



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## Editorial

# L'interféron alpha comme cible thérapeutique du lupus<sup>☆</sup>

## INFO ARTICLE

### Mots clés :

Lupus

Interféron alpha

À l'heure des biothérapies et des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique, l'interféron constitue une cible de première importance dans le domaine des maladies auto-immunes et du lupus systémique en particulier.

Au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, la famille des interférons de type I joue un rôle essentiel dans la défense anti-infectieuse (virus), antitumorale ainsi que dans l'angiogenèse [1], mais aussi dans le déclenchement et l'entretien de la maladie lupique et du syndrome de Sjögren. Mary Crow, dans un éditorial de la revue *Arthritis and Rheumatism*, daté de septembre 2003 [2] proposait, dès cette époque, que l'on s'intéresse à cette nouvelle cible thérapeutique dans la prise en charge du lupus systémique. Huit ans plus tard, les progrès ont été lents et prudents compte tenu des propriétés antivirales et antitumorales des interférons de type I, mais plusieurs molécules ont terminé les études de phase I et recrutent ou terminent les phases II. À côté des anticorps monoclonaux humains anti-interféron alpha, d'autres pistes sont en bonne voie, qu'il s'agisse de cibler le récepteur des interférons alpha ou de bloquer la voie des récepteurs TOLLs (TLR) sensibles aux ARNs ou ADNds (TLR-7 et TLR-9) : nous citerons parmi eux les analogues d'acides nucléiques et les inhibiteurs des tyrosines kinases des voies de transduction du signal des TLRs. Enfin, une piste originale est constituée par la vaccination avec un « kinoïde » afin de susciter la production d'auto anticorps neutralisant l'activité de l'IFN alpha endogène.

## 1. Pourquoi cibler l'interféron alpha ?

On sait, depuis 1979 [3], que le taux d'interféron alpha est augmenté dans le sérum des patients présentant un lupus actif. Cet interféron alpha augmenté est également retrouvé dans le LCR des lupus neurologiques. Comme toute cytokine, l'interféron alpha (13 molécules fonctionnelles différentes et au moins 17 gènes situés en 9p21) se fixe sur un récepteur de membrane, déclenchant

une voie de transduction du signal intracellulaire après phosphorylation des protéines STAT-1 et STAT-2 par les tyrosines kinases JAK-1 et TYK-2 [1]. Le complexe STAT-1/STAT-2 formé avec IRF-9 et nommé ISGF-3 va ensuite se fixer sur l'ADN sur le site ISRE (IFN stimulated response element) de la zone promotrice de gènes sensibles à l'action de l'IFN. Il s'ensuit, soit une activation, soit une inhibition de la transcription de ces différents gènes. Les produits épissés de ces transcrits, les ARN messagers, constituent la « signature interféron » qui peut être analysée par l'étude du transcriptome [4]. Nombre des gènes ainsi activés par l'IFN codent pour des protéines de la granulopoïèse [5]. Ainsi, au cours du lupus, il a été montré, dans des études transversales, que 50 % des lupus adultes avaient une « signature interféron » et que ce chiffre montait à 80 % ou plus pour les lupus pédiatriques récents. Une bonne corrélation globale a été démontrée entre « score interféron » des cellules du sang circulant et l'évolutivité de la maladie, appréciée sur le nombre de critères ACR de classification et les index SLEDAI et SLAM d'activité [4,6,7]. Parmi les gènes induits par l'IFN- $\alpha$ , certains codent pour diverses chimiokines, en particulier l'IP-10 (CXCL-10), MIP-3 $\beta$  (CCL-19) et MCP-1 (CCL-2). Le dosage de ces chimiokines dans le sang circulant ou dans les urines pourrait constituer une autre façon de mesurer l'activité du lupus et, en particulier, de l'atteinte rénale (biomarqueur de l'activité du lupus ?) [8,9]. Les études longitudinales sont en cours pour confirmer l'utilité de ces biomarqueurs, plus simples à utiliser que la mesure des transcrits ARN [10].

Les raisons pour lesquelles l'interféron alpha est produit de façon excessive au cours du lupus sont à la fois de nature génétique et environnementale. Les études familiales chez les patients lupiques ont montré que la production élevée d'interféron de type I était retrouvée, non seulement chez les malades, mais également chez leurs apparentés du premier degré. Les études du génome entier (GWAS) ont montré qu'un certain nombre de variants alléliques rares étaient surreprésentés au cours du lupus systémique : on dénombre actuellement environ 25 gènes de susceptibilité (soit 10 % environ du déterminisme génétique du lupus) dont les variants alléliques ciblés par la méthode des SNPs ont chacun un odd ratio de susceptibilité inférieur à 1,5 à l'exception du gène codant pour IRF-5 (IFN regulatory factor 5) dont le produit intervient dans la voie de transduction du signal des récepteurs TOLL (TLRs) et sans doute accessoirement de l'IFN alpha. Plusieurs des produits des gènes de susceptibilité du lupus interviennent dans l'immunité innée et notamment dans la régulation de la production d'IFN alpha : outre IRF-5, citons *signal transducer and activator of transcription 4* (STAT-4), *SPP-1* (ostéopontine), *interleukin 1 receptor associated kinase* (IRAK-1), *serine/threonine protéine kinase* impliquée dans

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2011.10.013).

**Tableau 1**  
Principales propriétés immunostimulantes de l'interféron alpha.

<i>Immunité innée</i>	
Activation des DC : expression de CD40, CD80, CD86, molécules HLA	
Production de chimiokines CXCL-8 (IL-8), CXCL-9 (MIG), CXCL-10 (IP-10), CXCL-11 (I-TAC) et de leurs récepteurs	
Production de cytokines par mDCs : IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, BAFF	
Promotion activité NK (FasL)	
Production de NETs par les polynucléaires neutrophiles	
Activation des macrophages et NO synthétase inducible	
Formation de cellules spumeuses par expression du récepteur SR-A (scavenger receptor-A)	
Activation des DC : expression de CD40, CD80, CD86, molécules HLA	
<i>Immunité adaptative</i>	
Stimulation réponse TH1 (IFN $\gamma$ ), TH17 (IL-17) et TH2 (IL-10) (clones auto-réactifs)	
Diminution réponse T reg Foxp3+	
Stimulation TH folliculaires helpers (auxiliaires B)	
Stimulation switch IgG et IgA par LB (clones auto-réactifs)	
Diminution du seuil d'activation du BCR par LB	
Augmentation de l'expression de TLR-7	

la transduction du signal TOLL et TREX-1 (3' DNA repair exonuclease 1 = DNase III), enzyme capable de dégrader l'ADN et donc de bloquer l'induction d'IFN via la stimulation de TLR-9 ou d'autres récepteurs cytosoliques de l'ADN [11,12].

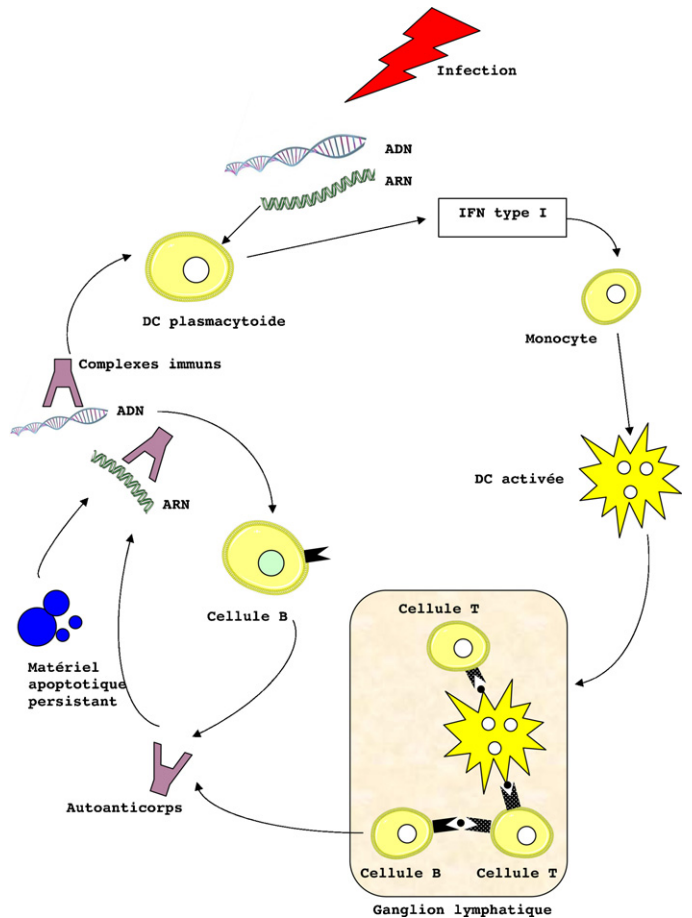
Les facteurs environnementaux qui stimulent la production d'IFN alpha sont constitués par les complexes nucléoprotéiques (histones des nucléosomes et ribonucléoprotéines U-RNPs et Y-RNPs, c'est-à-dire Sm, U1-RNP, SS-A/Ro52Kd ou Ro60Kd) issus de l'apoptose et de la nécrose cellulaire (kératinocytes agressés par les UV, lymphocytes ou polynucléaires stimulés par divers micro-organismes, tel que l'EBV) [13] ou de la formation de microparticules détachées des polynucléaires neutrophiles appelées NETs (neutrophil extracellular traps), très riches en acides nucléiques et ribonucléoprotéines [14,15]. Les acides nucléiques sont de puissants inducteurs d'IFN alpha via l'activation de la voie des TOLLs (TLR-3 pour l'ARN double brin, TLR-7 pour l'ARN simple brin, TLR-9 pour l'ADN hypométhylé portant la séquence répétitive CpG [16,17]) ou via d'autres récepteurs cytosoliques de l'ADN tels les récepteurs RIG, MDA-5 et DAI [18].

L'interféron alpha, une fois produit en excès, principalement par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) immatures, exprimant électivement TLR-7 et TLR-9, va induire l'expression de nombreux gènes et stimuler à la fois l'immunité innée et adaptative (Tableau 1). Il en résulte une stimulation des clones auto-réactifs et la production d'auto anticorps anti-ADN et RNPs qui forment des complexes immuns pathogènes. Un cercle auto-entretenu est alors induit, les complexes immuns via le BCR, le Fc $\gamma$ RIIIa et/ou les TLRs des lymphocytes B et des pDC étant à l'origine d'une stimulation des TLR-7 et 9 et d'une production continue d'IFN alpha [19] (Fig. 1).

Récemment il a été démontré que les plaquettes ayant fixé les complexes immuns via le récepteur Fc $\gamma$ RIIIa (CD32) et CD40L (CD154), potentialisaient la production d'IFN alpha chez les lupiques [20]. Il en est de même des NETs issus des polynucléaires neutrophiles dont la production est sous la dépendance de transcrits augmentés au cours du lupus actif [14].

## 2. Comment cibler l'IFN alpha ?

Le Tableau 2 regroupe les principales voies thérapeutiques en cours de développement pour s'opposer à la production excessive d'IFN alpha. Outre les traitements neutralisant directement l'IFN alpha ou le récepteur des interférons de type I, certains s'adressent aux voies de signalisation conduisant à l'activation des gènes codant pour l'interféron alpha : ainsi en est-il du blocage de la voie des récepteurs TOLLs (TLR-7 et TLR-9) et dans l'avenir,



**Fig. 1.** Modèle d'activation chronique de la voie de l'interféron de type I au cours du lupus systémique.

des mi-RNAs qui contrôlent les ARN messagers codant pour ces protéines TOLLs [21]. Cependant, on a vu que d'autres familles de récepteurs cytosoliques pouvaient reconnaître ADN et ARN et conduire également à une production d'IFN. Bloquer seulement la voie des TLR-7/9 risque d'être insuffisant pour éteindre la production d'IFN [22]. La plupart des molécules du Tableau 2 sont encore à la phase initiale de leur développement dans le lupus et les résultats cliniques préliminaires les plus avancés, publiés sous forme de résumés de congrès ou de communiqués, concernent les anticorps monoclonaux humains anti-IFN alpha neutralisant et le « vaccin » anti-IFN alpha.

Le rontalizumab est un monoclonal humanisé développé par Roche et Genentech. Il a été testé en phase I aux États-Unis dans 20 centres sur 60 patients souffrant d'un lupus modérément actif ne nécessitant pas plus de 20 mg/j de prednisonne et ne prenant pas d'immunosuppresseurs. Les doses utilisées ont varié de 0,3 à 10 mg/kg de poids par voie intraveineuse ou sous-cutanée. La tolérance a été satisfaisante avec un taux d'infections identique à celui des lupiques ayant reçu le placebo. Il a été signalé un cas d'appendicite et un malade a développé une leucémie durant la période de l'essai. Environ 50 % des lupiques de l'essai avaient une « signature interféron », laquelle a diminué proportionnellement aux doses de rontalizumab reçues, la dose la plus élevée produisant la réponse la plus forte. Compte tenu du type de lupus inclus et du faible nombre de participants, l'essai ne permet pas de conclure à l'efficacité du produit sur les signes cliniques. Un essai de phase II, appelé ROSE, est en cours, incluant 210 lupus à activité modérée et élevée dans 100 centres répartis aux États-Unis, en Amérique du Sud et en Europe.

**Tableau 2**

Thérapeutiques anti-interféron alpha en cours de développement ou potentielles dans le lupus systémique.

Agent thérapeutique	Cible	Compagnie Firme pharmaceutique	Phase de développement
Sifalimumab (MEDI-545)	IFN alpha	Medimmune Astra Zeneca	II
Rontalizumab	IFN alpha	Genentech Roche	II
NNC0152-0000-0001 (humab)	IFN alpha	Novo Nordisk	I
AGS-009	IFN alpha	Argos Therapeutics	I
IgG4 anti-IFN alpha IFN alpha kinoid (vaccin)	IFN alpha	Néovacs	I/II
MEDI-546 (humab)	IFN alpha.R bloqueur	Medimmune Astra Zeneca	I (sclérodémie)
CpG-52364	Antagoniste TLR-7/9	Pfizer	I
DV 1179	Antagoniste TLR-7/9	Dynavax Glaxo Smith Kline	I
IMO-3100	Antagoniste TLR-7/9	Idera	I
Hydroxychloroquine	Antagoniste TLR-9 (± 7)	Sanofi Aventis	IV
Tasocitinib (inhibiteur JAK-3/JAK-1)	JAK/STAT kinases	Pfizer	III (PR)
INCB 28050 (inhibiteur JAK-1/KAK-2)	JAK/STAT kinases	Incyte, Eli Lilly	IIb (PR)
VX-509 (inhibiteur JAK-3)	JAK/STAT kinases	Vertex	II (PR)
Inhibiteur de miRNA	miR-155* (TLR-7)	/	/
Stimulateur de miRNA	miR-146a	/	/

Le sifalimumab est une IgG1 monoclonale entièrement humaine anti-IFN alpha. Il a été testé par voie intraveineuse et sous-cutanée. Il se fixe sur certains résidus aminoacides de l'IFN alpha 2a impliqués dans la fixation sur la sous unité 1 du récepteur IFNAR1 qui accepte les IFN alpha et bêta. Cette fixation empêche la formation de l'hétérotrimère IFN alpha 2a/IFNAR 1/2. Il se fixe également sur le récepteur IFNAR2 en présence d'IFN alpha 2a et empêche l'internalisation de l'IFN alpha 2a. Il antagonise partiellement les voies de signalisation des IFN bêta et IFN oméga [23]. L'étude multicentrique de phase Ib randomisée contre placebo a testé, par voie intraveineuse, trois doses (0,3, 3 et 10 mg/kg) dans quatre bras comprenant 161 sujets. Le produit a été administré toutes les quatre semaines durant 26 semaines. Il s'agissait de lupus modérés à sévères (SLEDAI moyen à l'entrée 10) dont 75 % présentaient une « signature interféron ». Le taux d'infections a été identique à celui du groupe placebo (2,1 versus 2,2 patient/année). Les principaux effets secondaires rapportés ont été les infections urinaires, les nausées, la diarrhée, les infections respiratoires supérieures, les arthralgies, les maux de tête et une baisse de l'hémoglobine [24]. Les patients avec les scores SLEDAI et BILAG les plus élevés étaient ceux qui présentaient la plus haute « signature interféron » [25]. L'inhibition de cette signature interféron a été proportionnelle aux doses de sifalimumab utilisées et prolongée durant toute la période d'administration. Elle a été observée tant au niveau des cellules du sang périphérique que des cellules de la peau lésée [26]. Cependant, la diminution du score d'activité SLEDAI n'a pas été plus forte pour l'ensemble des doses testées comparée à celle obtenue avec le placebo ! Vingt pourcent des patients ont développé des anticorps anti-sifalimumab. Un essai multicentrique de phase IIa, randomisé en double insu contre placebo, comprenant cinq bras de traitement a inclus 87 lupus (60 % de blancs, 30 % de noirs) traités par voie sous-cutanée. Les patients ont reçu une injection sous-cutanée, soit une fois par semaine, soit tous les 14 jours ou toutes les quatre semaines pendant 13 semaines. Les effets secondaires observés sont identiques à ceux rapportés en phase Ib. Une diminution de 40 % de la « signature interféron » (testée par protéomique) a été observée dans le groupe traité une fois par semaine. Les résultats

préliminaires n'ont pas permis d'enregistrer une amélioration des signes cliniques sur la période d'observation de trois mois [27].

Les essais de vaccination anti-interféron par le kinoïde IFN-K sont actuellement en cours de phase I/II et ne sont pas disponibles [28]. Le principe consiste à injecter de l'IFN alpha 2b humain combiné avec la protéine KLH et de l'adjuvant pour obtenir la production d'anticorps anti-IFN alpha neutralisant l'effet des 13 sous types d'IFN alpha endogènes sans interférer avec l'activité des interférons bêta et gamma [29].

Ainsi, plus de 30 ans après la découverte de la participation de l'interféron à la physiopathologie du lupus systémique, nous sommes à l'aube de savoir si l'inhibition de l'activité de cette cytokine peut constituer une voie thérapeutique nouvelle dans la prise en charge de la maladie. La recherche translationnelle doit d'être lente et prudente compte tenu des propriétés anti-infectieuses et antitumorales importantes des interférons qu'il importe de respecter pour limiter les effets indésirables graves susceptibles de limiter le développement de ces thérapeutiques innovantes [30].

### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### Références

- [1] Meyer O. Interferons and autoimmune disorders. *Joint Bone Spine* 2009;76:464–73.
- [2] Crow MK. Interferon-alpha: a new target for therapy in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2003;48:2396–401.
- [3] Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, et al. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979;301:5–8.
- [4] Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2610–5.
- [5] Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003;197:711–23.
- [6] Obermoser G, Pascual V. The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1012–29.

- [7] Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus cohort. *Lupus* 2010;19:419–23.
- [8] Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3098–107.
- [9] Bauer JW, Baechler EC, Petri M, et al. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Medicine* 2006;3:2274–84.
- [10] Fu Q, Chen X, Cui H, et al. Association of elevated transcript levels of interferon-inducible chemokines with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R112.
- [11] Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, et al. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009;10:373–9.
- [12] Delgado-Vega AM, Alarcon-Riquelme ME, Kozyrev SV. Genetic associations in type I interferon related pathways with autoimmunity. *Arthritis Res Ther* 2010;12(Suppl. 1):S2.
- [13] Harley JB, James JA. Everyone comes from somewhere: systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus induction of host interferon and humoral anti-Epstein-Barr nuclear antigen 1 immunity. *Arthritis Rheum* 2010;62:1571–5.
- [14] Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3:73ra20.
- [15] Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:9813–988.
- [16] Richez C, Blanco P, Rifkin I, et al. Role for toll-like receptors in autoimmune disease: the example of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2011;78:124–30.
- [17] Baccala R, Hoebe K, Kono DH, et al. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med* 2007;13:543–51.
- [18] Kontaki E, Boumpas DT. Innate immunity in systemic lupus erythematosus: sensing endogenous nucleic acids. *J Autoimmun* 2010;35:206–11.
- [19] Ronnblom L, Alm GV, Eloranta ML. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol* 2011;23:113–21.
- [20] Duffau P, Seneschal J, Nicco C, et al. Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2010;2:47ra63.
- [21] Zhou H, Huang X, Cui H, et al. miR-155 and its star-form partner miR-155\* cooperatively regulate type I interferon production by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2010;116:5885–94.
- [22] Barrat FJ, Meeker T, Chan JH, et al. Treatment of lupus-prone mice with a dual inhibitor of TLR7 and TLR9 leads to reduction of autoantibody production and amelioration of disease symptoms. *Eur J Immunol* 2007;37:3582–6.
- [23] Riggs JM, Cibotti R, Liang M, et al. Mechanism of action of sifalimumab, a human neutralizing IFN alpha specific monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2011;70:123.
- [24] Petri M, Wallace DJ, Spindler A, et al. Sifalimumab, a fully human anti-interferon-alpha monoclonal antibody in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results of a phase 1B randomized, placebo-controlled, dose-escalation intravenous study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:125.
- [25] Morehouse C, Liu Z, Higgs BW, et al. A type I IFN gene signature is used to measure PD and correlates with both IFN protein and two instruments used to assess disease activity at baseline in systemic lupus erythematosus in a phase 1B clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:78.
- [26] Yao Y, Richman L, Higgs BW, et al. Neutralization of interferon-alpha/beta-inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an anti-interferon-alpha monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:1785–96.
- [27] Merrill JT, Chindalore V, Box J, et al. Results of a randomized, placebo-controlled, phase 2A study of sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011;70:314.
- [28] Houssiau F, Raskhov R, Hachulla E, et al. Therapeutic against IFN alpha in lupus patients: a phase I-II clinical study of IFN kinoid. *Ann Rheum Dis* 2011;70:738.
- [29] Zagury D, Le Buanec H, Mathian A, et al. IFNalpha kinoid vaccine-induced neutralizing antibodies prevent clinical manifestations in a lupus flare murine model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:5294–9.
- [30] Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 2003;33:388–91.

Olivier Meyer

Service de rhumatologie, CHU Bichat, 46, rue  
Henri-Huchard, 75018 Paris, France  
Adresse e-mail : [olivier.meyer@bch.aphp.fr](mailto:olivier.meyer@bch.aphp.fr)

5 octobre 2011

Disponible sur Internet le 25 novembre 2011