

L'histoire complexe du lupus : d'une maladie de la peau à une maladie auto-immune

S. COITO¹

RÉSUMÉ

Le lupus, décrit dès les temps anciens, a longtemps été confondu avec d'autres maladies cutanées jusqu'à ce que deux médecins anglais, Robert Willan et Thomas Bateman, commencent à individualiser le lupus parmi les autres maladies dermatologiques. L'école française, avec notamment Alphée Cazenave, affina la description et nomma « lupus érythémateux » les lésions observées. Moriz (Kohn) Kaposi, médecin hongrois, fut le premier à suspecter une forme disséminée du lupus. D'abord maladie uniquement cutanée, le lupus fut progressivement défini comme une maladie systémique au début du XX^e siècle avec la description de complications cardiaques par Emanuel Libman et Benjamin Sacks, et rénales par James Sequeira et Hermann Balean. Le diagnostic biologique débuta lorsqu'on s'aperçut que le test de Wasserman était positif dans les cas de lupus avant que Malcolm Hargraves ne décrive la cellule L.E., cellule phagocytant des noyaux. La compréhension que ce phénomène était lié à la présence d'un facteur sérique permit d'affiner le diagnostic en recherchant des anticorps antinucléaires notamment par immunofluorescence, technique toujours d'actualité.

MOTS-CLÉS : Robert Willan, Jean-Louis Alibert, Alphée Cazenave, Ferdinand von Hebra, Moriz Kaposi, William Osler, Malcolm Hargraves, lupus discoïde, lupus érythémateux disséminé, cellule L.E., auto-immunité, anticorps antinucléaires, anticorps anti-ADN.

I. - INTRODUCTION

Prototype des maladies auto-immunes, le lupus est une pathologie inflammatoire chronique, dont la cause exacte est encore inconnue, qui touche le tissu conjonctif et notamment le collagène. Collagénose aux multiples visages, elle survient sur un terrain génétique prédisposant, et l'affection est favorisée par divers facteurs environnementaux. Quand l'atteinte est limitée au tissu conjonctif cutané, on parle de lupus érythémateux discoïde et, lorsqu'elle s'étend

à différents viscères, de lupus érythémateux disséminé (ou systémique). La plus ancienne trace de cette maladie a été trouvée et prouvée par une analyse radiologique et histologique dans la momie précolombienne d'une jeune fille morte aux environs de 890 (après J.-C), d'après une datation au radiocarbone (1). L'historique de cette pathologie complexe est relaté ci-après.

¹ Laboratoire Luxembourgeois d'Immuno-Pathologie - Laboratoires Ketterthill - Luxembourg

II. - UNE HISTOIRE DÉBUTANT PAR DES DESCRIPTIONS DE LÉSIONS DE LA PEAU

Le terme de « lupus » apparaît pour la première fois dans les écrits de Herbernus, archevêque de Tours au milieu du X^e siècle, qui fait état de la guérison miraculeuse, au IV^e siècle, de l'évêque de Liège Eraclius, « gravement affligé et presque amené à la mort par la maladie appelée Lupus », lors de son pèlerinage sur le tombeau de Saint-Martin, à Tours (2). Le nom « lupus » proviendrait du latin signifiant loup. Deux hypothèses sur la signification de ce terme opposent l'aspect cutané évoquant des lésions de morsure de loup et l'autre, la façon dont l'éruption semble ronger la chair (3-4). Cependant, il semblerait qu'au V^e siècle avant l'ère chrétienne, Hippocrate de Cos ait décrit les lésions cutanées de la maladie et l'ait nommée *herpes esthiomenos* (*herpes* : qui s'étend sur la peau ; *esthiomenos* : qui ronge). Le terme lupus fut utilisé pendant la période médiévale avec une large variété de présentation clinique et un amalgame entre lèpre, tuberculose, syphilis et cancer de la peau. Au XII^e siècle, le chirurgien de l'École de Salerne Rogerius rebaptisa ces ulcérations cutanées « *noli me tangere* » signifiant « ne me touche pas ». Son élève, Rolando da Parma, affina les descriptions en n'employant le terme « *noli me tangere* » que pour le visage et désigna « *cingulum* » (ceinture) les lésions du tronc et « *lupula* » celles des membres inférieurs (5). Au XVI^e siècle, Theophrast Bombast von Hohenheim, alias Paracelse, et Giovanni Manardi décrivent des lésions ulcéreuses sur les jambes, détruisant la zone environnante tel un loup affamé (6,7).

Dans les siècles qui suivirent, différentes écoles, anglaise, française et autrichienne, firent progresser et préciser les descriptions du lupus. Le médecin britannique Robert Willan (1757-1812), pionnier de la classification morphologique des maladies cutanées, colligea pendant des années les cas et, en 1808, il publia l'ensemble de ses données dans le volume 1 de *On Cutaneous Diseases*, premier atlas de dermatologie contenant de nombreuses illustrations en couleur, entièrement dessinées à la main (8). Pour Willan, le lupus, maladie différente de l'herpès et du *noli me tangere*, correspondait à une éruption nodulaire de la face se compliquant d'ulcérations et comportait deux formes : le lupus tuberculeux et le lupus vulgaris. Son élève, Thomas Bateman (1778-1821), auteur en 1813 de *Practical Synopsis of Cutaneous Disease according to Dr Willan* mettant en exergue l'œuvre de son Maître décédé l'année précédente, écrira plus tard « Le terme "lupus" était destiné par le Dr Willan à comprendre, avec le "*noli me tangere*" affectant le nez et les lèvres, d'autres affections tuberculeuses lentes, en particulier sur le visage, se terminant généralement par des ulcérations des joues, du front, des paupières et des lèvres, et parfois dans d'autres parties du corps, où elles détruisent progressivement la



Fig.1 - Dartre rougeante scrofuleuse (adapté de [10]).

peau et les parties musculaires à une profondeur considérable » (9).

Jean-Louis Alibert (1768-1837), qui dirigeait au début du XIX^e siècle le service de dermatologie de l'hôpital Saint-Louis à Paris, publia un ouvrage décrivant les maladies de la peau, comportant plusieurs estampes en couleurs (10). Il y précisa la description des « dartres » au sein desquelles il différencia la dartre rougeante correspondant à ce que ses prédécesseurs avaient nommé lupus (Figure 1).

Laurent Theodore Biett (1781-1840), dermatologue d'origine suisse ayant fait ses études en France et ayant eu l'opportunité d'étudier auprès de Willan et Bateman à Londres en 1816, devint l'élève favori d'Alibert. Il introduisit en France l'approche anatomique et analytique des maladies de la peau développées par les deux médecins anglais. Biett fut le premier à décrire une dermatose localisée à la face comme un érythème centrifuge (*Erythema centrifugum*). N'ayant pas publié lui-même ses conclusions, ses étudiants Pierre-Louis Alphée Cazenave (1802-1877) et Henri Edouard Schedel (1804-1856) feront paraître ses notes entre 1828 et 1838 dans trois éditions d'un *Abrégé pratique des maladies de la peau*, ouvrage de référence en dermatologie du XIX^e siècle.

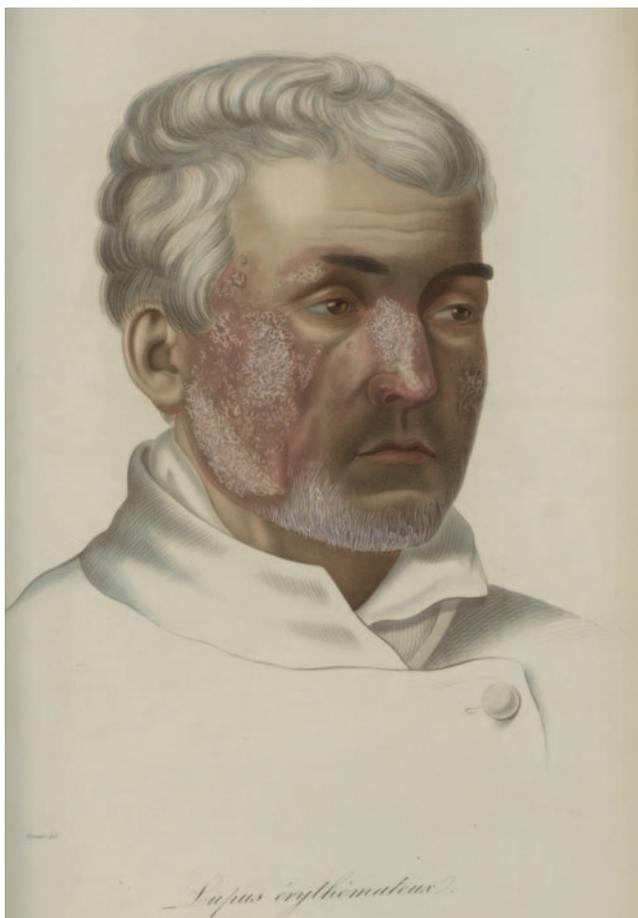


Fig.2 - Première illustration de lupus érythémateux (PLA Cazenave. Leçons sur les maladies de la peau. Labé, Paris ; 1856 : 173-84).

Ils y reprennent les conclusions de Biett sur les différentes formes de lupus divisées en trois sous-types différents : détruisant en surface, en profondeur et avec hypertrophie, puis ils décriront l'« érythème centrifuge ». Dans la dernière édition, la description du lupus est très claire :

« C'est un cas très rare et apparaît le plus souvent chez les jeunes, en particulier chez les femmes, dont la santé est par ailleurs excellente. Il attaque principalement le visage. Il se présente généralement sous la forme de taches rouges rondes, légèrement surélevées, de la taille d'un morceau de 30 sous : ces taches commencent généralement par une petite tache rouge, légèrement papuleuse, qui augmente progressivement en circonférence, et s'étend parfois sur la plus grande partie du visage. Les bords des taches sont proéminents et le centre, qui conserve sa couleur naturelle, est enfoncé. Les causes de cette variété sont inconnues, c'est une affection essentiellement chronique ».

Le 4 juin 1851, Cazenave présenta, lors d'une conférence, quatre malades atteints de la même affection et attira l'attention sur le fait que « cette maladie, que Biett avait signalée le premier sous le nom d'érythème centrifuge, est une variété de lupus ». Il fut aussi



Fig.3 - Dessin de Anton Elfinger, assistant de Hebra, illustrant le lupus érythémateux (Atlas der Hautkrankheiten, F Hebra, A Elfinger & C Heitzmann ; Kaiserlich-Königliche Hof- und Staatsdruckerei, Wien : 1856).

à l'initiative de nommer cette présentation sous le nom de « lupus érythémateux ». C'est donc à Cazenave que l'on doit ce nom toujours d'actualité. Sa première description iconographique (Figure 2) paraîtra dans ses *Leçons des maladies de la peau*, en 1856.

Les travaux vont se poursuivre avec Ferdinand von Hebra (1816–1880), fondateur de la Nouvelle École de Dermatologie de Vienne. Il décrit en 1845, dans son *Systema morborum cutaneorum secundum*, une dermatose localisée à la face constituée « de foyers ronds, précis, marqués de squames sèches des deux côtés du nez » et la dénomma « *seborrhea congestiva* ». Hebra a également été le premier à présenter l'éruption faciale comme une éruption ressemblant à celle d'un papillon (11) (Figure 3).

Par la suite, le terme de « séborrhée congestive » fut abandonné, de même que ceux de « flux sébacé », « dartre rongeanne » et « érythème crétaqué » encore plus anciens et qui étaient probablement des lésions de lupus érythémateux chronique dit « discoïde », pour ne retenir que le terme de « lupus érythémateux ».

En 1866, un jeune médecin hongrois du service de von Hebra, Moriz Kohn (1837-1902) alias Moriz Kaposi, nom que l'histoire retiendra, proposa la

coexistence de deux types de lupus : une forme discoïde et une forme disséminée (12). Au cours des années 1866-1871, il différencia le lupus érythémateux et le lupus vulgaire (*tuberculosis luposa*), forme plus fréquente. Ainsi, avec Kaposi, deux formes de lupus sont individualisées : le lupus discoïde, exclusivement cutané, et une forme disséminée associant des complications viscérales systémiques. La forme disséminée s'accompagne de fièvre, d'amaigrissement, d'anémie, d'arthralgies, et de nodules sous-cutanés. À partir de là, de nombreux cas de lupus érythémateux systémique seront décrits. Comme le chirurgien et dermatologue anglais Erasmus Wilson (1809-1884) (7), Kaposi constata que le lupus érythémateux était plus fréquent chez les femmes et également plus grave, et il comprit que le lupus érythémateux et la tuberculose étaient deux entités distinctes, mais qu'elles pouvaient survenir chez un même patient (13). Kaposi continua à mettre en évidence le caractère systémique de la maladie, décrivant en 1872 quatre cas de pneumonie, trois d'arthralgies et trois d'adénopathies majeures compliquant le lupus, toutefois en ignorant alors si les symptômes cutanés et ces autres signes cliniques étaient liés ou leur coïncidence, fortuite (14). Ainsi, grâce à ses efforts continus, qui se reflètent dans plusieurs publications entre 1869 et 1894, Kaposi est aujourd'hui reconnu comme le premier à avoir présenté le lupus érythémateux disséminé. Le médecin anglais Jonathon Hutchinson (1828-1913), quant à lui, distingua le lupus vulgaire et le lupus érythémateux tout en mettant en évidence ce qui les rapproche « *comme des frères et sœurs* » (15). Il fut le premier à rapporter la photosensibilité du lupus érythémateux et préféra le terme « d'aile de chauve-souris » au « papillon » de Hebra.

III. - LA DÉCOUVERTE D'UNE MALADIE SYSTÉMIQUE

Sir William Osler, médecin canadien (1849-1919), considérait les maladies de la peau comme un symptôme d'une maladie systémique sous-jacente. Il reconnut que des manifestations systémiques pouvaient se produire sans lésion dermatologique, idée novatrice à l'époque. Dans trois articles publiés entre 1895-1904, il a répertorié 29 patients avec un érythème et des complications systémiques (16-18). Il n'a jamais employé le terme de « lupus érythémateux » de ses collègues européens, mais s'est appuyé sur leurs travaux.

En 1902, les Britanniques James Sequeira (1865-1948) et Hermann Balean (1876-1945) décrivent, dans le *British Journal of Dermatology*, onze cas de lupus érythémateux et 60 cas de maladie discoïde (19). Ils ont ainsi rapporté le cas d'une jeune fille de 18 ans présentant une éruption malaire, un œdème périphérique et une hématurie. Son état se dégrada

rapidement avec un développement cutané diffus, une dyspnée accompagnant un épanchement pleural et l'apparition conjointe d'une albuminurie, leucocyturie et hématurie. Son autopsie révéla une néphrite glomérulotubulaire. Dans leur étude clinique de ces soixante et onze patients, les deux médecins londoniens mentionnèrent également un nombre important de cas d'acroasphyxies (mieux connus sous le terme de phénomène de Raynaud), d'atteintes rénales, de pleurésies et de péricardites.

En 1908, Alfred Kraus et Carl Boháč de l'Université de Prague introduisirent quelques termes dans la description du lupus. Ils ont nommé « LE aiguë » le lupus avec forme cutanée et viscérale tandis que la forme discoïde du lupus a été rebaptisée « LE chronique ». Enfin, le « LE aigu disséminé » fut utilisé pour décrire un lupus ayant débuté de façon aiguë (symptômes systémiques), puis évolué en une forme disséminée (cutanée) (20).

En 1911, Emanuel Libman (1876-1946) (*Mount Sinai Hospital*, New York) hospitalisa une jeune fille qui souffrait depuis 10 semaines de polyarthralgies, de précordialgies, de dyspnée et d'oligurie. Il nota « *une éruption érythémateuse en motif papillon, qui ressemblait à un lupus érythémateux disséminé aigu* ». Rapidement, une hématurie apparut. L'autopsie révéla « *une endocardite d'un type particulier, notamment en raison de la manière inhabituelle de dissémination des lésions endocardiques le long de la paroi postérieure du ventricule gauche et aussi une glomérulonéphrite* ». Cette observation ne fut rapportée qu'en 1924 dans une étude de cas d'endocardites valvulaires et murales non bactériennes, traités par Libman et autopsiés par Benjamin Sacks (1896-1971). Deux autres cas présentaient également une éruption malaire caractéristique et trois, une néphrite. Libman et Sacks ont trouvé une « *similitude de certains des symptômes avec ceux observés dans le groupe d'érythème d'Osler* ». Cependant, ils classèrent les patients comme ayant un syndrome de Libman-Sacks et non un lupus (21, 22).

Par la suite, grâce à leur étude exhaustive de 520 patients, les médecins américains Edmund Dubois et Denny Tuffanelli caractérisèrent les diverses manifestations cutanées et systémiques de la maladie et montrèrent la gamme étendue de la symptomatologie clinique allant des formes relativement bénignes des maladies cutanées jusqu'à la forme totale potentiellement fatale (23).

IV. - ET ENFIN UNE MALADIE AUTO-IMMUNE

Deux dogmes ont été longtemps admis. Le premier, établi en 1761 par Giovanni Morgagni (1682-1771), attribuait une maladie à un organe en particulier. Le second, assuré par Paul Ehrlich (1854-

1915), lauréat du Prix Nobel de physiologie/médecine (1908) pour sa découverte de l'immunité humorale, défendait l'idée qu'un organisme ne pouvait pas réagir contre lui-même (*Horror Autotoxicus*), s'opposant ainsi au concept d'auto-immunité proposé par l'école de Metchnikoff. Fritz Klinge (1892-1974), pathologiste allemand, réfutera le premier concept en démontrant que le rhumatisme articulaire aigu attaque la synoviale et le cœur, mais également le tissu conjonctif, et Paul Klemperer (1887-1964) constatera que les tissus touchés avaient les mêmes lésions affectant l'ensemble du tissu collagène (24). Le dermatologue allemand Wilhelm Gennerich, quant à lui, commencera à prouver le non-fondement du second dogme (25) en publiant, en 1921, que « *Les ferments lymphoïdes (leucocytaires) libérés par la désintégration des ganglions lymphatiques agissent sur l'organisme en tant que protéine dénaturée et, en quantité suffisante, et provoquent l'anaphylaxie. De plus, les ferments libérés détruisent certains composants des cellules du tissu conjonctif, en particulier les composants prédisposés de la peau et éventuellement de tous les organes parenchymateux, si une accumulation abondante (LE aigu) des ferments se développe dans le sang* ». La biologie viendra démontrer l'origine auto-immune du lupus.

En 1906, August Paul von Wasserman développa un test pour la détection de la syphilis reposant sur la réaction de fixation du complément mise au point par Jules Bordet et Octave Gengou. Dès 1909, il est constaté que le test s'avère positif chez des patients exempts de cette maladie vénérienne, mais atteints d'un lupus (26). Une trentaine d'années plus tard, Mary Pangborn démontrera que l'extrait alcoolique de cœur de bœuf, utilisé comme source d'antigènes dans la réaction de Wasserman, comprend un phospholipide (27) ; il est aujourd'hui établi que des anticorps anti-phospholipide sont fréquemment associés au lupus.

Au début des années 1940, les hématologues examinaient beaucoup de moelle osseuse. En 1943, Malcolm Hargraves (1903-1982) hématologue à la *Mayo Clinic* (Rochester, MN), Robert Morton et leur technicienne Helen Richmond firent une découverte fondamentale et, comme souvent, fortuite. Hargraves oublia un jour un prélèvement de moelle osseuse dans la poche de sa blouse. Après l'avoir retrouvé, il réalisa un frottis sur une lame et observa alors des cellules auparavant inconnues dans la moelle, dont le noyau était phagocyté par des polynucléaires matures. Hargraves nota la présence dans le prélèvement médullaire de ce jeune enfant atteint d'une maladie alors non diagnostiquée « *de corps globulaires particuliers, plutôt sans structure, qui prennent une tache violette* ». Ce phénomène fut aussitôt appelé « nucléophagocytose ». Deux ans et demi plus tard, il remarqua un cas similaire... puis un troisième, en 1946, mais cette fois, les symptômes étaient évoca-

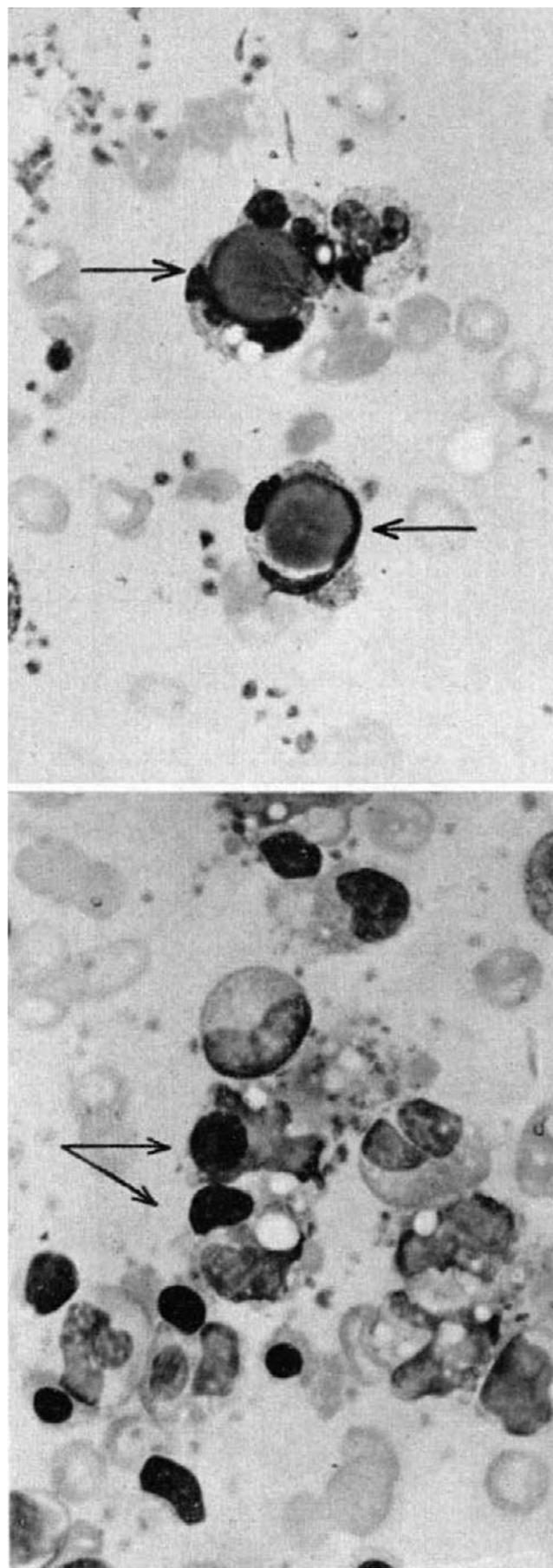


Fig.4 - L.E. cell (haut) et tart cell (bas) (adapté de [30]).

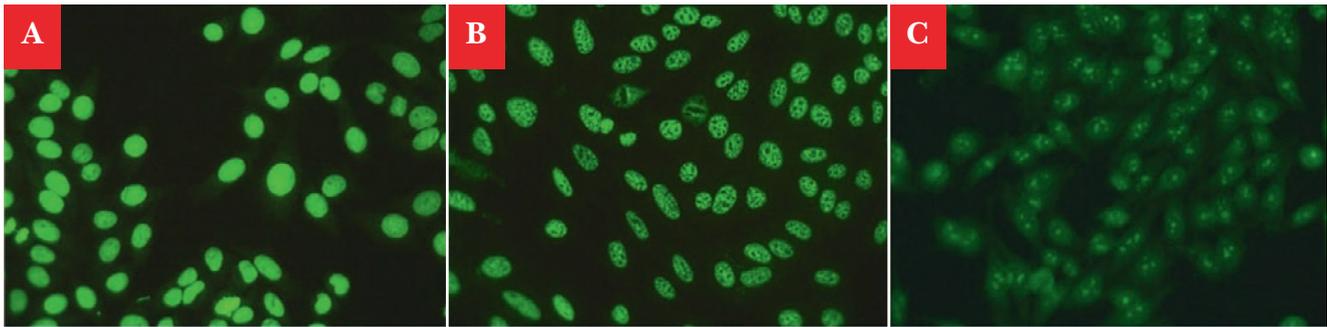


Fig.5 - Mise en évidence d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence sur cellules HEp-2 (source : Laboratoire Luxembourgeois d'Immuno-Pathologie [Laboratoires Ketterthill], Luxembourg). Aspects (A) homogène, (B) moucheté et (C) nucléolaire de la fluorescence.

teurs d'un lupus. Et le diagnostic retenu pour les deux premiers enfants fut également un lupus. En janvier 1948, ces données seront publiées. Ces cellules seront les « *tart cell* » du nom d'un patient et les « *LE cell* » pour cellule du lupus érythémateux (28). Le phénomène ne s'observe pas sur un frottis de moelle réalisé extemporanément, mais uniquement après leucoconcentration. Des leucocytes polynucléés s'agglutinent autour des noyaux (Figure 4), un aspect complètement différent de ce qui est observé dans d'autres moelles. Ainsi, Hargrave conclut de ces observations que : « *La "cellule LE" est le résultat final soit de la phagocytose d'une matière nucléaire libre, soit d'une autolyse réelle d'un ou plusieurs lobes du noyau. La cellule "LE" est pratiquement toujours un leucocyte polynucléaire neutrophile mature, contrairement à la "cellule tart" qui est le plus souvent un histiocyte* » (29). Ces cellules sont présentes non seulement dans la moelle osseuse, mais aussi dans le sang périphérique des patients.

Cette découverte, initialement peu remarquée et pourtant extrêmement importante, a marqué un tournant dans la compréhension et dans le diagnostic du lupus.

John Haserick (1915-2006), dermatologue à la *Cleveland Clinic* (OH), poursuivit les travaux sur ces cellules L.E. Il montra qu'elles apparaissaient également en mettant le sérum de patients souffrant de lupus érythémateux en contact avec de la moelle osseuse de sujets sains. La formation de ces cellules L.E. serait donc liée à la présence d'un facteur sérique présent dans le sang et serait donc plutôt une réponse secondaire à un facteur de circulation sanguine et, en 1950, Haserick établit qu'il s'agissait d'une gammaglobuline (31), conduisant ainsi à faire émerger le concept que le lupus est une maladie auto-immune. Par la suite, on s'est aperçu que les cellules L.E. pouvaient être présentes chez un patient avant même que les signes cliniques de la maladie n'apparaissent. En 1950, Klempner, à New York, mit au jour des « *corps hématoxyliques* », qui semblaient identiques au matériel phagocyté dans la cellule L.E.,

dans différents tissus biopsiés, renforçant l'hypothèse d'un lien de ces cellules avec à la maladie. Cependant, les cellules L.E. sont peu spécifiques du lupus, étant présentes également dans 16 % des cas de polyarthrite rhumatoïde (32), et détectées dans seulement trois quarts des cas (33). Parallèlement aux travaux sur les cellules L.E., en 1954, Peter Miescher (1923-2020), un immunologiste suisse, mit en évidence que des noyaux cellulaires isolés pouvaient absorber le facteur sérique, conduisant à l'hypothèse que ce facteur sérique est un anticorps dirigé contre le noyau (34).

V. - LA MISE EN ÉVIDENCE D'ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES, ANTI-ADN ET ANTI-ENA

Lors d'un voyage à Berlin en 1936, Albert Coons (1912-1978), qui fut professeur de bactériologie et d'immunologie à *Harvard Medical School*, cherchant la meilleure façon de détecter un anticorps, imagina un marquage pour mettre en évidence le couple antigène-anticorps. À cette époque, ses collègues allemands étaient plutôt sceptiques et les connaissances sur les anticorps limitées. Malgré tout, Coons poursuivit ces travaux, réussissant en 1942 à coupler l'isocyanate d'anthracène, un fluophore, à des anticorps antipneumocoques. L'anticorps associé au fluophore restait fonctionnel puisqu'il était toujours capable d'agglutiner les pneumocoques. De plus, les organismes étaient fortement fluorescents et pouvaient être facilement observés avec un microscope équipé d'une source de lumière ultraviolette excitante. Interrompu pendant la Seconde Guerre mondiale, Coons reprit ses travaux et finalisa la technique d'immunofluorescence en 1951 (35).

En 1957, George Friou (1919-1999), chef du service des maladies infectieuses de l'hôpital de *West Haven* (CT) appliquera cette nouvelle technique d'analyse à la recherche des anticorps antinucléaires appelés ANA. Il va mettre en contact le sérum de patients lupiques avec des noyaux de cellules : les

gammaglobulines sériques interagissent avec leur cible, l'ADN du noyau complexé aux histones (36). Par la suite, on constata qu'en déposant du sérum de malades présentant des cellules LE sur différentes coupes de tissu (peau, muscle cardiaque, rein, thyroïde et rate), on observait également une fluorescence des noyaux cellulaires (37). En 1961, le Britannique John Swanson Beck (1928-2007) décrit les aspects particuliers, homogènes, mouchetés et nucléolaires de la fluorescence nucléaire (38). Ce n'est qu'à partir de 1968 que la technique d'immunofluorescence se propagera dans les laboratoires de biologie médicale, avec l'apparition des premiers microscopes équipés d'un éclairage ultra-violet.

Beck, en 1962, utilisa des cellules HeLa provenant de la première lignée cellulaire immortelle, issue de cellules tumorales du cancer du col de l'utérus d'une femme, Henrietta Lacks, mais la lignée HEP-2 (*Human epithelial cell line type 2*), établie à partir d'un carcinome épidermoïde laryngé, fut adoptée dès les années 1970, car plus avantageuse : les cellules présentent de nombreuses mitoses et un gros noyau avec une exposition plus importante des sites antigéniques, ce qui est idéal pour détecter des anticorps antinucléaires et facilite également une lecture par une technique indirecte d'immunofluorescence indirecte (Figure 5).

Ultérieurement, de nombreux anticorps pouvant être corrélés au lupus, mais aussi à d'autres maladies, ont été découverts. Ainsi, la cellule L.E. a initié l'immunopathologie. 1957 fut une année faste pour le diagnostic biologique du lupus : trois laboratoires ont quasi simultanément démontré que le facteur sérique réagissait spécifiquement avec l'ADN, par les réactions de fixation du complément et de précipitation (Outcherlony). Maxime Seligmann (1927-2010), à Paris, montra que le sérum des malades lupiques provoque un précipité avec l'ADN (39). Ces mêmes résultats furent trouvés par le groupe new-yorkais de Henry Kunkel (1916-1983) au *Rockefeller Institute* et par l'immunogénéticien italien renommé Ruggero Cepelini (1917-1988) (40,41). Les anticorps anti-ADN sont ainsi devenus les marqueurs spécifiques du lupus. Deux types d'auto-anticorps peuvent être mis en évidence : ceux dirigés contre, d'une part, l'ADN chromosomique natif, double brin et, d'autre part, l'ADN dénaturé (simple brin). En 1969, le groupe de Kunkel constata que la détection des anticorps anti-ADN double brin est plus spécifique du lupus que celles des anticorps anti-ADN simple brin (42). Les vrais marqueurs du lupus sont donc les anticorps anti-ADN natif, les anticorps anti-ADN dénaturé pouvant être produits dans de nombreuses circonstances, pathologiques ou non. Une réaction de détection par immunofluorescence des anticorps anti-ADN natif utilisant comme substrat un protozoaire flagellé de la famille des Trypanosomatidae, *Crithidia luciliae*

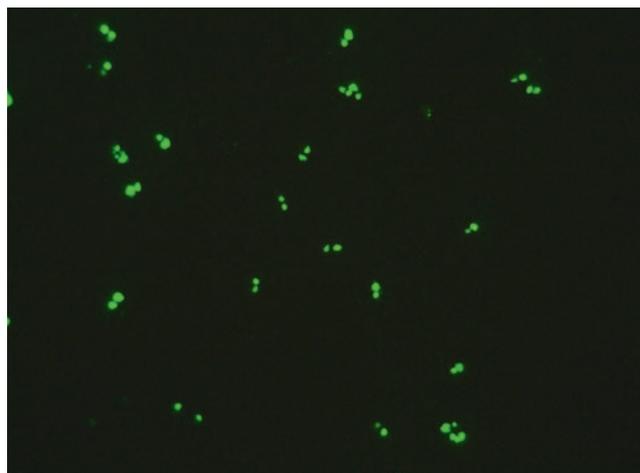


Fig.6 - Mise en évidence d'anticorps anti-ADN natif par immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* (source : Laboratoire Luxembourgeois d'Immuno-Pathologie [Laboratoires Ketterthill], Luxembourg).

(Figure 6), dont la culture est aisée et qui possède un kinétoplaste plus grand que celui de *Trypanosoma gambiense* utilisé à la fin des années 1960 (43), fut proposée en 1975 (44).

Progressivement, des travaux conduisent à la découverte et l'identification d'anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires (*Extractable Nuclear Antigens*, ENA), certains étant spécifiques du lupus, mais d'autres étant également retrouvés dans d'autres connectivites (syndrome de Sjögren, syndrome de Sharp...). Ainsi, en 1961, des anticorps (SjT et SjD) précipitant un extrait soluble de divers tissus sont mis en évidence dans le sérum de malades atteints du syndrome de Sjögren (45) ; ils seront plus tard renommés « SSA » et « SSB » ou « anti-Ro » et « anti-La » (46). Un autre de ces anticorps sera identifié en 1966 sous le nom d'anticorps « anti-Sm », du nom de la patiente, Stéphanie Smith (47). Ces anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles vont être dès lors recherchés activement et, aujourd'hui, un grand nombre d'entre eux ont été caractérisés, certains étant des marqueurs spécifiques des connectivites.

Grâce aux avancées technologiques, de nouvelles approches analytiques du diagnostic du lupus verront le jour. En 1969, une application du test de radio-immunoprécipitation mis au point par Richard Farr est proposée pour mesurer les anticorps sériques anti-ADN de patients lupiques (48) : le sérum du patient est mis en contact avec de l'ADN marqué par un isotope radioactif du carbone, puis les protéines sont précipitées par le sulfate d'ammonium et la radioactivité du culot de centrifugation est évaluée, sa valeur étant proportionnelle à la quantité du couple anticorps-ADN marqué. Dès 1970, une nouvelle technique appelée ELISA, pour *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*, sera appliquée pour déceler les anticorps

sériques antinucléaires (49), puis anti-ADN en 1974 (50). En 1986, les isotopes des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles seront identifiés par immunblot/Western blot (51). Aujourd'hui, les techniques d'analyse se sont modernisées avec le développement de microscopes à fluorescence automatisés et d'autres méthodes sont apparues (chimiluminescence, cytométrie en flux [technologie Luminex]...), mais le principe de révéler et quantifier la réaction antigène-anticorps reste toujours d'actualité.

VI. - L'ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS

Le lupus dermatologique a été l'objet de tentatives de traitement de longue date, faisant appel à une pharmacopée très riche, empruntée aux règnes végétal et minéral avec des essais à base de chèvrefeuille, d'huile de foie de morue, d'arsenic, de chlorure de zinc et de nitrate de mercure. Vers la fin du XIX^e siècle, John Frank Payne (1840-1910), médecin au *St Mary's Hospital* (Londres), décrivait déjà l'efficacité de la quinine dans le lupus cutané (52). Les sels d'or furent introduits en 1913 pour le traitement du lupus discoïde avant qu'on s'aperçoive qu'ils aggravaient la maladie. En 1938, les sulfonamides furent utilisés pour traiter, en premier lieu, le lupus discoïde, puis le lupus érythémateux disséminé quelques années plus tard. Sans guérir les patients, ils améliorèrent leurs symptômes ; cependant, au bout d'un certain temps, on observait l'effet inverse, avec une aggravation de la maladie... et même son déclenchement. La première description date de 1945, lorsqu'un jeune soldat souffrant d'une pyélonéphrite reçut de la sulfadiazine et développa secondairement un lupus (53). Par la suite, d'autres médicaments ont été également impliqués dans l'induction d'un lupus, notamment l'hydantoïne (54).

Dans les années 1930, l'isolement de la cortisone, à partir du cortex de la glande surrénale, par le Suisse Thadéusz Reichstein (1897-1996) à l'Université de Bâle et l'Américain Edward Kendall (1886-1972) à la *Mayo Clinic*, va révolutionner le traitement du lupus. Dès la mise à disposition en quantité suffisante de l'hormone stéroïdienne, Philip Hench, rhumatologue à la *Mayo Clinic* sera le premier à prouver ses effets anti-inflammatoires sur la polyarthrite rhuma-

toïde (55). Un peu plus tard, l'essai thérapeutique sur des patients atteints de lupus érythémateux sera couronné de succès. Cette découverte médicale fut si importante qu'en 1950, Reichstein, Kendall et Hench reçurent le prix Nobel de physiologie/médecine. En 1952, l'hydrocortisone fut synthétisée et présenta la particularité de pouvoir être appliquée topiquement et ainsi, de traiter les lupus discoïde. Peu après, en 1955, un dérivé de la cortisone, la prednisone, devint le traitement le plus courant du lupus érythémateux disséminé avec, toutefois, quelques cas de résistance décrits. Grâce aux corticostéroïdes, la fréquence de l'endocardite de Libman-Sacks, présente dans 59 % des cas de lupus entre 1924 et 1951, chuta à 36 % entre 1953 et 1976 (56). Parallèlement, des traitements s'appuyant sur des antipaludéens débutèrent en 1951 par l'administration de quinacrine dans les cas de lupus érythémateux discoïde, et l'hydroxychloroquine et la chloroquine renforcèrent l'arsenal thérapeutique des antipaludéens. Enfin, le dernier bouleversement du traitement du lupus a été l'apparition des immunosuppresseurs. Le tout premier, la moutarde azotée, fut testé pour la première fois en 1952. Par la suite, l'azathioprine et le cyclophosphamide furent introduits dans les cas de complications rénales résistant à la corticothérapie. Dès lors, le taux de mortalité a considérablement diminué. Aujourd'hui, le traitement est immunomodulateur avec différentes molécules accessibles, dont le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil et le bélimumab.

VII. - CONCLUSION

Pendant des siècles, le lupus fut considéré comme une maladie dermatologique difficilement individualisable parmi les autres pathologies cutanées. Il faudra attendre le XVIII^e siècle pour que des dermatologues de plusieurs écoles européennes commencent à affiner le diagnostic et à comprendre que ces lésions cutanées pouvaient s'accompagner de symptômes systémiques. Les premiers diagnostics biologiques furent d'abord dus au hasard. Des tests pour la syphilis, positifs en cas de lupus, et la découverte fortuite des cellules L.E. ont initié la recherche et l'identification des anticorps antinucléaires. Ainsi, le lupus, maladie auto-immune complexe, nous dévoile progressivement ses secrets, mais n'a pas fini de faire parler de lui.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Allison MJ, Gerszten E, Martinez AJ, Klurfeld D, Pezzia A. Generalized connective tissue disease in a mummy from the Huari culture (Peru). *Bull N Y Acad Med* 1977 ; **53** : 292-301.
- (2) Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988 ; **14** : 1-14.
- (3) Blotzer JW. Systemic lupus erythematosus I: historical aspects. *Md State Med J* 1983 ; **32** : 439-41.
- (4) Holubar K. Terminology and iconography of lupus erythematosus. A historical vignette. *Am J Dermatopathol* 1980 ; **2** : 239-42.
- (5) Michelson HE. The history of lupus vulgaris. *J Invest Dermatol* 1946 ; **7** : 261-7.
- (6) Paracelsus TB. Bücher Und Schriften In: Huser J, ed.. 1639. (Reprint: Von dem Buch der Arzt kommt, vol. I. G Olms, Hildesheim, 1971, 235)
- (7) Wilson E. On diseases of the skin (4th ed.). *Blanchard & Lea*, Philadelphia ; 1857 : <https://archive.org/details/ondiseaseskin00wilsgoog>
- (8) Willan R. On cutaneous diseases ; Vol I. Containing ord.I. Papulæ, ord.II. Squamæ, ord.III. Exanthemata, ord.IV. Bullæ. *J Johnson*, London ; 1808 : <https://anatomia.library.utoronto.ca/islandora/object/anatomia%3ARBAI067>
- (9) Bateman T. A practical synopsis of cutaneous diseases according to the arrangement of Dr Willan exhibiting a concise view of the diagnostic symptoms and the method of treatment, (2nd ed). *J Crissy*, Philadelphia ; 1824 : <https://collections.nlm.nih.gov/ext/mhlf/67420440R/PDF/67420440R.pdf>
- (10) Alibert JL. Clinique de l'hôpital Saint-Louis ou Traité complet des maladies de la peau. *Cormon & Blanc*, Paris ; 1833 : 390 p.
- (11) Kaposi M. Lupus erythematosus. In *On Diseases of the Skin including the Exanthemata* (transl by W Tay), Hebra F, Kaposi M (eds.). *The New Sydenham Society* London ; 1875 : 4.
- (12) Kaposi (Kohn) M. Zum Wesen und zur Therapie des Lupus erythematoses. *Arch Dermat Syph* 1869 ; **1** : 18-41.
- (13) Kaposi (Kohn) M. Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus erythematoses. *Arch Dermat Syph* 1872 ; **4** : 36-78.
- (14) Kaposi M. Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. *Urban & Schwarzenberg*, Wein ; 1893 : pp. 714.
- (15) Hutchinson J. On lupus & its treatment. *Br Med J* 1880 ; **1** : 650-2.
- (16) Osler W. On the visceral manifestations of the erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895 ; **110** : 629-46.
- (17) Osler W. The visceral lesions of the erythema group. *Br J Dermatol* 1900 ; **12** : 227-45.
- (18) Osler W. On the visceral manifestations of erythema group of skin diseases. *Am J Med Sci* 1904 ; **127** : 1-23.
- (19) Sequeira JH, Balean H. Lupus erythematosus: a clinical study of seventy-one cases. *Br J Dermatol* 1902 ; **14** : 367-79.
- (20) Kraus A, Boháč C. Bericht über act Fälle von Lupus erythematoses acutus. *Arch Dermat Syph* 1908 ; **43** : 117-56.
- (21) Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med*. 1924 ; **33** : 701-37.
- (22) Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Trans Ass Am Phys* 1924 ; **38** : 46-61.
- (23) Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1964 ; **190** : 104-11.
- (24) Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Landmark article May 23, 1942 : Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 1984 ; **251** : 1593-4.
- (25) Gennerich W. Über die Ätiologie des Lupus erythematoses. *Arch Derm Syph* 1921 ; **135** : 184-207.
- (26) Hauck L. The positive reaction of the Wassermann-Neisser-Bruck test in acute lupus erythematosus. *Munchen Med Wschr* 1910 ; **57** : 17.
- (27) Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941 ; **48** : 484-6.
- (28) Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the tart cell and the L.E. cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1948 ; **23** : 25-8.
- (29) Hargraves MM. Production *in vitro* of the L.E. cell phenomenon; use of normal bone marrow elements and blood plasma from patients with acute disseminated lupus erythematosus. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949 ; **24** : 234-7.
- (30) Haserick JR, Sundberg RD. The bone marrow as a diagnostic aid in acute disseminated lupus erythematosus; report on the Hargraves' L. E. cell. *J Invest Dermatol* 1948 ; **3** : 209-13.
- (31) Haserick JR, Lewis LA. Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus; induction of specific antibodies against L. E. factor. *Blood* 1950 ; **5** : 718-22.
- (32) Goslings J, Hijmans W, Kievits JH, Schutt HR. Rheumatoid arthritis and the positive L.E.-cell phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1956 ; **15** : 211-6.
- (33) Rothfield NF, Phythyon LM, McEwen C, Miescher P. The role of antinuclear reactions in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: a study of 53 cases. *Arthr Rheum* 1961 ; **4** : 223-39.
- (34) Miescher P, Fauconnet M. Absorption of L. E. factor by isolated cell nuclei. *Experientia* 1954 ; **10** : 252-3.
- (35) Coons AH, Creech HJ, Jones RN, Berliner E. The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. *J Immunol* 1942 ; **45** : 159-70.
- (36) Friou GJ, Santarsiero C. Identification of the nuclear component of the interaction of lupus erythematosus globulin and nuclei. *J Immunol* 1958 ; **80** : 476-81.
- (37) Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD. A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. *Br Med J* 1957 ; **2** : 732-4.
- (38) Beck JS. Variations in the morphological patterns of 'autoimmune' nuclear fluorescence. *Lancet* 1961 ; **1** : 1203-5.
- (39) Seligmann M. Mise en évidence dans le sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé d'une substance déterminant une réaction de précipitation avec l'acide désoxyribonucléique. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1957 ; **245** : 243-5.
- (40) Robbins WC, Holman HR, Deicher H, Kunkel HG. Complement fixation with cell nuclei and DNA in lupus erythematosus diffusus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957 ; **96** : 575-9.
- (41) Ceppellini R, Polli E, Celada F. A DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957 ; **96** : 572-4.
- (42) Koffler D, Carr RI, Agnello V, Fiezi T, Kunkel HG. Antibodies to polynucleotides: distribution in human serums. *Science* 1969 ; **166** : 1648-9.

- (43) Monier JC, Thivolet J Sepetjian M. [Comparative study and importance of 3 technics for research of anti-DNA antibodies. (Immunofluorescence on the *Trypanosoma gambiense* nucleus, complement fixation, test conditioned hemagglutination)]. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1968 ; **115** : 403-15.
- (44) Aarden LA, de Groot ER, Feltkamp TE. Immunology of DNA III. *Crithidia luciliae*, a simple substrate for determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence technique. *Ann NY Acad Sci* 1975 ; **254** : 505-15.
- (45) Anderson JR, Gray KG, Beck JS, Buchanan WW, McElinney AJ. Precipitating autoantibodies in the connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1962 ; **21** : 360-9.
- (46) Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1969 ; **102** : 117-22.
- (47) Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966 ; **96** : 464-71.
- (48) Pincus T, Schur PH, Rose JA, Decker JL, Talal N. Measurement of serum DNA binding activity in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1969 ; **281** : 701-5.
- (49) Benson MD, Cohen AS. Antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. Detection with horseradish-peroxidase-conjugated antibody. *Ann Intern Med* 1970 ; **73** : 943-9.
- (50) Pesce AJ, Mendoza N, Boreisha I, Gaizutis MA, Pollak VE. Use of enzyme-linked antibodies to measure serum anti-DNA antibody in systemic lupus erythematosus. *Clin Chem* 1974 ; **20** : 353-9.
- (51) Guldner HH, Lakomek HJ, Bautz FA. Anti-(U1)RNP and anti-Sm autoantibody profiles in patients with systemic rheumatic diseases: differential detection of immunoglobulin G and M by immunoblotting. *Clin Immunol Immunopathol* 1986 ; **40** : 532-8.
- (52) Payne JF. A post-graduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J* 1894 ; **4** : 223-9.
- (53) Gold S. Role of sulphonamides and penicillin in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1951 ; **257** : 268-72.
- (54) Lindqvist T. Lupus erythematosus disseminatus after administration of mesantoin; report of two cases. *Acta Med Scand* 1957 ; **158** :131-8.
- (55) Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and nonrheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocotropic hormone. *Ann Intern Med* 1952 ; **36** : 1-38.
- (56) Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1985 ; **110** : 1257-65.