

Annette Bussel  
Philippe Lesavre  
Gilles Feutren  
Jacques Clot  
Jacques Sany  
Claude Imbert  
Laurent Degos

## Nouvelles voies thérapeutiques des maladies autoimmunes

*Les maladies autoimmunes sont généralement traitées par les corticoïdes et les immunosuppresseurs agissant sur le métabolisme de l'ADN. De nouvelles thérapeutiques apparaissent et ne sont encore appliquées que dans certaines maladies autoimmunes. Nous en citerons quatre : les échanges plasmatiques épurant les autoanticorps et les complexes immuns, la cyclosporine, agent inhibant sélectivement les lymphocytes auxiliaires, les immunoglobulines placentaires (élution acide) possédant des anticorps anti HLA-DR, et les immunoglobulines intraveineuses à forte dose.*

### Intérêt des échanges plasmatiques

L'utilisation des échanges plasmatiques repose sur les principes ou hypothèses de responsabilité d'autoanticorps ou de complexes immuns circulant dans la pathologie observée ainsi que de capacité des épurations à maintenir le produit de la réponse immune au-dessous du seuil correspondant à la rémission clinique de la maladie.

En réalité, ce modèle thérapeutique est beaucoup plus complexe qu'il ne paraît. En effet, les modifications quantitatives débordent sur des substances anormales qui peuvent être présentes dans le plasma de ces patients à savoir les médiateurs de la réponse inflammatoire comme les fractions du complément, le fibrinogène, divers antigènes membranaires ou cytoplasmiques, des facteurs cytotoxiques ou prolifératifs.

En outre, des modifications qualitatives peuvent également être observées, par exemple une augmentation de la fonction de clairance du système réticulo-endothélial, soit par modification des propriétés physiques des complexes [1], soit par restauration de la fonction de clairance des macrophages soumis à un encombrement stérique [2].

Enfin, l'utilisation de produits de substitution physiologiques comme le plasma frais congelé ou dépourvu de facteurs VIII, est susceptible de diminuer ou, au contraire, d'amplifier l'effet d'épuration par l'apport de substances pouvant modifier la réponse immunitaire humorale ou cellulaire (comme les immunoglobulines, les facteurs du complé-

ment, les interleukines), ou de substances plus spécifiques comme la prostacycline.

Il convient de noter que les échanges plasmatiques ont également un effet non spécifique qui s'exerce à plusieurs niveaux : nutrition par l'apport de protéines et en particulier d'albumine, hémostase par effet d'hémodilution induisant une diminution de la viscosité plasmatique, activation de systèmes cellulaires ou du complément sur la circulation extra corporelle, enfin, effet placebo particulièrement marqué.

Ces remarques préliminaires expliquent que les indications des échanges plasmatiques dans le cadre des affections autoimmunes aient été difficiles à établir, reposant, selon les cas, soit sur des données rétrospectives lorsque les résultats étaient démonstratifs (syndrome de Good Pasture, myasthénie, purpura thrombotique thrombocytopenique), soit surtout sur des données prospectives incluant un tirage au sort avec ou sans placebo (récupération et réinjection immédiate du plasma). Lors d'un récent congrès international d'hémaphérese [3], l'analyse d'études multicentriques a permis de rajouter à la liste des indications, la polyradiculonévrite aiguë et certaines formes chroniques, ainsi que la pemphigoïde bulleuse. Pour certaines affections incluant le lupus érythémateux disséminé, la périartérite noueuse et les glomérulonéphrites extracapillaires idiopathiques, le résultat des études n'est pas encore connu. Enfin, il est clair que pour un certain nombre d'affections dont la nature autoimmune est indiscutable mais la fréquence par ailleurs très faible, seule l'analyse de résultats d'études ouvertes multicentriques permet de penser que

l'échange plasmatique peut être efficace : il s'agit en particulier des cytopénies autoimmunes, des cryoglobulinémies mixtes et des anticoagulants circulants.

L'échange plasmatique étant considéré comme une thérapeutique non spécifique, sa prescription doit s'inscrire pour chaque affection dans une logistique qui tiendra compte de l'efficacité attendue du traitement classique, de la gravité et de la réversibilité, ou non, de l'atteinte des organes cibles ainsi que des paramètres conditionnant l'efficacité de l'épuration. Ces paramètres comprennent le volume de plasma épuré, la fréquence des échanges plasmatiques, l'espace de diffusion et la cinétique des produits de la réponse immune. Malheureusement, ces derniers critères restent très difficiles à préciser. En effet, les paramètres d'efficacité sont rendus très aléatoires par le fait que les marqueurs biologiques font appel à des techniques de dosage souvent imprécises, avec, en particulier, absence de dosage pondéral ou d'interprétation difficile par exemple dans le cas des complexes immuns qui pourraient se former in situ [4].

En résumé, bien que l'épuration plasmatique soit devenue fiable pour des équipes entraînées, compétitive sur le plan financier malgré un prix de revient apparemment élevé (si l'on tient compte de la réduction des temps d'hospitalisation et des séquelles), son intérêt dans l'avenir apparaît limité dans l'état actuel de la technologie. Toutefois le développement de ligands plus ou moins spécifiques, actuellement en cours d'élaboration ou d'expérimentation, devrait permettre non seulement de réduire les risques et le coût du traitement, mais également d'améliorer la connaissance physiopathologique de certaines maladies autoimmunes, ce qui pourrait déboucher à plus long terme sur un abord thérapeutique mieux adapté.

**Dr. Annette Bussel**

Centre d'hémodiologie-transfusion. Hôpital Saint-Louis, 2, place du Dr.-A.-Fournier, 75010 Paris.

## **Cyclosporine au cours des maladies autoimmunes**

La cyclosporine\* est un peptide cyclique d'origine fongique constitué de 11 acides aminés et doué d'une puissante activité immunosuppressive. Contrairement aux immunosuppresseurs conventionnels, la cyclosporine n'interfère pas avec le métabolisme de l'ADN mais inhibe de façon sélective et réversible l'activation des lymphocytes T auxiliaires, par l'intermédiaire d'une inhibition de la production d'interleukine 2. La cyclosporine provoque plusieurs effets secondaires dont le plus gênant, mais cependant réversible, est la néphrotoxicité. La surveillance de ce traitement impose des dosages sanguins réguliers de la cyclosporine. Ce médicament a indiscutablement amélioré depuis 1977 les résultats des transplantations d'organe où il est actuellement largement utilisé; il a été l'objet de revues récentes [5-8]. En revanche, son utilisation depuis 1980 au cours des maladies autoimmunes fait l'objet de nombreux essais préliminaires et n'est pas encore codifiée. Au cours des maladies autoimmunes expérimentales, l'effet de la cyclosporine est plus spectaculaire lorsqu'elle est utilisée de façon préventive, mais elle est également efficace de façon curative lorsqu'elle est administrée lors des premiers signes de la maladie. Cependant, dans ce cas, la maladie rechute fréquemment à l'arrêt du traitement (encéphalomyélite, myasthénie, thyroïdite expérimentales).

L'expérience clinique de la cyclosporine A au cours des maladies autoimmunes humaines est encore limitée. L'efficacité de la cyclosporine semble indiscutable au cours des uvéites graves corticorésistantes, secondaires ou non à la maladie de Behcet. L'action de la cyclosporine a été étudiée au cours du diabète

insulino-dépendant de type 1 (où de nombreux arguments font suspecter la responsabilité d'une autoimmunité anticellules insulino-sécrétrices). Deux études ouvertes ont été menées, l'une au Canada (C.R. Stiller), l'autre à Paris à l'Hôpital Necker (R. Assan et J.F. Bach). Dans notre étude portant sur 12 malades, les besoins moyens en insuline étaient de 46 U par jour avant traitement, de 6 U par jour au 7<sup>e</sup> mois de traitement. Quatre malades sont en rémission complète après le 6<sup>e</sup> mois. Ce résultat justifie une étude en double insu, actuellement en cours. Les essais au cours du lupus sont plus limités. Dans l'étude entreprise à l'hôpital Necker, 11 malades lupiques corticorésistants ou corticodépendants sont en cours de traitement. Cette étude préliminaire démontre une efficacité clinique, mais il faut prendre en compte les effets secondaires qui sont fréquents : néphrotoxicité modérée, hypertension artérielle, troubles digestifs et asthénie. Dans ces deux maladies, diabète et lupus, l'efficacité clinique contraste avec l'absence de modification du taux des autoanticorps (anti-îlots et anti-ADN natif), suggérant que le médi-

Tableau I  
CYCLOSPORINE  
AU COURS DES MALADIES  
AUTOIMMUNES HUMAINES

**étude portant sur un groupe de malades**

diabète insulino-dépendant  
lupus érythémateux disséminé  
uvéite  
arthrite rhumatoïde  
Behcet

**cas isolés**

cirrhose biliaire primitive  
exophtalmie (Basedow) maligne  
aplasie  
purpura thrombopénique  
sarcoïdose  
maladie de Crohn  
psoriasis  
polymyosite-dermatomyosite  
polychondrite  
myasthénie  
sclérose en plaques  
syndrome néphrotique

\* Cyclosporine Sandoz.