais également via l'activation d'autres cellules de l'immunité innée comme les monocytes et les neutrophiles, par leur production d'IFNs (7).

Elles vont entraîner une maturation des monocytes en cellules dendritiques myéloïdes, via l'interféron alpha, amplifiant la présentation des auto-antigènes aux cellules lymphocytaires (30,31).

Pour leur part, les neutrophiles, sous l'action des cytokines pro-inflammatoires (IFN, interleukine (IL)-1β, IL-8, IL-17, Tumor necrosis factor (TNF)) ou d'auto-anticorps (anti-RNP), relarguent du matériel nucléaire par un processus, appelé NETosis, qui augmente la

présence d'auto-antigènes dans le milieu. Ils induisent ainsi l'activation des lymphocytes B auto-réactifs et participent à une boucle d'amplification pro-inflammatoire par l'activation des cellules dendritiques (7). Ils interviennent également dans les lésions tissulaires lors de poussées de la maladie notamment dans la néphrite lupique (32).

De nombreuses cytokines produites par les cellules de l'immunité innée et adaptative ou les cellules tissulaires sont impliquées dans la physiopathologie du LES et voient leur production déséquilibrée en faveur d'un profil pro-inflammatoire. Elles interviennent ainsi dans la rupture de tolérance, la progression de la maladie avec le développement de l'auto-immunité et l'inflammation tissulaire participant aux lésions d'organes. Parmi ces cytokines, nous pouvons citer l'IFN de type I, IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-17, IL-21, TNF, B-cell activating factor (BAFF) (7,33).

5. Rôle de l'immunité adaptative :

i. Lymphocytes B :

La perte de tolérance avec la production d'auto-anticorps représente une des étapes initiales de la maladie. L'apparition des auto-anticorps est précoce et peut survenir des années avant l'apparition des symptômes. La production importante de lymphocytes auto-réactifs est un phénomène naturel lors de la lymphopoïèse. Cette production est contrebalancée par des mécanismes de tolérance qui agissent à plusieurs étapes de la maturation lymphocytaire, que ce soit au niveau central ou périphérique. Ces mécanismes de tolérance passent par des phénomènes d'édition, de délétion au niveau du récepteur des cellules B, d'une diminution de la survie et d'induction d'anergie. Un défaut de ces mécanismes a été observé chez les patients lupiques que ce soit au niveau central ou périphérique. L'amplification de l'expansion et la survie des lymphocytes B auto-réactifs par plusieurs cytokines (BAFF, IL-21, IFNγ, IL-6) et par les interactions avec les lymphocytes T CD4+ ont été observés dans le LES (7,18,34–37). Par la suite, la production des auto-anticorps intervient dans la boucle d'amplification de l'activation cellulaire, dans les réponses inflammatoires cytokiniques et dans les lésions tissulaires. Les lymphocytes B agissent également en présentateurs d'antigènes et par production de cytokines pro-inflammatoires activant les autres cellules immunitaires.

ii. Lymphocytes T :

Les lymphocytes T représentent un autre acteur essentiel à l'apparition de l'auto-immunité. Ils subissent des mécanismes de tolérance centraux par l'élimination des cellules T auto-réactives dans le thymus et périphériques par des phénomènes d'apoptose, d'anergie ou de contrôle par les lymphocytes T régulateurs (Treg). Des déficiences dans les voies de signalisation cellulaire, dans la production cytokinique, dans la prolifération cellulaire et dans les systèmes de régulation ont été observées. L'interaction entre les lymphocytes B et T CD4+ est essentielle à la production d'auto-anticorps. La rupture de tolérance périphérique est favorisée par la majoration de l'exposition aux auto-antigènes, par l'augmentation de production (facteurs environnementaux, infections…) ou l'amplification de la présentation (cellules dendritiques, lymphocytes B…) ainsi que par la susceptibilité à l'échappement aux mécanismes de tolérance (génétique, épigénétique...). Les systèmes de co-stimulation, comme les interactions CD40/CD40L (38), CD137/CD137L (39), CD28/CD80-86, OX40/OX40L (40,41), CD70/CD27, ICOS-B7RP1, représentent des axes essentiels dans la physiopathologie du LES. Par exemple, CD137/CD137L polarise les lymphocytes T en un phénotype T helper (Th) 1 et amplifie la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules présentatrices d'antigènes (39).

Les Treg sont retrouvés abaissés chez certains patients avec un déséquilibre en faveur des lymphocytes T follicular helper (Tfh) et des Th17 (7,42,43). Les lymphocytes T γδ sont également impliqués dans la survenue de pathologies auto-immunes, et notamment le LES. Ils sont capables de produire une large variété de cytokines avec des sous-populations sécrétant des cytokines pro-inflammatoires de type Th1, Th2 ou Th17. Les études ont également montré un défaut des sous populations régulatrices sécrétant des cytokines anti-inflammatoires (44). Une autre sous population lymphocytaire T importante dans la physiopathologie du LES est le lymphocyte T follicular helper (Tfh). Il intervient dans la formation des centres germinatifs et permet la maturation et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Ainsi, sa dérégulation dans le LES favorise la rupture de tolérance et l'apparition des auto-anticorps dans la phase initiale de la maladie (45).

c) Formes cliniques :

Le LES est l'archétype de la maladie auto-immune systémique avec une présentation clinique protéiforme touchant potentiellement tous les tissus. A titre d'exemple, dans une étude de cohorte de 1000 patients lupiques, les atteintes cliniques au cours du suivi sont : polyarthrite 84,3%, éruption malaire 57,9%, photosensibilité 45,3%, atteinte rénale 39,5%, sérite 36,4%,

atteinte neurologique 26,8%, ulcérations buccales 23,8%, thrombopénie 22%, lupus discoïde 10,4%, anémie hémolytique 8,2%, atteinte pulmonaire 7,3% et lupus subaigu 5,6% des patients atteints (1). Ainsi, La gravité de la maladie et son retentissement socio-professionnel dépendent de l'organe atteint. Un schéma des atteintes retrouvées dans le LES est présenté en **figure 3**.

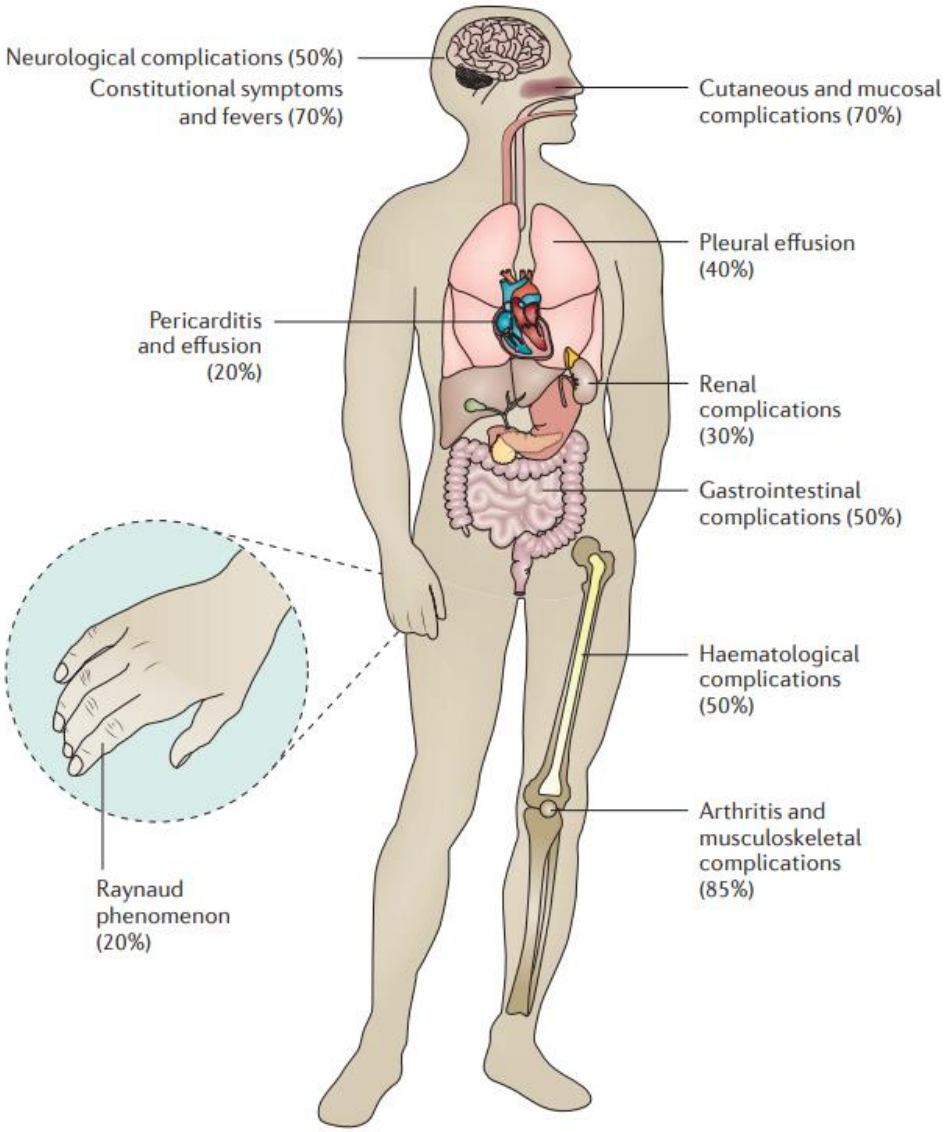

Figure 3 : Hétérogénéité clinique du LES d'après (2)

- Les signes généraux sont aspécifiques et comprennent : asthénie, amaigrissement, anorexie, fièvre.
- Les signes dermatologiques sont répartis en atteintes spécifiques et non spécifiques. Elles touchent environ 80% des patients.

Les atteintes spécifiques prédominent sur les zones photo-exposées. Elles comprennent :

Le vespertilio : touchant les zones des joues et du nez, s'étendant au front, aux orbites et au décolleté),

Le lupus aigu : lésions érythémateuses des coudes et des genoux et lésions érosives des muqueuses

Le lupus subaigu : lésions annulaires ou psoriasiformes typiquement sur la partie supérieure du corps et associées à la présence d'anti-SSA

Le lupus chronique : comprenant le lupus discoïde (sous forme de plaques bien limitées érythémateuses, squameuses et d'évolution vers l'atrophie cicatricielle), le lupus tumidus (placards arrondis violacés œdémateux), le lupus engelure (simulant des engelures persistantes au-delà des périodes de froid) ou la panniculite lupique (sous forme de nodules ou plaques d'évolution vers une lipoatrophie).

Les atteintes non spécifiques sont secondaires à une atteinte vasculaire (livedo, urticaire, nécrose) ou non vasculaire (alopécie).

- Les signes rhumatologiques sont très fréquents et peuvent être souvent inauguraux. Les arthralgies touchent principalement les petites articulations distales, les atteintes axiales étant rares. Les arthrites apparaissent sur la forme d'un tableau d'oligo ou de poly-arthrite bilatérale et symétrique atteignant principalement le carpe, les doigts (interphalangiennes proximales), les genoux et les chevilles. Il n'y a pas de déformation ou destruction.
- Les signes musculaires sont surtout marqués par des myalgies et une sensation de faiblesse musculaire avec rarement des atteintes à type de myosite ou d'atrophie musculaire.
- Les signes néphrologiques sont fréquents survenant souvent dans les premières années d'évolution chez environ 40% des patients. Les manifestations cliniques sont frustes et justifient la surveillance systématique de la protéinurie lors de chaque consultation.
- Les signes neuro-psychiatriques comprennent des syndromes neurologiques centraux, périphériques, du système autonome ou des syndromes psychiatriques sans cause organique retrouvée. Il peut être difficile de différencier les atteintes du LES, ou du SAPL, des autres causes athéromateuses, thrombotiques, infectieuses et primitives. La distinction entre une atteinte liée à la maladie ou aux traitements peut être complexe.

  On retrouve ainsi des syndromes neurologique centraux (crises épileptiques, atteintes focales, troubles mnésiques ou cognitifs, troubles de la conscience et syndromes confusionnels) et psychiatriques (troubles de l'humeur, syndromes hallucinatoires,

syndromes délirants, syndromes catatoniques, troubles obsessionnels compulsifs et troubles de la personnalité).

- Les signes cardiologiques peuvent intéresser le péricarde, le myocarde, l'endocarde et l'appareil valvulaire. Une athérosclérose accélérée est également observée ainsi que des atteintes thrombotiques (SAPL) pouvant aboutir à des complications coronariennes.
- Les signes vasculaires sont liés à des phénomènes de Raynaud fréquents et des complications thrombo-emboliques en lien avec une association au SAPL.
- Les signes respiratoires peuvent toucher tous les compartiments. L'atteinte pleurale est la plus fréquente. Au niveau parenchymateux, on retrouve des pneumopathies interstitielles diffuses (de type pneumopathie non spécifique ou pneumopathie interstitielle lymphoïde), des pneumopathies organisées (rares), des pneumonies aigues lupiques ou des hémorragies intra-alvéolaire. Le syndrome des poumons rétractés est de survenue rare, la physiopathologie est mal connue mais est caractéristique du LES. Des atteintes diaphragmatiques sont décrites ainsi que vasculaires avec des hypertensions pulmonaires pouvant être d'origine pré ou post-capillaires.
- Les signes hématologiques sont fréquents, s'exprimant par des cytopénies pouvant toucher toutes les lignées par des mécanismes variables. On retrouve des neutropénies, des lymphopénies, des anémies hémolytiques auto-immunes, des thrombopénies, des érythroblastopénies. Des atteintes graves peuvent apparaitre comme l'hémophagocytose ou la microangiopathie thrombotique.
- Les signes gastro-entérologiques sont peu spécifiques et souvent imputables aux traitements. On retrouve : hépatomégalie, splénomégalie, dysphagie, ulcère, ascite, pancréatite, hépatite, entérite ou thrombose vasculaire en cas d'association au SAPL.
- Les signes ophtalmologiques sont variés : rétinite, neuropathie optique, uvéite, épisclérite, sclérite, thrombose artérielle ou veineuse (1).

d) Traitements :

Il n'existe pas de traitement curatif du LES. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique de la maladie a permis d'en réduire la mortalité et de transformer son évolution en une maladie chronique. Les objectifs thérapeutiques se répartissent en court, moyen et long terme.

A court terme, il est d'assurer le contrôle des atteintes fonctionnelles ou vitales lors des poussées et de permettre l'activité quotidienne. A moyen terme, il repose sur la prévention des poussées et l'évolution vers des atteintes graves, sur la préservation de l'insertion socio-

professionnelle, de la qualité de vie et des projets de grossesse. A long terme, l'objectif est de limiter les séquelles et les effets indésirables des traitements.

1. Thérapeutiques non médicamenteuses :

L'éducation du malade et de ses proches est un élément fondamental de la prise en charge. Elle doit être pluridisciplinaire pour permettre l'acquisition et le maintien des compétences nécessaires à la gestion de la maladie et des traitements dans sa vie quotidienne.

Cela passe également par des mesures de photo-protection, par l'apprentissage de règles hygiéno-diététiques pour réduire les poussées (tabac) et les effets indésirables des traitements (glucides, sels et corticothérapie) et par une contraception efficace avec programmation des grossesses en dehors des périodes d'activité de la maladie (1).

En tant que maladie chronique nécessitant la prise de traitements au long court, la prévention des risques cardio-vasculaires et des complications des traitements est essentielle (ostéoporose, complications infectieuses) (1).

2. Thérapeutiques conventionnelles :

Le traitement de fond du LES a pour but de prévenir et contrôler les poussées avec le moins d'effets indésirables possible. Les traitements proposés de manière systématique en l'absence de contre-indication comprennent (1):

- Les antipaludéens de synthèse :

L'hydroxychloroquine en est le chef de file avec, à moindre mesure, la chloroquine. Ils sont utilisés depuis plus de 50 ans et représentent des acteurs essentiels de la prise en charge du LES. L'hydroxychloroquine réduit les poussées de LES et a montré son efficacité que ce soit dans les atteintes cutanéo-articulaires que dans les atteintes plus sévères comme les néphropathies. Il réduit les séquelles des poussées lupiques, les risques thrombotiques et ostéoporotiques induits par la corticothérapie. Enfin, il améliore la survie des patients lupiques.

- Les glucocorticoïdes :

De nombreuses communications rapportent l'efficacité des glucocorticoïdes sur les manifestations systémiques et les atteintes d'organes au cours des poussées du lupus. Néanmoins, leur utilisation prolongée et à fortes doses s'accompagne d'une augmentation de la morbi-mortalité. Ainsi, l'objectif est l'épargne cortisonique. Ils ne sont utilisés dans les formes mineures qu'en cas d'échec des anti-inflammatoires et des antipaludéens de synthèse. Dans les

formes graves, de fortes doses sont utilisées initialement avec réalisation d'une décroissance progressive par la suite.

3. Immunosuppresseurs :

Leur utilisation repose sur une volonté de contrôle de la maladie en cas d'échec de glucocorticoïdes, de réduction des rechutes ou d'épargne cortisonique. Ils sont limités aux formes graves (neurologiques ou rénales par exemple) au vu de leurs effets secondaires importants (risques infectieux, oncogènes ou de stérilité). On retrouve principalement le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate ou l'acide mycophénolique (1).

4. Biothérapies :

Depuis le début des années 2000, l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie du lupus et des diverses voies cellulaires, cytokiniques ou de signalisation impliquée, a permis l'étude de stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement les acteurs de la réponse auto-immune. Ainsi, l'arsenal thérapeutique dans le lupus, comme dans d'autres pathologies auto-immunes, s'est considérablement diversifié par le développement des biothérapies, que ce soit par les anticorps monoclonaux ou les récepteurs solubles.

Si ces avancées thérapeutiques ont provoqué un enthousiasme croissant à tester de nouvelles biothérapies dans le contexte du LES, elles ont été tempérées par des échecs fréquents de ces molécules dans les études. Une explication de ces échecs repose sur l'extrême hétérogénéité de la maladie. Ainsi, excepté pour celles étudiant la néphrite lupique spécifiquement, les patients inclus dans les études thérapeutiques présentaient des formes cliniques, des activités, des thérapeutiques associées et des sévérités très variables. L'amélioration des outils d'évaluation de l'activité et des atteintes du LES passe par la création de scores composites pour permettre une meilleure homogénéisation des patients inclus dans les études. Une autre voie de sélection des patients est la recherche de biomarqueurs pour identifier des patients répondeurs à certaines voies thérapeutiques.

Loin de dresser une liste exhaustive des thérapeutiques étudiées dans le lupus, nous pouvons citer les cibles principales des biothérapies dans le lupus :

- Les inhibiteurs des lymphocytes B : on retrouve les anticorps anti-CD20 comme le *rituximab* dont des études de registres semblent montrer une efficacité, même si les résultats des études EXPLORER et LUNAR n'ont pas atteint le critère de jugement principal. Un anticorps anti-CD22 a également été étudié comme l'*épratuzumab* dans l'étude EMBLEM mais n'a pas confirmé son efficacité dans les études EMBODY. Plus récemment, les inhibiteurs de Blys (B lymphocyte stimulator) ont suscité un intérêt. En

effet, le belimumab a montré son efficacité dans l'étude BLISS sur le score composite SLE responder index (SRI) comprenant les score SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index) et PGA (Physician Global Assessment) (46).

- Les inhibiteurs de la co-stimulation : ils trouvent leur intérêt par la nécessité d'une co-stimulation cellulaire pour l'activation des lymphocytes T lors de leurs interactions avec les cellules présentatrices d'antigènes. L'abatacept, protéine de fusion CTLA4-fragment Fc IgG_1 inhibitrice du signal activateur B7-CD28, n'a pas montré son efficacité dans les études. D'autres molécules agissant sur diverses voies de co-stimulation sont en cours d'étude en phase I ou II comme dans les voies ICOS/ICOS ligand, CD40/CD40 ligand, TWEAK/Fn14 (46).
- Les inhibiteurs de cytokines : Les stratégies de neutralisation cytokiniques font l'objet de développements thérapeutiques intenses dans de nombreuses maladies auto-immunes. On peut citer les anti-IFN de type 1 dont plusieurs molécules sont en cours de développement comme le rontalizumab ou le sifalimumab qui sont des anti-IFNα et l'anifrolumab qui lie le récepteur aux IFN de type 1. L'anifrolumab n'a pas atteint le critère de jugement principal dans une étude de phase III mais atteignait un critère de jugement secondaire qui étudiait la réponse dans une sous population ayant une signature IFN élevée à l'initiation du traitement (47).

  D'autres inhibiteurs cytokiniques comme les anti-IL6 dont le tocilizumab et les anti-TNF comme l'infliximab et l'étanercept, ont été essayés avec des résultats encourageant sur des petites séries mais avec des effets secondaires justifiant la prudence.
- De nombreuses autres molécules pharmaceutiques sont en cours d'étude en phases précoces. Parmi celles-ci les inhibiteurs de janus kinase (JAK) semblent particulièrement prometteurs (48).

II. Les marqueurs biologiques :

a) Généralités :

Un marqueur biologique (biomarqueur) est un signe biologique, une altération cellulaire, moléculaire biochimique ou génétique permettant d'identifier ou de suivre un processus biologique de manière fiable et reproductible (49,50).

Devant la grande hétérogénéité des présentations du lupus, de nombreux biomarqueurs ont été évalués pour prédire la survenue de la maladie, classer les patients, mesurer l'activité du lupus, prédire la stratégie thérapeutique et déterminer la réponse au traitement. Au vu de la complexité et de l'hétérogénéité de la maladie, un unique biomarqueur ne permettra l'évaluation que d'un aspect spécifique de la pathologie. Les voies physiopathologiques avec leurs biomarqueurs potentiels sont illustrées **figure 4**.

Les biomarqueurs validés et employés en pratique clinique sont peu nombreux dans le LES. Le manque de biomarqueurs fiables pour le lupus complexifie le suivi des patients et l'évaluation de nouvelles thérapeutiques. Ainsi, ces dernières années, de nombreuses études ont tenté d'identifier ces biomarqueurs (49,51).

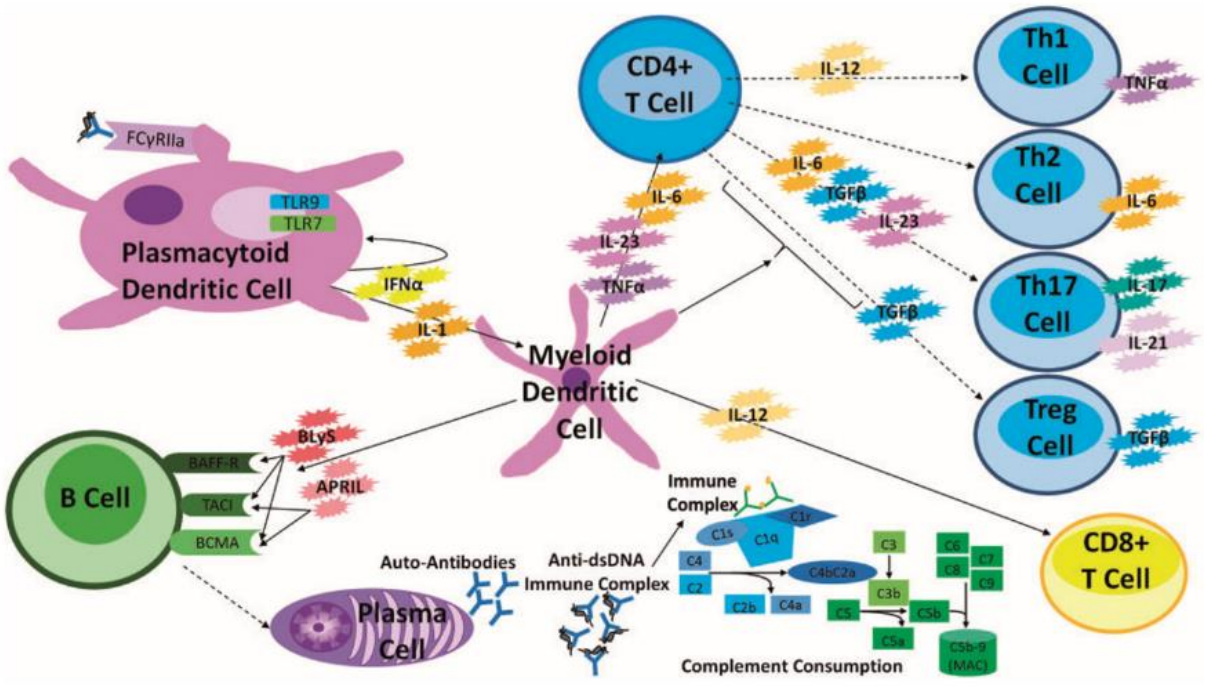

Figure 4 : Potentiels biomarqueurs dans le LES d'après (52)

b) Biomarqueurs dans le lupus :

1. Biomarqueurs de susceptibilité :

Dans la phase initiale de la maladie, associée à l'exposition environnementale, la prédisposition génétique représente un facteur important. Si certaines anomalies génétiques monogéniques ont été identifiées comme responsables de l'apparition d'un lupus dans certaines familles, le LES reste une pathologie essentiellement polygénique. Les études se sont d'abord dirigées vers les gènes impliqués dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et du complément. Elles se sont, par la suite, étendues aux gènes impliqués dans la réponse cytokinique, la clairance des complexes immuns et l'apoptose. Des associations de biomarqueurs génétiques de susceptibilité adaptés à l'ethnie seront probablement nécessaires pour évaluer le risque de survenue de la maladie (49,51).

2. Biomarqueurs de diagnostic :

A l'apparition des symptômes cliniques, il existe des perturbations du système immunitaire mesurables par une auto-immunité. Un diagnostic rapide et une prise en charge adaptée sont alors nécessaires. Le diagnostic repose sur les critères ACR (American College of Rheumatology) révisés de 1997 (Annexe 1) et plus récemment sur les critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) de 2012 qui sont en fait des critères de classification. La présence de 4 critères permet d'affirmer la présence d'un LES. Parmi ces critères, les critères biologiques comprennent la recherche d'auto-anticorps et la mesure de l'activation du complément (49,51,52). Ces marqueurs traditionnels rassemblent la recherche d'anti-nucléaires, d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, d'anti-ADN double brins (anti-ADNdb) et le dosage des fractions C3 et C4 du complément. Ils ne peuvent être utilisés isolément car sont de spécificité variable pour le lupus.

3. Biomarqueurs d'activité :

Les études longitudinales ont confirmé qu'aucun biomarqueur, pris isolément, ne permet de classifier l'évolutivité d'un lupus. L'association de plusieurs paramètres apparait donc nécessaire pour évaluer la survenue d'une poussée de la maladie. Actuellement, l'activité du LES est évalué dans les études par des indices composites (comme le SLEDAI ou BILAG) comprenant des critères cliniques et biologiques. La mesure des auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-ADNdb) et des fractions du complément font partie des marqueurs du suivi des patients lupiques. Cependant, leurs associations avec l'activité de la maladie ont été fluctuantes au cours des études rendant nécessaire la recherche de nouveaux biomarqueurs robustes pour le suivi de

la maladie. Le suivi de la cinétique des marqueurs immunologiques, plutôt que leur mesure ponctuelle, semble primordial pour le suivi de l'activité du LES (51–53).

A côté de ces marqueurs traditionnels, l'utilisation de la protéomique et de la transcriptomique ont permis de rechercher dans divers fluides biologiques (salive, sérum, urine) des biomarqueurs émergeants non mesurés en routine tels que des cytokines, des chimiokines et leurs récepteurs et des ARN messagers. Nous pouvons citer Siglec-1, RANTES, MCP-1, CCL-19, MIG, CXCL-10, les interférons, CXCL-11, IL-8, TNF-α, TWEAK, Blys et APRIL, IL-6, IL-17.

Leur capacité à prédire la survenue d'une poussée du LES reste en revanche décevante dans les études avec des résultats souvent fluctuants et restent à confirmer dans des cohortes plus importantes.

La CXCL-10 est une chimiokine exerçant sa fonction à travers la liaison à un récepteur transmembranaire : chimiokine (C-X-C motif) récepteur 3 (CXCR3). Il semble contribuer à la pathogénèse de multiple maladies auto-immunes qu'elles soient spécifique d'organe ou systémique. Sa sécrétion par les lymphocytes T CD4+, CD8+ et Natural Killer (NK) est induite par l'interféron-γ. Ainsi, il peut servir de marqueur de la réponse immunitaire notamment Th1. CXCL-10 peut également être sécrété par une large variété de type cellulaire en réponse à la production d'interféron par les lymphocytes dans les tissus. Comme décrit précédemment, sa concentration est corrélée à l'activité de la maladie dans le LES (54,55).

Un rôle du Tumor Necrosis Factor α (TNFα) a été décrit dans la physiopathologie du LES. Son action est médiée via des récepteurs dont le Tumor Necrosis factor receptor II (TNFRII) exprimé par les lymphocytes T circulant et intervenant dans l'apoptose des lymphocytes T CD8+. Des polymorphismes du gène codant pour le TNFRII ont été associés à un sur-risque de survenue du LES dans certaines populations (56). Plusieurs études ont montré la corrélation entre la concentration d'une forme soluble de TNFRII (sTNFRII) et l'activité du LES (57–59).

c) IFN et gènes induits par l'IFN :

De nombreuses études se sont tournées depuis la fin du 20e siècle vers l'IFN comme biomarqueur d'activité du LES compte tenu de sa place prépondérante dans la physiopathologie (51).

Dès les années 1980, une élévation des taux d'IFN-α était observée et corrélée à l'activité de la maladie chez les patients lupiques (52). Devant la fluctuation des taux d'IFN dans le sérum, les études se sont intéressées à l'expression des gènes induits par l'IFN. Une sur-expression des gènes induits par l'IFN a été observée dans un sous-groupe de patients. Ces

derniers avaient une maladie plus sévère avec des atteintes neurologiques, rénales et hématologiques. La sur-expression de ces gènes induits par l'IFN a été nommée la signature IFN (51,60). Les études suivantes ont confirmé l'association d'une surexpression de divers gènes induits et de taux sériques de cytokines induites par l'IFN avec l'activité de la maladie, la présence d'auto-anticorps (anti-ADNdb, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA) et certaines atteintes cliniques (rénales, hématologiques) (51,52,61). Si l'expression des IFN de type I a été corrélée de manière longitudinale à l'activité de la maladie, les études longitudinales de la signature interféron ont eu des résultats plus fluctuants. Certaines ne montrant pas de corrélation entre la signature interféron et le suivi longitudinal du SLEDAI (51,62,63). Des études plus récentes ont montré une corrélation longitudinale entre l'activité de la maladie et le taux sérique de certaines cytokines induites par l'IFN notamment CXCL-10 et IFN-α (55,64,65).

Ainsi, plusieurs thérapeutiques dirigées contre la voie de l'interféron sont en cours d'étude. Dans des études de petits effectifs, elles ont montré des effets prometteurs dans des sous-groupes de patients avec signature IFN (47,52).

III. La galectine-9 :

a) Généralités :

Les galectines sont des lectines définies par la présence d'au moins un domaine de reconnaissance de carbohydrates avec une affinité pour les bêta-galactoses. Elles sont fortement conservées au cours de l'évolution. 16 membres de cette famille ont été décrits chez les mammifères et divisés en 3 groupes selon des similitudes structurales associées au domaine de reconnaissance. Le 1er groupe (galectines 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 15, 16) contient un seul domaine de reconnaissance (existe sous forme de monomère ou dimère), le 2e groupe (galectines 4, 6, 8, 9, 12) contient deux domaines reliés par un pont de 70 acides aminés et le 3e groupe (galectine 3) est chimérique avec un domaine de reconnaissance relié à une région non-lectine. Les galectines sont pléiotropes et ont une expression dans de multiples tissus. Elles peuvent avoir des fonctions extra-cellulaires, en association avec les protéines de la membrane ou dans le compartiment intra-cellulaire. Tous les types cellulaires expriment au moins une galectine. Les galectines 1, 2, 3, 8, 9 et 10 sont exprimées par les cellules immunitaires et

interviennent dans plusieurs fonctions immunitaires et inflammatoires (adhésion et migration cellulaire, production cytokinique, survie cellulaire...) (66–69).

Ainsi elles ont été décrites comme des acteurs importants dans des processus d'inflammation aigue et chronique, d'auto-immunité et les cancers. Leur intérêt comme voies thérapeutiques dans ces processus est grandissant.

b) Rôles de la galectine-9 :

La galectine-9 (GAL-9) est une lectine faisant partie du groupe des galectines avec répétition en tandem contenant 2 domaines de reconnaissance. Elle est codée par un gène (LGALS9) situé sur le chromosome 17. La forme complète de la protéine fait 355 acides aminés de long mais des formes variantes ont été observées issues d'un épissage post-transcriptionnel. Les études suggèrent que les différentes isoformes peuvent présenter des fonctions différentes spécifiques. La GAL-9 humaine a d'abord été identifiée comme un possible auto-antigène chez les patients atteints de maladie de Hodgkin avec des propriétés immuno-régulatrices et d'attraction des éosinophiles (67,69). La GAL-9 est exprimée à des niveaux variables dans un grand nombre de tissus différents. Dans le système immunitaire, elle a été retrouvée dans les ganglions lymphatiques, les cellules mononucléées du sang, la rate, le thymus et les amygdales.

Elle a été retrouvée en intra-cellulaire (à la fois dans le compartiment nucléaire et cytoplasmique), associée à la membrane cellulaire et également en extra-cellulaire (soit associée à la matrice extra-cellulaire, soit interagissant avec des récepteurs membranaires cellulaires). Ses rôles et fonctions varient selon sa localisation. Les fonctions de GAL-9 au niveau nucléaire sont mal connues. Au niveau cytoplasmique, elle intervient dans l'agrégation cellulaire et l'apoptose. En extra-cellulaire, elle agit comme chimio-attractant, dans l'adhésion et la migration cellulaire, dans l'endocytose des récepteurs… Ceci se fait via des interactions avec diverses molécules comme la protéine immunoglobuline et mucine protéine-3 exprimée par les cellules T (TIM-3), la protéine disulphide isomérase (PDI), le cluster de différenciation 44 (CD44), l'immunoglobuline E (IgE) ou l'immunoglobuline M (IgM).

Ainsi en physiologie humaine, GAL-9 a des rôles très variés dans l'adhésion cellulaire, la migration cellulaire, l'interaction hôte-pathogène, la maturation et différentiation cellulaire ainsi que dans l'initiation et la résolution de la réponse inflammatoire. Ceux-ci sont résumés en **figure 5**. Leurs altérations ont été étudiées dans plusieurs processus pathologiques.

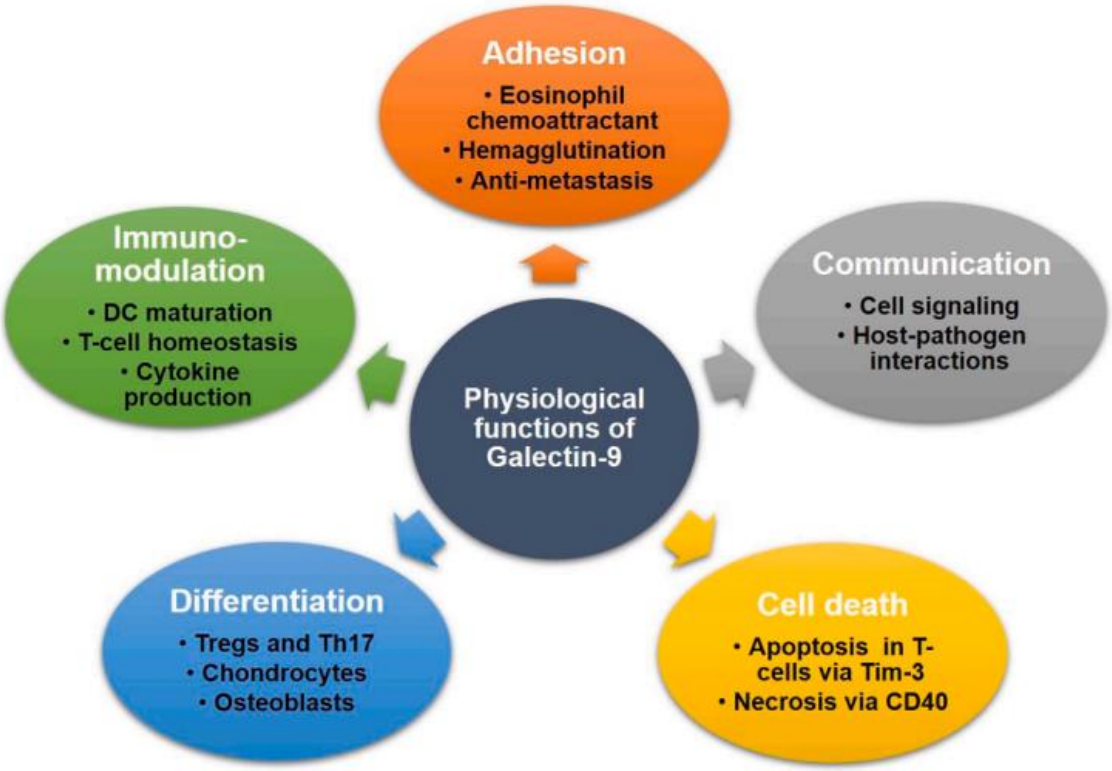

Figure 5 : Rôles physiologiques de GAL-9 d'après (69).

c) GAL-9 et pathologie :

1. GAL-9 et allergie :

Une des premières fonctions de GAL-9 décrite est sa capacité de chimio-attraction et d'inhibition d'apoptose des éosinophiles (70,71). Néanmoins, des études sur les modèles animaux ont montré un effet de suppression de la réponse allergique par altération de la balance Th1/Th2, par réduction de la dégranulation mastocytaire, par réduction de l'infiltration des cellules leucocytaires et par liaison aux IgE (67,69). La GAL-9 est augmentée chez les patients atteints de dermatite atopique et est corrélée à l'activité de la maladie.

2. GAL-9 et infections :

La reconnaissance des pathogènes par l'organisme passe par l'identification de diverses molécules conservées chez les pathogènes. Si les systèmes des PRR (pattern recognition receptor), récepteurs Toll-like (TLR) ou récepteurs de lectine de type-C ont été plus étudiés, les

galectines semblent jouer un rôle dans un grand nombre d'infections. Des taux élevés de GAL-9 ont été retrouvés chez les patients atteints de diverses infections virales (VIH, hépatite B et C, grippe, dengue, chikungunia) et ont été corrélés à l'activité de la maladie. Dans certaines infections bactériennes ou parasitaires, il était observé une élévation de la GAL-9 dans le sérum de patients. Les rôles de la GAL-9 varient suivant le type d'infection. En effet, elle peut intervenir dans l'initiation de la réponse inflammatoire, en agissant comme DAMP (damage associated molecular pattern) ou en stimulant la production d'IL1-β, comme dans la résolution de la réponse inflammatoire, en entrainant l'apoptose des lymphocytes T (67–69).

3. GAL-9 et cancer :

L'implication de la GAL-9 dans le développement des cancers solides et des hémopathies a été bien étudié notamment dans la recherche de nouvelles voies thérapeutiques.

Dans les cancers solides, les études ont montré des fonctions anti-métastatiques, comme dans le mélanome et le cancer épidermoïde du col de l'utérus (par l'inhibition de la diffusion hématogène à partir du site primaire et par l'inhibition de leur capacité d'invasion en bloquant les molécules d'adhésions), et des fonctions d'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses, comme dans le cancer de l'ovaire. Elle permet également, dans des modèles murins, l'activation de l'immunité anti-tumorale par l'expansion des macrophages et des cellules dendritiques et par l'expansion et l'activation des cellules NK et T $CD8^+$ (67,69).

Des études in vitro ont montré une action pro-apoptotique d'une version modifiée résistante aux protéases de GAL-9 sur des lymphomes de Burkitt et de Hodgkin ainsi que sur des lignées de leucémies aigues lymphoblastiques T et B, monocytaires et pro-myélocytaires et des lymphomes T. Une inhibition de la croissance de cellules myélomateuses a également été observée. La GAL-9 peut ainsi représenter un nouvel agent thérapeutique à étudier en adjonction des thérapeutiques actuelles en oncologie (67,69).

4. GAL-9 et auto-immunité :

Plusieurs études dans des modèles d'inflammation chronique et d'auto-immunité observent une action suppressive de la galectine-9. Diverses pathologies ont été étudiées dans les modèles animaux comme la néphropathie anti-membrane basale glomérulaire (72), la sclérose en plaque (73), la polyarthrite rhumatoïde (74), le diabète de type 1 (75), le lupus érythémateux systémique (76), la dermatite atopique, le psoriasis (77), la mucoviscidose (78), la fibrose hépatique (79) et la greffe de moelle (80). Son action dans ces modèles passe par une

suppression des réponses Th1 et Th17, la prolifération de cellules T régulatrices (Treg), l'inhibition des cellules productrices d'IFN et l'apoptose des T-CD8+ (67–69).

L'administration de GAL-9 exogène a montré des effets suppresseurs dans des modèles animaux de pathologies auto-immunes comme des modèles de polyarthrite rhumatoïde ou LES. Néanmoins, des données contradictoires sont retrouvées dans d'autres modèles comme une action anti-apoptotique de GAL-9 endogène dans un modèle in vitro d'étude de fibroblastes synoviaux humains (81).

IV. Rationnel de l'étude :

La galectine-9 a montré son intérêt en tant que biomarqueur dans plusieurs pathologies auto-immunes comme les hépatites auto-immunes, les connectivites ou encore la sclérose en plaques. Dans ces pathologies, les concentrations en galectine-9 chez les patients sont augmentées par rapport aux contrôles. Par ailleurs, dans les études de cohorte avec suivi longitudinal, la concentration de GAL-9, est corrélée à l'activité de la maladie dans la dermatomyosite, la sclérodermie systémique, le syndrome de Sjögren et la sclérose en plaques. Dans la sclérodermie systémique et la sclérose en plaques, cette concentration varie en fonction de la forme de la maladie ainsi que de sa gravité (69).

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'intérêt de la galectine-9 en tant que biomarqueur dans le lupus érythémateux systématique :

- en comparant sa concentration entre des patients issus de notre cohorte bordelaise et des témoins.
- en comparant sa concentration entre des patients avec une maladie active ou quiescente.
- en évaluant l'association de la concentration en galectine-9 avec les marqueurs « classiques » d'activité du LES (taux d'anti-ADNdb, dosage des fractions C3 et C4 du complément et SLEDAI).

Les objectifs secondaires sont :

- d'une part, de comparer l'association entre les concentrations en galectine-9, en CXCL-10 et en TNFRII et les marqueurs « classiques » d'activité du LES.
- d'autre part, l'objectif est de rechercher, chez les patients présentant des concentrations élevées en Galectine-9, l'existence d'un phénotype clinique ou immunologique spécifique.

Matériels et méthodes :

I. Population étudiée :

Nous avons mené une étude monocentrique, observationnelle, cas-témoin au CHU de Bordeaux entre février et juin 2019.

Les patients éligibles devaient présenter un lupus érythémateux systémique défini par la présence d'au moins 4 critères de la maladie selon la classification de l'ACR révisée de 1997 (Annexe I) et être prélevés dans le cadre d'un bilan systématique avec mesure du titre d'anticorps anti-ADNdb.

Ils étaient recrutés prospectivement au cours d'une consultation, d'un passage en hôpital de jour ou d'une hospitalisation conventionnelle que ce soit de manière programmée ou en urgence. Un groupe contrôle était constitué de donneurs sains issus de dons du sang et appariés pour l'âge et le sexe. Cette étude était approuvée par le comité d'éthique local et un consentement éclairé était recueilli auprès des patients.

a) Données cliniques :

Les informations cliniques étaient récupérées de manière rétrospective à partir de leur dossier médical informatisé. Pour l'ensemble des patients, nous avons colligé les données démographiques (l'âge à l'inclusion et le sexe), les antécédents d'atteintes lupiques (rhumatologiques, cutanées, rénales, hématologiques, neurologiques, pneumologiques et séreuses), la positivité des auto-anticorps ainsi que les traitements administrés. L'activité de la maladie au moment de la prise de sang était mesurée par le score SLEDAI. Ainsi, 2 groupes de patients lupiques étaient définis : un groupe actif avec SLEDAI ≥6 et un groupe inactif avec SLEDAI <6. Les patients avec antécédent de biologie avec anticorps anti-phospholipides (aPL) étaient caractérisées par la présence d'au moins 1 auto-anticorps parmi l'anticoagulant circulant lupique, l'anti-cardiolipine ou l'anti-β2GP1 avec ou sans critère clinique. Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) était défini selon les critères de classification révisés de 2006 (Annexe II).

b) Echantillons biologiques :

Les échantillons sanguins étaient réalisés dans le cadre des bilans de routine prévus au cours du bilan diagnostic ou de suivi des patients. Les analyses des titres d'anti-nucléaires, anti-

ADNdb, le dosage du complément (fraction C3 et C4) ainsi que les analyses urinaires (créatininurie, protéinurie et étude du sédiment urinaire) étaient réalisés par les laboratoires de biochimie et d'immunologie du CHU de Bordeaux à partir de tests commerciaux.

Les sérums restants après analyse, issus du laboratoire d'immunologie, étaient aliquotés sous forme de cryotubes puis conservés à -80°C avant réalisation ultérieure des dosages de galectine-9, CXCL-10 et TNFRII.

II. Analyse des biomarqueurs :

Les dosages sériques des concentrations en CXCL-10, TNFRII et GAL-9 étaient réalisés par technique Luminex (R&D System), à partir des prélèvements des patients lupiques. L'acquisition était réalisée avec un appareil Bio-plex (Bio-rad) et l'analyse par le logiciel fourni Bio-plex manager software (Bio-Rad).

III. Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA SE 13.1 et les représentations graphiques avec le logiciel GraphPad Prism.

Les variables quantitatives ont été décrites en « moyenne ± déviation standard (DS) ». Les variables qualitatives ont été présentées en pourcentages. La comparaison de variables quantitatives entre 2 groupes a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney. Lorsque la comparaison portait sur plus de 2 variables, nous avons utilisé les tests de Kruskall-Wallis ou Friedman. Les études de corrélations entre variables continues étaient effectuées avec le coefficient de Spearman. Pour les différentes analyses, le risque de première espèce était fixé à 5%.

Résultats :

I. Caractéristiques cliniques et démographiques des patients :

Parmi les patients suivis pour un LES au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bordeaux, 110 patients ayant bénéficié d'une prise en charge dans notre centre hospitalier, ont pu être inclus dans l'étude, représentant un total de 142 échantillons. Le groupe contrôle comprenait 50 individus. Parmi les 110 patients, 98 étaient des femmes soit 89%. L'âge moyen à l'inclusion est de 40,4 ans (±15,8). 31 patients, sur les 110 du groupe, présentaient un antécédent de biologie anti-phospholipides. Parmi ces derniers, 19 remplissaient les critères du syndrome des anti-phospholipides. Le SLEDAI moyen était à 5,1 avec un score minimum à 2 et un score maximum à 36. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont résumées dans les **tableaux 1 et 2**.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Caractéristiques	Patients (n=110)
Sexe, n (%)	
Femme	98 (89%)
Age, moyenne d'années (±DS)	40,4 (±15,8)
Score SLEDAI	
Moyenne (±DS)	5,1 (±4,9)
Médiane	4
Manifestations cliniques, n (%)	
Cutanéo-articulaires	94 (85,4%)
Néphrologiques	34 (30,9%)
Hématologiques	32 (29,0%)
Séreuses	24 (21,8%)
Neurologiques	15 (13,6%)
Cutanées isolées	5 (4,5%)
Pulmonaires	1 (0,9%)
Données biologiques :	
Facteur C3 (N : 0,8-1,6g/L), moyenne (±DS)	0,88 (±0,25)
Facteur C4 (N : 0,15-0,35g/L), moyenne (±DS)	0,15 (±0,07)
Anti-ADNdb (N<35), moyenne (±DS)	332 (±590,7)
Sm/RNP, n (%)	20 (18,2%)
SSA, n (%)	41 (37,3%)
SSB, n (%)	16 (14,5%)

Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec anticorps anti-phospholipides.

Caractéristiques	Patients (n=31)
Biologie anti-phospholipides	23
Triple positif	6
Anticoagulant lupique	19
Anti-cardiolipine	11
Anti-β2GP1	11
Evènements vasculaires	19
Artériels	9
Veineux	10
Obstétricaux	8

Concernant les thérapeutiques administrées aux patients au moment du prélèvement, 92 d'entre eux étaient sous antipaludéen de synthèse, 61 d'entre eux avaient une corticothérapie systémique, 47 d'entre eux étaient sous immunosuppresseurs et 8 d'entre eux avaient un traitement par biothérapie. Les différentes thérapeutiques sont détaillées dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Traitements administrés dans le cadre du LES.

Type de traitement, n (%)	Patients (n=110)
Antipaludéen de synthèse	
Hydroxychloroquine	**92 (83,6%)**
Corticothérapie systémique	**61 (55,4%)**
Immunosuppresseurs	**47 (42,7%)**
Mycophénolate Mofétil	23 (20,9%)
Méthotrexate	18 (16,4%)
Cyclophosphamide	5 (4,5%)
Azathioprine	1 (0,9%)
Biothérapies	**8 (7,3%)**
Belimumab	7 (6,4%)
Rituximab	1 (0,9%)

II. Comparaison des taux de galectine-9 :

Dans notre échantillon, un patient avait sa concentration de GAL-9 au-dessus de la gamme d'étalonnage, il a donc été exclu de l'analyse statistique.

Chez les patients, la concentration moyenne de GAL-9 était de 14,7 ng/ml (±10,0). La valeur minimale étant à 1,7ng/ml et la maximale à 58,4ng/ml. La concentration sérique chez les témoins était de 5,8ng/ml (±2,5) avec des valeurs allant de 1,1ng/ml à 14ng/ml. Comme présenté en **figure 6**, la concentration sérique en GAL-9 était significativement plus importante chez les patients comparés aux contrôles (p<0,0001). Par ailleurs, les concentrations en CXCL-10 et TNFRII étaient significativement augmentées chez les lupiques comparés aux témoins (p<0,0001).

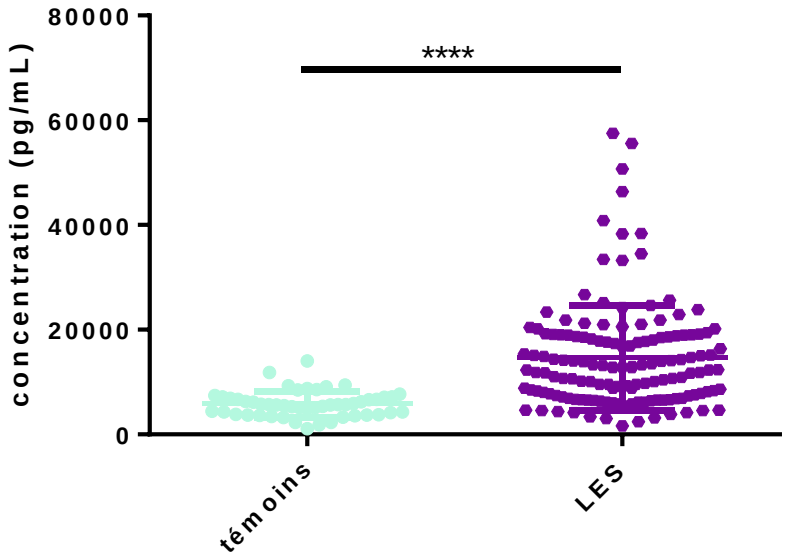

Figure 6 : Concentrations en GAL-9 chez les patients LES comparés aux contrôles.
*Concentration moyenne (+/-DS). *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001 ; ****p<0,0001*

Chez les patients lupiques, il n'y avait pas de différence significative des concentrations en GAL-9 selon qu'ils présentaient, ou non, un antécédent de biologie anti-phospholipides. Il était de même chez les patients avec syndrome des anti-phospholipides confirmé (**figure 7**).

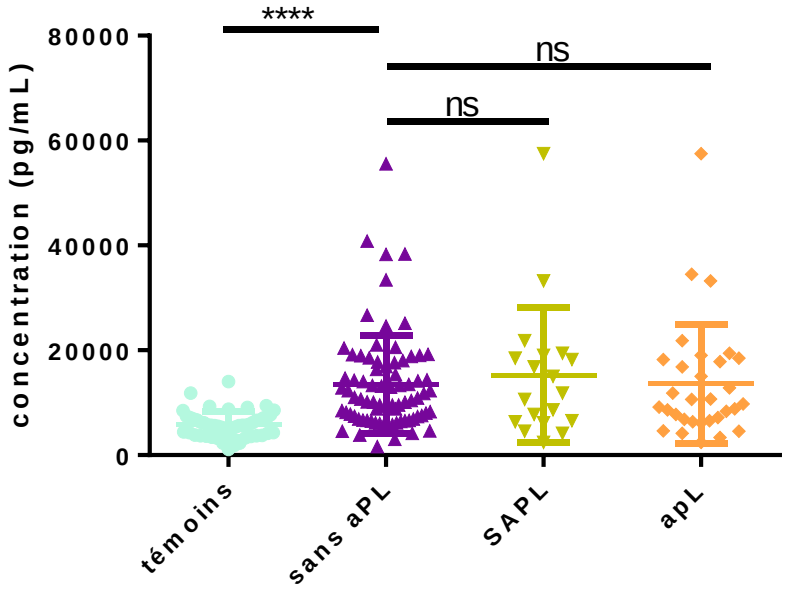

Figure 7 : Concentrations en GAL-9 chez les patients LES selon la présence d'anticorps anti-phospholipides
*aPL = anti-phospholipides ; SAPL = syndrome des anti-phospholipides ; concentration moyenne (+/-DS). *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001 ; ****p<0,0001 ; ns=non significatif.*

Comparés aux patients « inactifs » dont la maladie était quiescente (SLEDAI <6), les patients « actifs » (SLEDAI >6) avaient une concentration moyenne en GAL-9 significativement augmentée. Elles étaient respectivement de 11,1 ng/ml (±6,4) et de 19,7 ng/ml (±12,0) soit un p<0,0001 (**figure 8**).

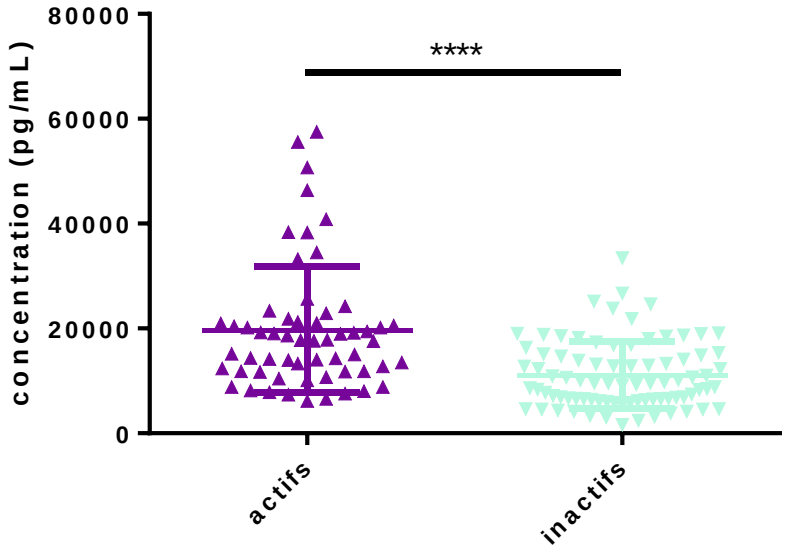

Figure 8 : Concentrations en GAL-9 chez les patients LES actifs et inactifs
*Concentration moyenne (±DS). ****p<0,0001*

III. Association des concentrations en CXCL-10, TNFRII et GAL-9 avec les marqueurs d'activité du LES :

Les marqueurs d'activité du LES « classiquement » utilisés en routine sont le score SLEDAI, le taux d'anti-ADNdb, les taux des fractions C3 et C4 du complément. Nous avons étudié la corrélation de GAL-9, CXCL-10 et TNFRII à ces marqueurs.

La concentration de GAL-9 est significativement corrélée avec l'activité de la maladie évaluée par le score SLEDAI avec un coefficient de corrélation à 0,52 ($p<0,0001$). Sa concentration est également significativement corrélée au taux d'anti-ADNdb et négativement corrélée à la concentration en fraction C3 et C4 du complément. Les coefficients de corrélations sont respectivement de 0,42 ($p<0,0001$), de -0,32 ($p=0,0002$) et de -0,25 ($p=0,004$).

Comparativement aux concentrations en CXCL-10 et TNFRII, la concentration en GAL-9 est celle qui est le mieux corrélée à chacun des marqueurs d'activité du LES (**figure 9**).

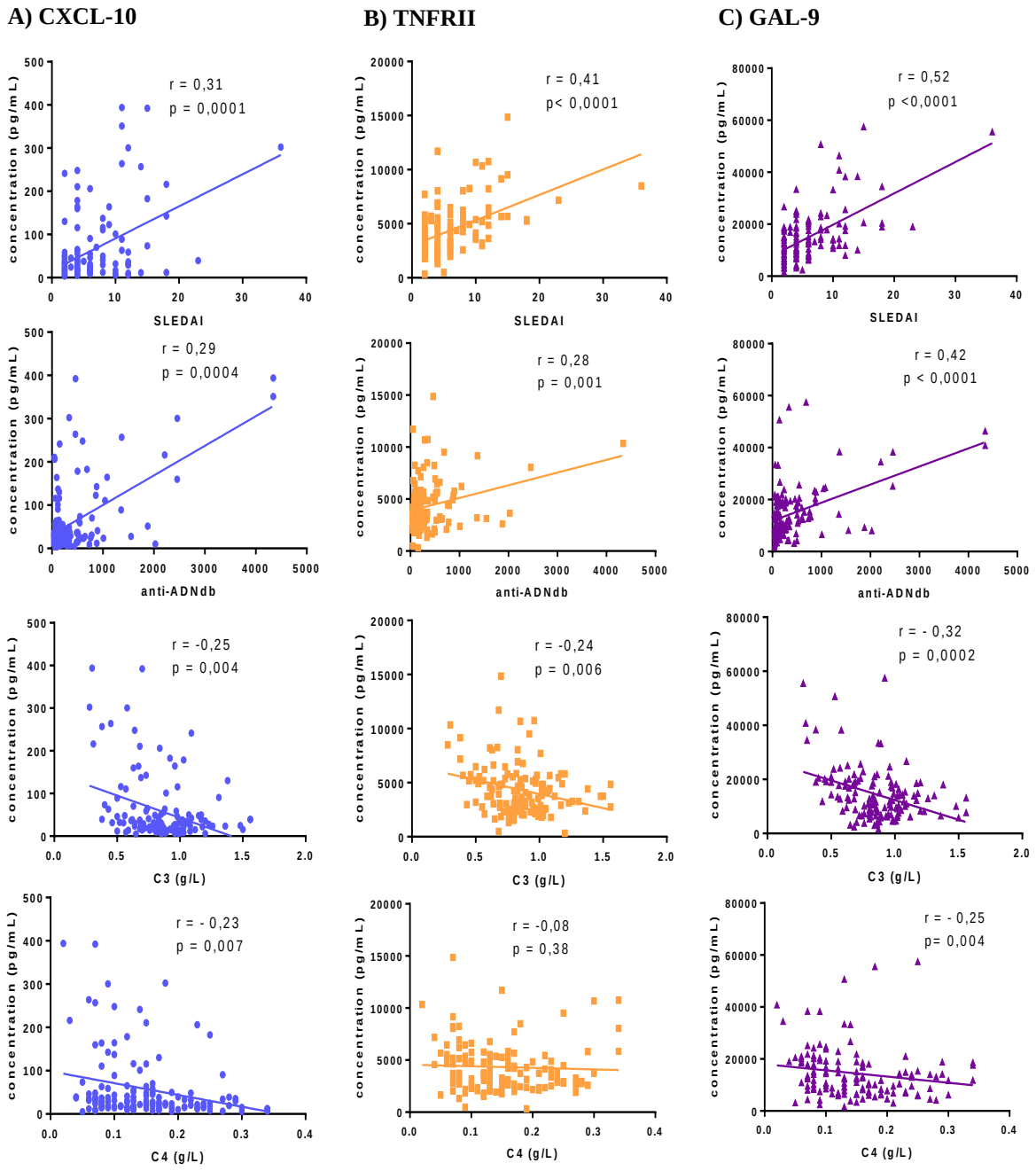

Figure 9 : Corrélations entre les marqueurs d'activité du LES et les concentrations sériques en CXCL10 (A), TNFRII (B) et GAL-9 (C). Concentration moyenne (±DS). r = coefficient de corrélation.

IV. Association entre la concentration de GAL-9 et le phénotype clinique :

Les concentrations de GAL-9 étaient significativement augmentées chez les patients présentant des atteintes cutanéo-articulaires (à 15,3ng/ml contre 10,1ng/mL ; p= 0,034), séreuses (18,0 ng/mL contre 13,6ng/mL ; p= 0,0013), néphrologiques (à 17,4ng/mL contre 13,1ng/mL ; p=0,016) ou hématologiques (à 18,0ng/mL contre 13,1 ng/mL ; p= 0,013) de la maladie. Il n'y avait pas de différence significative chez les patients lupiques ayant des atteintes neurologiques ou cutanés isolées.

Par ailleurs, le taux de GAL-9 était significativement plus élevé chez les patients ayant des anticorps anti-Sm/RNP (22,3ng/mL contre 11,3ng/mL ; p= 0,0005). En revanche, ce n'était pas le cas chez les patients ayant des anticorps anti-SSA ou SSB (**figure 10**).

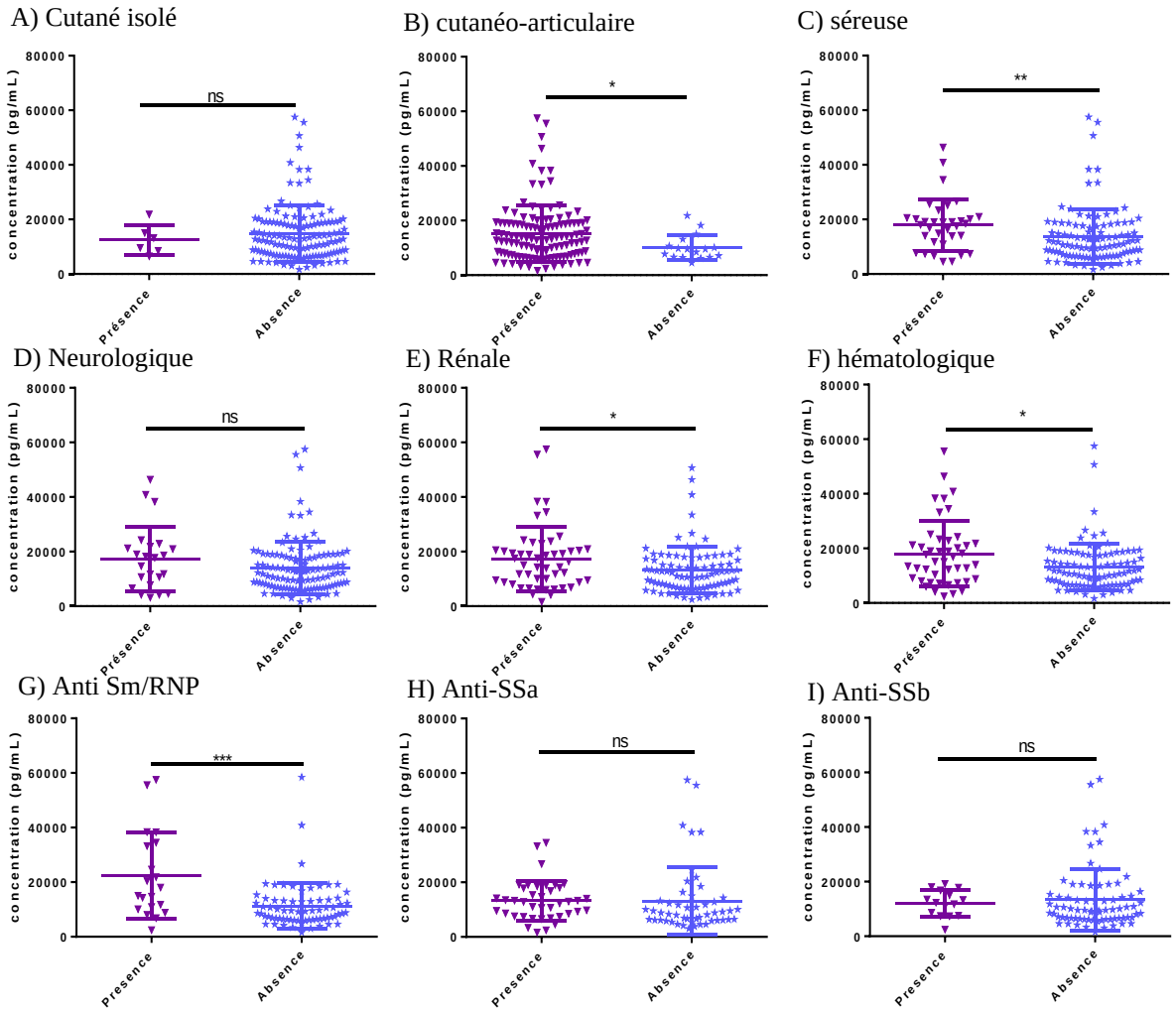

Figure 10 : Concentrations de GAL-9 selon le phénotype clinique et d'auto-anticorps.
*Concentration moyenne (+/-DS). *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001 ; ****p<0,0001 ; ns=non significatif.*

V. Evolution de la concentration de GAL-9 dans le suivi :

Dans notre cohorte, seulement 4 patients ont pu être testés de manière longitudinale sur un second prélèvement en période quiescente de la maladie. Chez ces patients, 2 d'entre eux ont eu une baisse de la concentration en GAL-9, 1 patient présentait une augmentation et 1 patient avait une concentration comparable entre la période active et inactive de la maladie (**figure 11**).

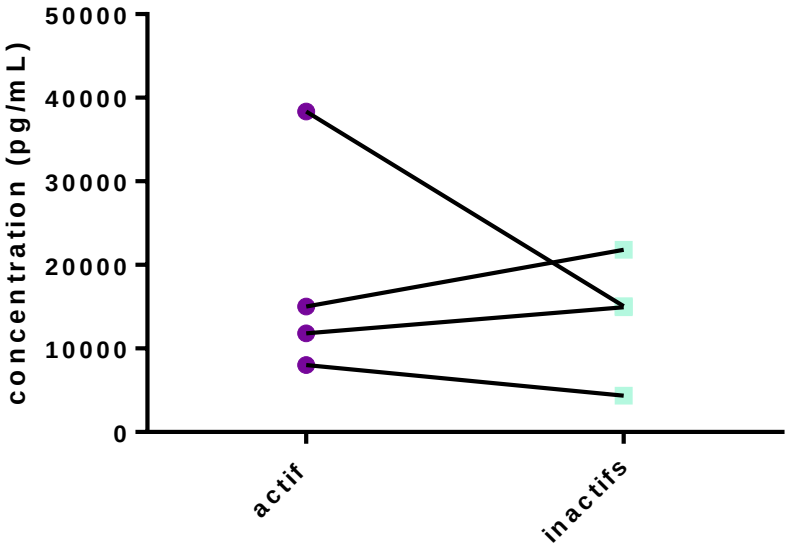

Figure 11 : Concentrations de GAL-9 chez 4 patients lupiques en période de maladie active et quiescente.

Discussion :

Notre étude monocentrique avait pour but d'évaluer l'intérêt de la GAL-9 comme biomarqueur dans le LES.

Dans notre cohorte, les caractéristiques des patients étaient comparables aux données de la littérature. Nous retrouvions une forte prévalence féminine (90% des patients) avec un âge moyen de 40 ans. Notre travail retrouvait des atteintes cliniques similaires à la cohorte européenne de 1993, à l'exception des atteintes séreuses et neurologiques qui étaient moins représentées chez nos patients lupiques (1). 3 récentes études se sont intéressées au rôle de la GAL-9 dans l'activité du LES (82–84). Comparativement à ces études, la prévalence des atteintes articulaires était plus importante chez nos patients. Les atteintes rénales étaient plus représentées dans les études de *Van den hoogen et al.* et de *Matsuoka et al.* Ces dernières retrouvaient une prévalence des atteintes séreuses comparable à celle obtenue dans notre cohorte. Il y avait une plus grande prévalence d'atteintes hématologiques dans l'étude de *Van den hoogen et al.* que dans notre population (respectivement 60% contre 29%).

Dans toutes ces études (82–84), une concentration significativement plus importante de GAL-9 était retrouvée chez les patients par rapport aux témoins. Nous retrouvions des résultats similaires. En revanche, nous ne retrouvions pas de différence de concentration sérique de GAL-9 entre les patients atteints ou non atteints de SAPL (83). Il est intéressant de noter que, dans ces 3 études, cette concentration était associée à la présence d'une signature interféron (83,84) ou corrélée à la concentration sérique d'interféron (82,84).

Le rôle de la GAL-9 dans la physiopathologie du LES est contradictoire dans les études sur modèles murins (85). Après délétion du gène LGALS9 codant pour la GAL-9, certains travaux retrouvaient une réduction des atteintes rénales et articulaires (86). A l'inverse, d'autres études montraient que l'administration de GAL-9 permettait une atténuation des symptômes et une diminution du taux d'auto-anticorps (87,88).

Chez l'Homme, le rôle de la GAL-9 dans le LES est encore peu étudié. Nous avons, tout de même, pu comparer nos résultats à 3 études disponibles dans la littérature récente (82–84). Notre étude montrait un lien entre la concentration sérique de GAL-9 et l'activité de la maladie lupique (score SLEDAI et biomarqueurs « classiques » : taux d'anticorps anti-ADNdb et taux des fractions C3 et C4 du complément). En effet, plus cette concentration était élevée, plus les patients avaient un score SLEDAI important. Nos résultats concordaient avec les études de *Van den hoogen et al.* et de *Matsuoka et al.*, respectivement néerlandaise et japonaise (82,83). De manière similaire à l'étude de *Matsuoka et al.*, nous retrouvions des taux sériques de GAL-9 plus élevés chez les patients ayant une atteinte rénale. Cette concentration était également

importante chez nos patients ayant des atteintes sériques et hématologiques. Comme dans l'étude japonaise, nous ne retrouvions pas d'association entre concentration de GAL-9 et atteintes neurologiques. Il est intéressant de noter que, dans notre étude, les taux sériques de GAL-9 étaient plus élevés chez les patients présentant des anticorps anti-Sm/RNP. Ceci n'a pas été décrit dans les travaux cités. A l'inverse, les résultats de l'étude de *Enocsson et al.* n'ont pas montré de corrélation significative entre la concentration en GAL-9 et l'activité du LES. Nous avons supposé que cette différence s'expliquait par le fait que la cohorte suédoise présentait une activité lupique moindre. En effet, leur score SLEDAI médian était de 2,2 alors qu'il était de 4 dans notre étude et celle de *Van den hoogen et al.*, et de 13 dans celle de *Matsuoka et al.*

Plusieurs études ont montré que les marqueurs CXCL-10 et TNFRII étaient augmentés chez les patients lupiques notamment en association avec la présence d'une signature interféron (55,57,58,64,89–91). Les récentes études précédemment citées (82,83) et notre étude ont montré que la GAL-9 avait une meilleure corrélation à l'activité du LES comparé à ces marqueurs.

Chez certains de nos patients, qu'ils soient actifs ou inactifs, le taux de concentration en GAL-9 était équivalent. La présence ou non d'une signature interféron chez ces patients pourrait expliquer ces différences d'expression en GAL-9. Notre étude ne comprenait pas de mesure des taux d'interférons. Cependant, les résultats des études japonaise et néerlandaise allaient dans le sens de notre hypothèse.

Dans le suivi de notre cohorte, seuls 4 patients ont pu avoir un nouveau dosage de la GAL-9 en période d'inactivité de la maladie. Cela ne nous permettait pas de conclure à l'intérêt de la GAL-9 dans le suivi longitudinal des patients lupiques. Dans leur étude, *Enocsson et al.* mettaient en évidence une augmentation significative des concentrations de GAL-9 en période de poussée de la maladie dans un suivi longitudinal de 21 patients lupiques. Cette augmentation était généralement modérée avec seulement 4 patients présentant une augmentation supérieure à 2 fois la valeur de la période d'inactivité.

Notre étude présentait plusieurs limites. Nous avons réalisé une étude monocentrique, en centre hospitalo-universitaire impliquant un risque de biais de sélection avec potentiellement des patients présentant des formes plus sévères ou plus actives. De plus, le recueil de données était rétrospectif à partir des dossiers de patients suivis au CHU. Certains dossiers incomplets majoraient le risque de biais. Le calcul du score SLEDAI était exposé à un biais de mémorisation car issu des données cliniques et de l'interrogatoire des patients. Chez nos patients, nous pouvions regretter un manque d'homogénéité des atteintes. En effet, certaines d'entre-elles étaient moins représentées, notamment les atteintes cutanées isolées et les atteintes

pulmonaires. Sur la période de notre recueil, certains patients n'ont pas été revus et n'ont donc pas pu être prélevés une deuxième fois. Ceci limitait notre analyse du marqueur GAL-9 dans le suivi longitudinal des patients.

Une étude prospective multicentrique avec suivi longitudinal des patients permettrait d'évaluer, de manière plus robuste, l'intérêt de la GAL-9 comme marqueur pronostique et prédictif des poussées du LES. Il serait également intéressant d'étudier la GAL-9 comme marqueur dans le choix des traitements ainsi que leur efficacité dans le LES.

Conclusion :

L'étude de nouveaux biomarqueurs dans le lupus érythémateux systémique est un axe de recherche important dans l'amélioration de la prise en charge des patients lupiques. Dans notre cohorte de patients suivis au CHU de Bordeaux, la concentration sérique en GAL-9 est augmentée chez les patients lupiques, comparée à celle des témoins. La concentration en GAL-9 est corrélée aux marqueurs d'activité de la maladie. Comparée aux marqueurs sériques CXCL-10 et TNFRII, la concentration en GAL-9 est mieux corrélée à l'activité du LES. Ainsi, la GAL-9 représente un marqueur prometteur dans le suivi de la maladie lupique.

Les taux sériques en GAL-9 semblent plus importants chez les patients lupiques ayant des atteintes rénales, hématologiques et séreuses, ainsi que chez les patients possédant des anticorps anti-Sm/RNP. La GAL-9 pourrait être un marqueur intéressant dans l'identification de sous-groupes de patients aux phénotypes cliniques particuliers.

Des études supplémentaires pourraient permettre de mieux caractériser le rôle de la GAL-9 dans le LES.

Bibliographie :

1. Haute Autorité de Santé - 2017 - Lupus Systémique.pdf.

2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 22 déc 2016;2(1):16039.

3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology. 1 nov 2017;56(11):1945-61.

4. Izmirly P, Parton H, Wang L, McCune J, Lim S, Drenkard C. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates from a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. Arthritis Rheumatol . 20 janv 2021;17.

5. Tanaka Y, O'Neill S, Li M, Tsai I-C, Yang Y-W. Systemic Lupus Erythematosus: Targeted literature review of the epidemiology, current treatment and disease burden in the Asia Pacific region. :35.

6. 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. Autoimmunity Reviews. nov 2014;13(11):1082-9.

7. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst A-M, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. Rheumatology. avr 2017;56(suppl_1):i55-66.

8. Terrier B, Mouthon L. Lupus érythémateux systémique: Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes. Med Sci (Paris). janv 2013;29(1):65-73.

9. Tsokos GC, Kammer GM. Molecular aberrations in human systemic lupus erythematosus. MOLECULAR MEDICINE TODAY. 2000;6:7.

10. Moser KL. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Genes and Immunity. :7.

11. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, Espe K, Langefeld C, Lange E, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. European Journal of Human Genetics. :8.

12. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. :19.

13. Namjou B. Evaluation of the TREX1 gene in a large multi-ancestral lupus cohort. Genes and Immunity. :10.

14. Crow YJ. Aicardi–Goutières syndrome and the type I interferonopathies. :12.

15. Niewold TB, Kelly JA, Flesch MH, Espinoza LR, Harley JB, Crow MK. Association of the IRF5 Risk Haplotype With High Serum Interferon-␣ Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. :7.

16. Taylor KE, Chung SA, Graham RR, Ortmann WA, Lee AT, Jacob CO, et al. Risk Alleles for Systemic Lupus Erythematosus in a Large Case-Control Collection and Associations with Clinical Subphenotypes. PLoS Genetics. 2011;7(2):11.

17. Son M, Kim SJ, Diamond B. SLE-associated risk factors affect DC function. Immunological Reviews. 2015;18.

18. Blanco P, Ueno H, Schmitt N. T follicular helper (Tfh) cells in lupus: Activation and involvement in SLE pathogenesis. Eur J Immunol. 2015;10.

19. Deng Y. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. 2010;10.

20. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. Current Opinion in Rheumatology. sept 2016;28(5):497-505.

21. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Kreps D, Sparks JA, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts. Ann Rheum Dis. févr 2018;77(2):196-202.

22. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. Arthritis Rheum. nov 2006;54(11):3648-54.

23. Kang I, Quan T, Nolasco H, Park S-H, Hong MS, Crouch J, et al. Defective Control of Latent Epstein-Barr Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus. J Immunol. 15 janv 2004;172(2):1287-94.

24. Seillet C, Laffont S, Trémollières F, Rouquié N, Ribot C, Arnal J-F, et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor α signaling. Blood. 12 janv 2012;119(2):454-64.

25. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. J Clin Invest. 15 juin 2002;109(12):1625-33.

26. Cunningham M, Gilkeson G. Estrogen Receptors in Immunity and Autoimmunity. Clinic Rev Allerg Immunol. févr 2011;40(1):66-73.

27. Souyris M, Mejía JE, Chaumeil J, Guéry J-C. Female predisposition to TLR7-driven autoimmunity: gene dosage and the escape from X chromosome inactivation. Semin Immunopathol. mars 2019;41(2):153-64.

28. Strickland FM, Hewagama A, Lu Q, Wu A, Hinderer R, Webb R, et al. Environmental exposure, estrogen and two X chromosomes are required for disease development in an epigenetic model of lupus. Journal of Autoimmunity. mai 2012;38(2-3):J135-43.

29. Oliveira L, Sinicato NA, Postal M, Appenzeller S, Niewold TB. Dysregulation of antiviral helicase pathways in systemic lupus erythematosus. Front Genet [Internet]. 25 nov 2014 [cité 9 août 2021];5. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2014.00418/abstract

30. Celhar T, Hopkins R, Thornhill SI, De Magalhaes R, Hwang S-H, Lee H-Y, et al. RNA sensing by conventional dendritic cells is central to the development of lupus nephritis. Proc Natl Acad Sci USA. 10 nov 2015;112(45):E6195-204.

31. Blanco P. Induction of Dendritic Cell Differentiation by IFN-alpha in Systemic Lupus Erythematosus. Science. 16 nov 2001;294(5546):1540-3.

32. Nishi H, Mayadas TN. Neutrophils in lupus nephritis. Current Opinion in Rheumatology. mars 2019;31(2):193-200.

33. Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2011;2011:1-14.

34. Yurasov S. B-Cell Tolerance Checkpoints in Healthy Humans and Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Annals of the New York Academy of Sciences. 1 déc 2005;1062(1):165-74.

35. Wang L, Zhao P, Ma L, Shan Y, Jiang Z, Wang J, et al. Increased Interleukin 21 and Follicular Helper T-like Cells and Reduced Interleukin 10+ B cells in Patients with New-onset Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. sept 2014;41(9):1781-92.

36. Domeier PP, Chodisetti SB, Soni C, Schell SL, Elias MJ, Wong EB, et al. IFN-γ receptor and STAT1 signaling in B cells are central to spontaneous germinal center formation and autoimmunity. Journal of Experimental Medicine. 2 mai 2016;213(5):715-32.

37. Choi YS, Eto D, Yang JA, Lao C, Crotty S. Cutting Edge: STAT1 Is Required for IL-6–Mediated Bcl6 Induction for Early Follicular Helper Cell Differentiation. JI. 1 avr 2013;190(7):3049-53.

38. Ramanujam M, Steffgen J, Visvanathan S, Mohan C, Fine JS, Putterman C. Phoenix from the flames: Rediscovering the role of the CD40–CD40L pathway in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Autoimmunity Reviews. nov 2020;19(11):102668.

39. Mak A, Schwarz H. The Progress of Investigating the CD137-CD137L Axis as a Potential Target for Systemic Lupus Erythematosus. Cells. 6 sept 2019;8(9):1044.

40. Jacquemin C, Schmitt N, Contin-Bordes C, Liu Y, Narayanan P, Seneschal J, et al. OX40 Ligand Contributes to Human Lupus Pathogenesis by Promoting T Follicular Helper Response. Immunity. juin 2015;42(6):1159-70.

41. Jacquemin C, Augusto J-F, Scherlinger M, Gensous N, Forcade E, Douchet I, et al. OX40L/OX40 axis impairs follicular and natural Treg function in human SLE. JCI Insight. 20 déc 2018;3(24):e122167.

42. Choi S-C, Hutchinson TE, Titov AA, Seay HR, Li S, Brusko TM, et al. The Lupus Susceptibility Gene *Pbx1* Regulates the Balance between Follicular Helper T Cell and Regulatory T Cell Differentiation. JI. 15 juill 2016;197(2):458-69.

43. Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: Highlights. Eur J Immunol. févr 2015;45(2):344-55.

44. Wu M, Yang J, Li X, Chen J. The Role of *γδ* T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. Journal of Immunology Research. 2016;2016:1-8.

45. Sawaf M, Dumortier H, Monneaux F. Follicular Helper T Cells in Systemic Lupus Erythematosus: Why Should They Be Considered as Interesting Therapeutic Targets? Journal of Immunology Research. 2016;2016:1-13.

46. Bernal CB, Zamora LD, Navarra SV. Biologic therapies in systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis. févr 2015;18(2):146-53.

47. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 16 janv 2020;382(3):211-21.

48. Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, Temesgen-Oyelakin Y, Carlucci PM, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. Nat Commun. déc 2021;12(1):3391.

49. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: I. General overview of biomarkers and their applicability. Arthritis & Rheumatism. juin 2004;50(6):1709-20.

50. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. Arthritis & Rheumatism. juill 2004;50(7):2048-65.

51. Liu C-C, Ahearn JM. The search for lupus biomarkers. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. août 2009;23(4):507-23.

52. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. Rheumatology. 24 déc 2016;kew407.

53. Guillevin L, Meyer O, Hachulla E, Sibilia J. Traité des maladies et syndromes systémiques. 6e éd. Lavoisier; 2016. (traités).

54. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Ferrannini E, Ferri C, Fallahi P. Chemokine (C–X–C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews. mars 2014;13(3):272-80.

55. Rose T, Grützkau A, Klotsche J, Enghard P, Flechsig A, Keller J, et al. Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study. Rheumatology. 1 sept 2017;56(9):1618-26.

56. Al-Ansari AS, Ollier WER, Villarreal J, Ordi J, Teh L-S, Hajeer AH. Tumor necrosis factor receptor II (TNFRII) exon 6 polymorphism in systemic lupus erythematosus: TNFR II exon 6 polymorphism in SLE. Tissue Antigens. janv 2000;55(1):97-9.

57. Mok CC, Ding HH, Kharboutli M, Mohan C. Axl, Ferritin, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2, and Tumor Necrosis Factor Receptor Type II as Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus: Novel Serum Protein Markers in SLE. Arthritis Care & Research. sept 2016;68(9):1303-9.

58. Munroe ME, Vista ES, Guthridge JM, Thompson LF, Merrill JT, James JA. Proinflammatory Adaptive Cytokine and Shed Tumor Necrosis Factor Receptor Levels Are Elevated Preceding Systemic Lupus Erythematosus Disease Flare: Altered Inflammatory Mediators Preceding SLE Flare. Arthritis & Rheumatology. juill 2014;66(7):1888-99.

59. Wu T, Ding H, Han J, Arriens C, Wei C, Han W, et al. Antibody-Array-Based Proteomic Screening of Serum Markers in Systemic Lupus Erythematosus: A Discovery Study. 2016;26.

60. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences. 4 mars 2003;100(5):2610-5.

61. Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MGE, Crow MK. Activation of the interferon-α pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. Arthritis Rheum. mai 2005;52(5):1491-503.

62. Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, Ferguson C, Unnithan T, Su J, et al. Lack of association between the interferon-α signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. sept 2009;68(9):1440-6.

63. Petri M, Singh S, Tesfasyone H, Dedrick R, Fry K, Lal P, et al. Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus. Lupus. oct 2009;18(11):980-9.

64. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. Arthritis Rheum. oct 2009;60(10):3098-107.

65. Kong KO, Tan AW, Thong BYH, Lian TY, Cheng YK, Teh CL, et al. Enhanced expression of interferon-inducible protein-10 correlates with disease activity and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. Clinical & Experimental Immunology. avr 2009;156(1):134-40.

66. Giovannone N, Smith LK, Treanor B, Dimitroff CJ. Galectin-Glycan Interactions as Regulators of B Cell Immunity. Front Immunol. 4 déc 2018;9:2839.

67. Rabinovich GA. Integrating structure and function of tandem-repeat galectins. Front Biosci. 2012;S4(3):864-87.

68. Rabinovich GA, Toscano MA. Turning « sweet » on immunity: galectin–glycan interactions in immune tolerance and inflammation. Nat Rev Immunol. mai 2009;9(5):338-52.

69. Moar P, Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. Cellular Immunology. mars 2021;361:104287.

70. Matsumoto R, Hirashima M, Kita H, Gleich GJ. Biological Activities of Ecalectin: A Novel Eosinophil-Activating Factor. J Immunol. 15 févr 2002;168(4):1961-7.

71. Saita N, Goto E, Yamamoto T, Cho I, Tsumori K, Kohrogi H, et al. Association of Galectin-9 with Eosinophil Apoptosis. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128(1):42-50.

72. Tsuchiyama Y, Wada J, Zhang H, Morita Y, Hiragushi K, Hida K, et al. Efficacy of galectins in the amelioration of nephrotoxic serum nephritis in Wistar Kyoto rats. Kidney International. nov 2000;58(5):1941-52.

73. Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. Nat Immunol. déc 2005;6(12):1245-52.

74. Seki M, Oomizu S, Sakata K, Sakata A, Arikawa T, Watanabe K, et al. Galectin-9 suppresses the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. Clinical Immunology. avr 2008;127(1):78-88.

75. Chou F-C, Shieh S-J, Sytwu H-K. Attenuation of Th1 response through galectin-9 and T-cell Ig mucin 3 interaction inhibits autoimmune diabetes in NOD mice. Eur J Immunol. sept 2009;39(9):2403-11.

76. Jiao Q, Qian Q, Zhao Z, Fang F, Hu X, An J, et al. Expression of human T cell immunoglobulin domain and mucin-3 (TIM-3) and TIM-3 ligands in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus. Arch Dermatol Res. oct 2016;308(8):553-61.

77. Niwa H, Satoh T, Matsushima Y, Hosoya K, Saeki K, Niki T, et al. Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: A potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation. Clinical Immunology. août 2009;132(2):184-94.

78. Vega-Carrascal I, Reeves EP, Niki T, Arikawa T, McNally P, O'Neill SJ, et al. Dysregulation of TIM-3–Galectin-9 Pathway in the Cystic Fibrosis Airways. JI. 1 mars 2011;186(5):2897-909.

79. Uchida Y, Ke B, Freitas MCS, Yagita H, Akiba H, Busuttil RW, et al. T-Cell Immunoglobulin Mucin-3 Determines Severity of Liver Ischemia/Reperfusion Injury in Mice in a TLR4-Dependent Manner. Gastroenterology. déc 2010;139(6):2195-206.

80. Sakai K, Kawata E, Ashihara E, Nakagawa Y, Yamauchi A, Yao H, et al. Galectin-9 ameliorates acute GVH disease through the induction of T-cell apoptosis. Eur J Immunol. janv 2011;41(1):67-75.

81. Pearson MJ, Bik MA, Ospelt C, Naylor AJ, Wehmeyer C, Jones SW, et al. Endogenous Galectin-9 Suppresses Apoptosis in Human Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. Sci Rep. déc 2018;8(1):12887.

82. Matsuoka N, Fujita Y, Temmoku J, Furuya MY, Asano T, Sato S, et al. Galectin-9 as a biomarker for disease activity in systemic lupus erythematosus. PLoS ONE. 2020;15(1):e0227069.

83. van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. déc 2018;77(12):1810-4.

84. Enocsson H, Wetterö J, Eloranta M-L, Gullstrand B, Svanberg C, Larsson M, et al. Comparison of Surrogate Markers of the Type I Interferon Response and Their Ability to Mirror Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 30 juin 2021;12:688753.

85. Xu W, Su L, Huang A. Galectin 9: Friend or Foe of Systemic Lupus Erythematosus? Comment on the Article by Zeggar et al. Arthritis Rheumatol. mai 2019;71(5):832-832.

86. Zeggar S, Watanabe KS, Teshigawara S, Hiramatsu S, Katsuyama T, Katsuyama E, et al. Role of Lgals9 Deficiency in Attenuating Nephritis and Arthritis in BALB/c Mice in a Pristane-Induced Lupus Model. Arthritis Rheumatol. juill 2018;70(7):1089-101.

87. Moritoki M, Kadowaki T, Niki T, Nakano D, Soma G, Mori H, et al. Galectin-9 Ameliorates Clinical Severity of MRL/lpr Lupus-Prone Mice by Inducing Plasma Cell Apoptosis Independently of Tim-3. Bobé P, éditeur. PLoS ONE. 9 avr 2013;8(4):e60807.

88. Panda SK, Facchinetti V, Voynova E, Hanabuchi S, Karnell JL, Hanna RN, et al. Galectin-9 inhibits TLR7-mediated autoimmunity in murine lupus models. Journal of Clinical Investigation. 1 mai 2018;128(5):1873-87.

89. Puapatanakul P, Chansritrakul S, Susantitaphong P, Ueaphongsukkit T, Eiam-Ong S, Praditpornsilpa K, et al. Interferon-Inducible Protein 10 and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. IJMS. 8 oct 2019;20(19):4954.

90. Dominguez-Gutierrez PR, Ceribelli A, Satoh M, Sobel ES, Reeves WH, Chan EK. Elevated signal transducers and activators of transcription 1 correlates with increased C-C motif chemokine ligand 2 and C-X-C motif chemokine 10 levels in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2014;16(1):R20.

91. Bauer JW, Baechler EC, Petri M, Batliwalla FM, Crawford D, Ortmann WA, et al. Elevated Serum Levels of Interferon-Regulated Chemokines Are Biomarkers for Active Human Systemic Lupus Erythematosus. Sontheimer R, éditeur. PLoS Med. 19 déc 2006;3(12):e491.

Annexes :

Annexe I : Critères de classification du LES proposés par l'ACR en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997.

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisée par une douleur, un gonflement ou un épanchement
6. Sérite
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique)
9. Atteinte hématologique : Anémie hémolytique, ou leucopénie < 4 000/mm3 constatée à 2 reprises, ou lymphopénie < 1 500/mm3 constatée à 2 reprises, ou thrombopénie < 100 000/mm3, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal d'anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices)
11. Perturbations immunologiques : Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, ou présence d'anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps anti-phospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois, ou anticoagulant circulant de type lupique, ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

La présence d'au moins quatre des onze critères permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%.

Annexe II : Critères diagnostiques de SAPL.

Critères cliniques :
- Thrombose vasculaire : au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous-jacente).
- Morbidité obstétricale :
- Survenue d'au moins une mort fœtale inexpliquée, après la 10ème semaine d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique,
- Survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34ème semaine d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire,
- Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexpliquées avant la 10ème semaine d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

Critères biologiques :
- Lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle,
- Anticorps anti-cardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 U-GPL ou MPL ou > au 99ème percentile) mesuré par une technique ELISA standardisée,
- Anticorps anti-β2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99ème percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ;

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

La galectine-9 comme biomarqueur d'activité au cours du lupus érythémateux systémique.

Résumé :

Introduction :
L'objectif était d'évaluer l'association entre l'activité du lupus érythémateux systémique et la concentration sérique en Galectine-9.

Méthodes :
Nous avons mesuré les concentrations sériques en Galectine-9 dans notre cohorte de patients lupiques, suivis au CHU de Bordeaux, par une technique multiplex. Les patients étaient classifiés comme lupique s'ils remplissaient au moins 4 critères ACR de classification du lupus. Les contrôles étaient appariés selon l'âge et le sexe.

Résultats :
Nous avons recueilli 142 prélèvements issues de 110 patients lupiques. Les concentrations sériques de Galectine-9 étaient significativement plus élevées chez les patients que chez les contrôles (14.7±10.0 ng/mL vs 5.8±2.5 ng/mL). De plus, les taux étaient significativement augmentés chez les patients avec maladie active définie par un score SLEDAI ≥6 comparativement à ceux ayant une maladie quiescente (19.7±12.0 ng/mL vs 11.1±6.4 ng/mL). Les taux sériques étaient également corrélés aux biomarqueurs classiques d'activité du lupus (SLEDAI, taux d'anti-ADN double brin et inversement corrélés au taux des fractions C3 et C4 du complément). Les concentrations élevées en Galectine-9 étaient associées à des atteintes cliniques cutanéo-articulaires, séreuses, néphrologiques et hématologiques ainsi qu'à la présence d'anticorps anti-Sm/RNP.

Conclusion :
La mesure de la concentration sérique en Galectine-9 semble être un moyen fiable de suivi d'activité chez les patients lupique notamment avec des formes systémiques (atteintes séreuses, néphrologiques et hématologiques). L'intérêt pour la prédiction de l'apparition d'atteintes cliniques spécifiques, pour le suivi à long terme ou pour la réponse au traitement reste à évaluer de manière prospective sur une cohorte longitudinale.

Mots clés :
Lupus érythémateux systémique ; Biomarqueurs ; Galectines

Galectin-9 as disease activity biomarker during systemic lupus erythematosus

Abstract:

Introduction:
The objective was to evaluate the performance of galectin-9 serum levels as biomarker for disease activity in a cohort of systemic lupus erythematosus patients.

Methods:
Galectin-9 levels were measured with bead-based multiplex assay in a cohort of SLE patients who fulfilled ≥ 4 American College of Rheumatology classification criteria for the disease. As controls, healthy individuals matched for sex and age were included.

Results:
A total of 142 samples from 110 unique SLE patients were investigated. Serum levels of Galectin-9 were significantly higher in SLE patients as compared to controls (14.7±10.0 ng/mL vs 5.8±2.5 ng/mL). Levels were higher in patients with active disease, as defined by SLEDAI ≥ 6, than in patients in a quiescent state (19.7±12.0 ng/mL vs 11.1±6.4 ng/mL). The levels correlated significantly with "classical" activity biomarkers (SLEDAI scores, anti-dsDNA antibodies and complement C3 and C4 levels). Galectin-9 levels were greater in patients with arthritis, serositis, renal and haematological involvement as well as with anti-Sm/RNP antibodies.

Conclusion:
Galectin-9 appears as a reliable biomarker for monitoring SLE disease activity. Particularly in systemic forms of the disease with serositis, renal and haematological involvement. Its performance to predict clinical involvement, to evaluate treatment response and for longitudinal follow-up should be further assessed in longitudinal cohorts of lupus patients.

Keywords:
Systemic lupus erythematosus; Biomarker; Galectins