



HAL
open science

Auto-immunité et médecine personnalisée

Aurélien Guffroy, Thierry Martin, Vincent Gies

► **To cite this version:**

Aurélien Guffroy, Thierry Martin, Vincent Gies. Auto-immunité et médecine personnalisée. La Revue de Médecine Interne, 2020, 41 (10), pp.649-652. <10.1016/j.revmed.2020.07.005>. <hal-03415534>

HAL Id: hal-03415534

<https://hal.science/hal-03415534v1>

Submitted on 17 Oct 2022

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

1

Auto-immunité et médecine personnalisée

Personalized medicine in auto-immune diseases

A. Guffroy^{1,2,3}, T. Martin^{1,2,3}, V. Gies^{1,2,4}

2 ¹Université de Strasbourg, INSERM UMR - S1109, F-67000 Strasbourg, France.

3 ²Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Service d'Immunologie Clinique et de
4 Médecine Interne, Centre National de Référence des Maladies Auto-Immunes et
5 Systémiques Rares, Est/Sud-Ouest (RESO), Centre de compétence pour les déficits
6 immunitaires primitifs de l'adulte, F-67000 Strasbourg, France.

7 ³Université de Strasbourg, faculté de médecine, F-67000 Strasbourg, France.

8 ⁴Université de Strasbourg, faculté de pharmacie, F-67400 Illkirch, France.

Correspondance :

9 Dr. Aurélien Guffroy (MD, PhD)

10 Service d'Immunologie Clinique et Médecine Interne,

11 Centre National de Référence des Maladies Auto-immunes Rares

12 Centre de compétence pour les déficits immunitaires primitifs de l'adulte

13 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital

14 67091 Strasbourg, France

15 Téléphone : 03 69 55 05 21

16 Fax : 03 69 55 18 35

17 aurelien.guffroy@chru-strasbourg.fr

18

Mots clés

20 Maladies auto-immunes ; médecine personnalisée ; médecine de précision

21

Key words

23 Autoimmune diseases ; personalized medicine ; precision medicine

24

25 Les maladies auto-immunes (MAI) ont une prévalence estimée entre 4,5% et
26 9% dans la population mondiale. Elles résultent classiquement de la combinaison de
27 deux facteurs : prédispositions génétiques et facteurs environnementaux.
28 L'interaction de ces facteurs se traduit par une perte de l'homéostasie immunitaire,
29 entraînant une rupture de tolérance (« *horror autotoxicus* » décrit par Ehrlich au
30 XIXème Siècle). Les mécanismes physiopathologiques des MAI sont hétérogènes,
31 mais, de façon surprenante, seul un ensemble assez restreint de médicaments (e.g.
32 stéroïdes, immunosuppresseurs, anti-inflammatoires) sont utilisés et efficaces.
33 Malgré une compréhension de plus en plus poussée des mécanismes
34 physiopathologiques impliqués et l'émergence de nombreuses nouvelles thérapies
35 ciblées, il n'existe à ce jour pas, ou trop peu, de biomarqueurs permettant de prédire
36 avec précision et à l'échelle individuelle, la sensibilité à telle ou telle stratégie
37 thérapeutique de blocage cytokinique ou de modulation immunitaire. On peut
38 prendre l'exemple du rituximab, utilisé dans de nombreuses maladies auto-immunes
39 et situations d'auto-immunité comme la polyarthrite rhumatoïde, les cytopénies auto-
40 immunes, certaines maladies systémiques, les vascularites. Son utilisation a un effet
41 biologique constant avec une lymphopénie B profonde, cependant seuls certains
42 patients vont y répondre, et des exacerbations de certaines MAI peuvent même être
43 observées (pemphigus par exemple) [1]. Ces résultats, d'apparence paradoxale chez
44 des patients ayant le même diagnostic fondé sur leur phénotype clinique et
45 biologique, soulignent que bien que l'entité pathologique soit la même, les
46 mécanismes permettant son émergence peuvent être différents et présentent des
47 variations qui influencent l'efficacité du traitement.

48 Les évolutions technologiques et scientifiques, permettant une approche
49 holistique des données biologiques accumulées à différentes échelles, ont mené au
50 concept de médecine personnalisée. Elle vise à considérer l'ensemble les données
51 issues de la clinique (anamnestiques, signes fonctionnels et physiques), des facteurs
52 environnementaux, des singularités génétiques et épigéniques, ainsi que des
53 données transcriptomiques et moléculaires pour instaurer un traitement le plus
54 pertinent possible. Avec cette approche, chaque patient bénéficiera d'une évaluation
55 initiale qui permettra d'établir le profil de sa maladie, en considérant notamment la/les
56 principale(s) voie(s) physiopathologique(s) impliquée(s). Cette évaluation permettra
57 d'anticiper les lésions organiques à un stade pré-clinique, d'établir un niveau de

58 risque afin d'instaurer le traitement le plus adéquat et de mettre en place un suivi
59 optimal avec une anticipation des complications potentielles.

60 Ce paradigme, bien qu'émergent sur la dernière décennie (**Figure 1**), s'inscrit
61 dans la continuité de la prise en charge des MAI depuis près d'un siècle. Dans le
62 lupus systémique (LS), les thérapeutiques à notre disposition ont permis d'améliorer
63 la survie des patients, passant de 50% à 4 ans en 1950 à environ 90% de survie à
64 10 ans actuellement. Cette amélioration de la survie est en partie due à notre
65 capacité à cibler les patients pouvant bénéficier de ces thérapies. Ainsi nous savons
66 que le groupe ethnique peut influencer le profil de réponse aux traitements. Ainsi, les
67 sujets noirs atteints de LS ne répondent pas aussi bien au cyclophosphamide que les
68 populations caucasiennes [2]. Cependant cette courbe de survie a cessé de
69 s'améliorer sur les dernières décennies du fait de l'accumulation de lésions infra-
70 cliniques. A présent, afin de continuer à faire progresser la survie des patients, il
71 devient nécessaire de prescrire nos thérapeutiques, en particulier les nouvelles
72 biothérapies, de façon personnalisée, à l'aide de données factuelles et
73 individualisées.

74

75 **APPORT DE LA GENOMIQUE**

76 Les variations les plus courantes de l'ADN sont les polymorphismes
77 mononucléotidiques (SNP). Ces variants peuvent correspondre à des séquences
78 codantes et non-codantes, et les plus étudiés à ce jour sont les SNP bialléliques. Les
79 études sur ces SNP ont montré que de subtiles variations sur le génome sont à
80 l'origine de susceptibilités à des pathologies bien définies, avec des implications
81 évidentes en termes de santé. Cependant, dans ces études, la sélection des gènes
82 étudiés est basée sur la connaissance des mécanismes physiopathologiques
83 impliqués, limitant de fait l'impact de ces travaux. Des études menées sur le génome
84 entier dans des analyses dites de GWAS (*Genome-Wide Association Studies*),
85 exemptes d'hypothèses *a priori* (c'est-à-dire qu'aucunes connaissances des voies
86 biologiques impliquées n'est nécessaire), permettent la génération de nouvelles
87 pistes physiopathologiques et l'identification de nouveaux mécanismes moléculaires.
88 La sélection de ces variants génétiques au sein d'une population est influencée par
89 des paramètres dépendants principalement de la pression environnementale, au
90 premier rang desquels figurent l'exposition aux pathogènes [3]. On peut prendre
91 l'exemple du variant P1104A de *TYK2* qui est fortement enrichi (à l'état homozygote)

92 chez les patients atteints de tuberculose. Ce variant de susceptibilité à la tuberculose
93 a été « purgé » de la population européenne sur les 4000 dernières années, passant
94 d'une prévalence de 9% à 4,2% sous l'effet de la pression exercée par l'endémie de
95 tuberculose en Europe sur la même période [4].

96 Au fur et à mesure de sa meilleure compréhension, l'étude du système
97 immunitaire et de ses anomalies nous enseigne que ce système est partiellement
98 redondant, basé sur l'interaction subtile de près de 2000 gènes. Cette redondance,
99 favorise une multiplicité de voies pour répondre aux pathogènes ou aux situations
100 d'auto-immunité et de cancers. Ainsi, comme nous l'observons dans des formes
101 monogéniques de déficits de l'immunité (N=430), une mutation délétère sur un gène
102 de l'immunité peut à la fois favoriser un risque infectieux vis-à-vis de certains
103 pathogènes, et être à l'origine de phénomènes non infectieux comme la
104 lymphoprolifération, l'auto-inflammation ou l'auto-immunité ; alors que d'autres
105 mutations, moins délétères, sur les mêmes gènes, constitueront des facteurs de
106 risques qui se combineront dans les formes « complexes » de MAI [5,6].

107 L'enjeu actuel de la médecine personnalisée à l'échelle génomique est
108 justement de comprendre, dans toute leur complexité, le poids et l'interaction de ces
109 variants génétiques. Depuis les premières études de GWAS, et avec la décroissance
110 rapide du coût du séquençage du génome entier (i.e. 3 milliards de dollars durant le
111 *Human Genome Project* (HGP) pour un prix actuel de 500 à 1000 dollars et un prix
112 prévisionnel dans un avenir proche encore plus bas), les progrès dans ce domaine
113 ont été très rapides. Ainsi Khera *et al.* ont montré qu'il est à présent possible de
114 déterminer des susceptibilités individuelles à partir des études de GWAS au moyen
115 d'un score de risque polygénique [7]. Et plus récemment Reid *et al.* ont démontré la
116 validité du profilage génétique dans le LS, via l'établissement d'un score, pour mettre
117 en évidence un risque accru de lésions organiques, de dysfonctionnement rénal et
118 de mortalité [8]. Mais la route est encore longue afin d'explorer la synergie de ces
119 variants au regard des facteurs environnementaux et des traitements.

120

121 **APPORT DE L'EPIGENOMIQUE**

122 Les études de génomique *per se* ne permettent pas toujours d'obtenir des
123 explications pertinentes concernant la physiopathologie complexe des MAI.
124 L'illustration la plus marquante étant le taux de concordance relativement bas entre
125 jumeaux homozygotes, variant de 15% dans la polyarthrite rhumatoïdes à 24% dans

126 le LS [9]. A présent l'épigénétique apparait comme un mécanisme de régulation
127 additionnelle, ajoutant une strate de complexité à la physiopathologie des MAI. Le
128 terme épigénétique englobe les altérations génétiques transmissibles par méiose ou
129 mitose qui ne font pas intervenir des changements dans la séquence de l'ADN. Ainsi
130 des modifications comme les méthylations de l'ADN, l'acétylation des histones et les
131 ARN non codants sont autant de régulateurs du fonctionnement de nos cellules
132 immunitaires.

133 Dans le LS, les déséquilibres épigénétiques jouent un rôle sans doute
134 important. Une hypométhylation, donc une chromatine accessible, des îlots CpG au
135 niveau des gènes d'interféron de type 1, cytokine centrale dans la physiopathologie
136 du LS, et des locus GWAS, incluant les gènes du CMH, a été relevée [10]. Au
137 contraire, une hyperméthylation du gène *FOXP3*, gène fonctionnel des LTreg, est
138 présente [11]. Des ARNs non codants comme les micro ARNs (miARN), responsables
139 de la régulation post-transcriptionnelle d'environ 60% de tous les ARNm et
140 régulateurs négatifs du système immunitaire inné, sont également exprimés de
141 manière différentielle entre les sujets sains et les patients lupiques actifs et
142 quiescents. On peut ainsi citer le miARN146a, diminué dans le LS, et dont le niveau
143 corrèle négativement avec l'expression du gène de l'interféron de type 1 [12].

144 Depuis des décennies nous utilisons des modulateurs épigénétiques en
145 thérapeutiques. La plupart de ces thérapeutiques proviennent généralement de la
146 sphère oncologique. Nous pouvons notamment citer le cyclophosphamide, inducteur
147 d'ADN méthyltransférase 1 (DNMT1), ou bien encore le méthotrexate qui entraîne
148 une déméthylation du promoteur de *FOXP3* [13]. Des stratégies de traitement
149 prometteuses, ciblant l'épigénome, voient le jour, mais ces « épi-médicaments »
150 restent largement inexplorés dans les MAI car ils conservent un potentiel de toxicité
151 non négligeable et manquent encore de spécificité d'action [14]. Ainsi, bien que le
152 lien entre l'épigénétique et auto-immunité soit largement documenté, des études plus
153 poussées sont nécessaires pour mieux comprendre l'influence de ces modifications
154 dans les différents troubles auto-immuns. Des travaux, comme ceux de Farh *et al.*
155 [15] combinant génétique et épigénétique dans la recherche de variants pathogènes
156 (codants ou non) dans les MAI, contribuera au développement d'une médecine de
157 précision.

158

159 **APPORT DE LA TRANSCRIPTOMIQUE**

160 Les MAI systémiques résultent de l'interaction complexe de nombreux
161 facteurs exerçant, dans la majorité des cas, un effet faible à l'échelon individuel, mais
162 dont la conjonction favorise l'émergence d'auto-immunité. Ces MAI complexes,
163 répondant à une transmission polygénique, peuvent être abordées à l'échelon
164 transcriptomique afin d'identifier des « signatures », principalement cytokiniques et
165 cellulaires, qui permettent de définir plus finement le type de pathologie présentée et
166 de prédire les cibles thérapeutiques les plus adaptées. Cependant, ce type
167 d'approche doit prendre en compte plusieurs écueils comme : (i) le type de cellules
168 analysées (cellules totales du sang, cellules mononuclées, ou des fractions de celles-
169 ci (lymphocytes, monocytes), ou bien encore les cellules issues de certains tissus
170 (peau, rein, ...), (ii) le moment où la « signature » est mesurée (phase quiescente ou
171 poussée de la maladie), (iii) les traitements concomitants et (iv) la stimulation *in vitro*
172 ou non. Certaines données préliminaires issues d'études sur témoins sains [16] ou
173 patients atteints de maladies systémiques (LS, sclérodémie) sont porteuses d'espoir
174 et laissent entrevoir les perspectives offertes par ces techniques.

175 Dans ce sens, Banchereau et al. ont été les premiers à montrer que
176 l'utilisation de la transcriptomique dans le LS pouvait permettre de stratifier les
177 patients sur la base de « modules » de gènes sur-régulés ou sous-régulés qui
178 définissent des signatures. Ils ont collecté et analysé les cellules issues du sang total
179 de centaines de patients atteints de LS pédiatriques. Ils ont notamment identifié (i) la
180 signature plasmocytaire comme le biomarqueur le plus robuste d'activité de la
181 maladie, (ii) des modulations transcriptomiques distinctes entre les différentes sous-
182 classes de néphrites lupiques lors du traitement, (iii) et surtout sept sous-groupes de
183 patients affichant une combinaison différente de cinq signatures immunitaires
184 corrélant avec le SLEDAI [17]. Il s'agit d'une étude pionnière dans le lupus pour la
185 stratification des patients avec des applications potentiellement prometteuses dans
186 l'évaluation des thérapeutiques dans le lupus.

187 L'évolution d'une signature peut par ailleurs permettre d'identifier des signaux
188 de réponses ou de rechute précoce de la pathologie et d'identifier des profils
189 « répondeurs » ou « non répondeurs » aux traitements. Ainsi, dans une étude
190 ancillaire de l'étude SCOT (évaluant la supériorité de la thérapie cellulaire par
191 autogreffe de cellules souches hématopoïétique par rapport au cyclophosphamide
192 dans la sclérodémie systémique), une analyse transcriptomique des patients
193 répondeurs et non répondeurs à la thérapie cellulaire, a permis d'identifier certains

194 profils de patients répondeurs chez qui les modules transcriptomiques étaient
195 durablement modifiés suite au *reset* immunitaire de l'autogreffe, ce qui n'était pas le
196 cas chez les patients non répondeurs (chez qui une signature réapparaît) ou chez les
197 patients traités par immunosuppresseurs (cyclophosphamide) seuls. De plus, ces
198 modulations s'avéraient liées à la clinique : la diminution des signatures interféron et
199 neutrophiles étaient associées avec une amélioration de la capacité vitale forcée, et
200 l'augmentation de la signature cytotoxique/NK avec une amélioration du score
201 cutané [18].

202

203 **CONCLUSION**

204 L'architecture génétique d'un individu constitue la pierre angulaire de
205 l'approche de la médecine personnalisée dans les MAI, mais ne perdons pas de vue
206 que les variants génétiques n'expliquent pas en soi la probabilité d'être atteint d'une
207 MAI. L'implémentation d'autres stratégies est nécessaire, et parmi ces dernières
208 nous avons cité les approches transcriptomiques ou bien encore les approches
209 épigénétiques. A d'autres échelles, il ne faut pas oublier la protéomique, la
210 métabolomique, la microbiomique, la lipidomique et la glycomique,...c'est-à-dire
211 l'ensemble des strates qui peuvent être impliquées dans la physiopathologie des
212 maladies auto-immunes complexes (**Figure 1**). Notre capacité d'analyse à chacune
213 de ces échelles est en constante croissance, permettant de sous-phénotyper de plus
214 en plus finement les patients (i.e. cytométrie de masse/CytoF ; séquençage profond
215 du répertoire TCR et BCR ; séquençage d'ADN, ou d'ARN à haut débit et à l'échelle
216 d'une cellule unique). Nous avons ainsi l'opportunité d'accéder à des combinaisons
217 de données qui pourront permettre de mieux caractériser les pathologies et de définir
218 de nouveaux biomarqueurs pour ces pathologies.

219 A ce stade, il est important de ne pas avoir une vision manichéenne : tous les
220 niveaux présentés ici sont indissociables. Génétique et épigénétique sont bien
221 entendu les deux faces d'une même pièce, et l'environnement module l'épigénétique,
222 (par exemple, les rayons UV induisent l'expression d'ADN méthyltransférase 1
223 (DNMT1)) [13]. C'est la synergie de l'intégralité de ces données, couplée aux
224 données cliniques, qui nous aidera, à terme, à stratifier les patients et à adapter le
225 traitement.

226 Cependant ces données de multi-omiques n'ont que peu de valeur sans (i)
227 une conception expérimentale appropriée, (ii) une sélection, une préparation et un

228 stockage réfléchis des échantillons biologiques et (iii) une collecte minutieuse des
229 métadonnées associées. A l'instar des essais cliniques, une étude multi-omique non-
230 réfléchie et ne suivant pas des règles méthodologiques strictes n'aboutirait qu'à la
231 mise en lumière de profils de patients « imprécis », rendant de facto cette étude
232 inutile. En sus de ces critères primordiaux de qualité, la combinaison des données de
233 multi-omiques et des données cliniques est en réalité limitée, voire impossible, sans
234 des méthodes d'interprétation adaptées. Notre capacité d'analyse augmente mais
235 notre capacité d'interprétation peine à suivre. Devant la masse de données qui sera
236 générée, l'intelligence artificielle et les techniques de *machine learning* seront
237 indispensables afin d'identifier des éléments discriminatifs et utiles pour le patient. Ce
238 n'est qu'au prix de ces efforts que nous parviendrons à stratifier les patients
239 partageant les mêmes traits phénotypiques, sur la base de la signature multi-omique,
240 en sous-catégories. Stratification qui permettra (i) d'optimiser les traitements, en
241 augmentant tout d'abord leur efficacité, en en limitant les effets secondaires et les
242 usages inutiles, et donc en réduisant les couts et (ii) d'améliorer la prise en charge, le
243 pronostic et la qualité de vie des patients.

244 Hélas, à l'heure actuelle, il persiste un hiatus entre le concept de médecine
245 personnalisée, les possibilités techniques et scientifiques et finalement l'arsenal
246 thérapeutique disponible dans les MAI, qui reste loin d'être adapté à une telle
247 approche. En effet, l'utilisation encore majoritaire de la corticothérapie dans les MAI
248 systémiques nous éloigne du concept même de médecine personnalisée, même si
249 les biothérapies permettent d'apporter une meilleure épargne cortisonique (pour
250 exemple, le tocilizumab dans l'artérite à cellules géantes ou le rituximab dans les
251 vascularites à ANCA) aux patients. Leur arrêt reste souvent associé à des rechutes
252 plus élevées et donc à un surrisque de morbidité De plus, si l'on considère par
253 exemple la polyarthrite rhumatoïde, sans doute l'une de MAI les plus « dotée »
254 thérapeutiquement, nous disposons actuellement seulement de cinq classes de
255 thérapies ciblées (i.e. anti-TNFa, anti-CTLA4, anti-CD20, anti IL6/IL6R et les JAKi).
256 Depuis 2012, seul le Belimumab a été autorisé dans le LES, avec cependant les
257 perspectives d'utilisation de l'Anifrolumab [1], anti-IFNR, et de l'Atacicept, anti-
258 BAFF/APRIL [2], qui élargissent le champ des possibles pour une approche plus
259 individualisée. Les raisons de cet arsenal thérapeutique encore trop réduit, qui sans
260 évolution nous amènerait vers une médecine personnalisée seulement conceptuelle,
261 sont multiples. D'une part, une recherche académique insuffisante dans le domaine

262 des maladies rares (manque de moyens financiers, lourdeur administratives, faibles
263 interactions avec le monde industriel) qui favorise des essais avec des objectifs de
264 rentabilité à court/moyen terme et une prise de risque réduite. D'autre part, les
265 difficultés rencontrées (i) pour établir des critères de réponse/d'activité fiables et
266 reproductibles et pour (ii) phénotyper finement les patients, ce qui entrave nos
267 capacités à monter des essais thérapeutiques véritablement tournés vers un objectif
268 de médecine personnalisée. Ainsi seul le développement de collaborations étroites,
269 encore trop peu nombreuses à ce jour, entre chercheurs (aussi bien en immunologie
270 fondamentale que translationnelle), cliniciens et industriels, assurera le
271 développement de notre arsenal thérapeutique et donc l'avènement de la médecine
272 de précision.

273 Un point non négligeable de cette aventure de la médecine personnalisée est
274 la question relative à l'éthique et à l'accumulation à grande échelle de données
275 individuelles, notamment génétiques, qui peuvent révéler fortuitement des facteurs
276 de susceptibilités pour d'autres maladies (cancers, maladies héréditaires),
277 éventuellement transmissibles. La question du support du coût de ces techniques est
278 également en jeu. La sécurisation et sanctuarisation des données accumulées et
279 traitées bio-informatiquement est également primordial. Enfin, la propriété individuelle
280 des données et la question de leur accès devra être questionnée et éventuellement
281 légiférée.

282

283 **REMERCIEMENTS**

284 Cette étude a été soutenue par les ERN (RITA & ReCONNET) et par le programme
285 INTERREG V (projet PERSONALIS)

286

287

288 **CONFLITS D'INTERET**

289 A.G déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt

290 T.M déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt

291 V.G déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt

292

293

294 **FIGURE**

295

296 **Figure 1.** Évolution du nombre de publications scientifiques, depuis les années 2000,
297 faisant référence aux maladies auto-immunes et aux principales « omics », ou aux
298 maladies auto-immunes et à la médecine personnalisée.

299 *La recherche a été effectuée dans MEDLINE avec les équations suivantes :*
300 *(autoimmune diseases[MeSH Terms]) AND (epigenomics[MeSH Terms]) ;*
301 *("autoimmune diseases"[MeSH Terms]) AND ("transcriptome"[MeSH Terms]) ;*
302 *("autoimmune diseases"[MeSH Terms]) AND ("precision medicine"[MeSH*
303 *Terms]) ; ("autoimmune diseases"[MeSH Terms]) AND ("genomics"[MeSH*
304 *Terms]) ; ("autoimmune diseases"[MeSH Terms]) AND ("proteomics"[MeSH*
305 *Terms]) ; ("autoimmune diseases"[MeSH Terms]) AND ("metabolomics"[MeSH*
306 *Terms]) ; ("autoimmune diseases"[MeSH Terms]) AND ("glycomics"[MeSH*
307 *Terms])*

308

309

310 **BIBLIOGRAPHIE**

311

- 312 [1] Feldman RJ. Paradoxical worsening of pemphigus vulgaris following rituximab
313 therapy. *Br J Dermatol* 2015;173:858–9.
- 314 [2] Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus
315 nephritis: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease*
316 *Collaborative Network. Kidney Int* 1997;51:1188–95.
- 317 [3] Casanova J-L. Human genetic basis of interindividual variability in the course of
318 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:E7118-7127.
- 319 [4] Boisson-Dupuis S, Ramirez-Alejo N, Li Z, Patin E, Rao G, Kerner G, et al.
320 Tuberculosis and impaired IL-23-dependent IFN- γ immunity in humans
321 homozygous for a common TYK2 missense variant. *Sci Immunol* 2018;3.
- 322 [5] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A,
323 et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from
324 the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin*
325 *Immunol* 2020;40:24–64.
- 326 [6] Guffroy A, Gies V, Martin M, Korganow A-S. Primary immunodeficiency and
327 autoimmunity. *Rev Med Interne* 2017;38:383–92.
- 328 [7] Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-
329 wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk
330 equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
- 331 [8] Reid S, Alexsson A, Frodlund M, Morris D, Sandling JK, Bolin K, et al. High
332 genetic risk score is associated with early disease onset, damage accrual and
333 decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*
334 2020;79:363–9.
- 335 [9] Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic
336 insights from genetics and implications for new therapies. *Nat Med*
337 2015;21:730–8.
- 338 [10] Imgenberg-Kreuz J, Carlsson Almlöf J, Leonard D, Alexsson A, Nordmark G,
339 Eloranta M-L, et al. DNA methylation mapping identifies gene regulatory effects
340 in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2018;77:736–43.
- 341 [11] Hedrich CM, Mäbert K, Rauen T, Tsokos GC. DNA methylation in systemic lupus
342 erythematosus. *Epigenomics* 2017;9:505–25.
- 343 [12] Shen N, Liang D, Tang Y, Vries N de, Tak P-P. MicroRNAs—novel regulators of
344 systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:701–9.
- 345 [13] Hurtado C, Acevedo Sáenz LY, Vásquez Trespalacios EM, Urrego R, Jenks S,
346 Sanz I, et al. DNA methylation changes on immune cells in Systemic Lupus
347 Erythematosus. *Autoimmunity* 2020;53:114–21.
- 348 [14] Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG, Jeronimo C, Berdasco M. The timeline of
349 epigenetic drug discovery: from reality to dreams. *Clinical Epigenetics*
350 2019;11:174.
- 351 [15] Farh KK-H, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al.
352 Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants.
353 *Nature* 2015;518:337–43.
- 354 [16] Bakker OB, Aguirre-Gamboa R, Sanna S, Oosting M, Smeekens SP, Jaeger M,
355 et al. Integration of multi-omics data and deep phenotyping enables prediction of
356 cytokine responses. *Nat Immunol* 2018;19:776–86.

- 357 [17] Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M, et al.
358 Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus
359 patients. *Cell* 2016;165:551–65.
- 360 [18] Assassi S, Wang X, Chen G, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, Ying J, et al.
361 Myeloablation followed by autologous stem cell transplantation normalises
362 systemic sclerosis molecular signatures. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1371–8.
- 363 [19] Felten R, Scher F, Sagez F, Chasset F, Arnaud L. Spotlight on anifrolumab and
364 its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus
365 erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:1535–43.
- 366 [20] Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, et al. Efficacy and
367 safety of atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis*
368 *Rheumatol* 2018;70:266–76.
369

