
Michel Goldman

RÉFÉRENCES

1. Dixon FJ. The pathogenesis of glomerulonephritis. *Am J Med* 1968 ; 44 : 493-4.
2. Couser WG. *In situ* immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int* 1980 ; 17 : 1-13.
3. Abrahamson DR, Caulfield JP. Proteinuria and structural alterations in rat glomerular basement membranes induced by intravenously injected anti-laminin immunoglobulin G. *J Exp Med* 1982 ; 156 : 128-45.
4. Couser WG. Mechanisms of glomerular injury in immune complex disease. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 569-83.
5. Wilson CB, Dixon FJ. The renal response to immunological injury. In : Brenner BM, Rector FG, eds. *The Kidney*. Philadelphia : WB Saunders, 1986, 800-89.
6. Fournié, GJ. Circulating DNA and lupus nephritis. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 487-97.
7. Goldman M, Renversez JC, Lambert PH. Pathological expression of idiotypic interactions : immune complexes and cryoglobulins. *Semin Immunopathol* 1983 ; 6 : 33-50.
8. Goldman M, Baran D, Druet P. Polyclonal activation and experimental nephropathies. *Kidney Int* 1988 ; 34 : 141-50.
9. Wofsy, D. Treatment of autoimmune diseases with monoclonal antibodies. In : Waldmann H, ed. *Monoclonal Antibody Therapy*, Basel : Karger, 1988, 106-20.
10. Jacob CO, McDevitt HO. Tumour necrosis factor-alpha in murine autoimmune nephritis. *Nature* 1988 ; 331 : 356-8.

ADRESSE

M. Goldman : *docteur en médecine*. Département de néphrologie, dialyse et transplantation, hôpital Erasme et laboratoire pluridisciplinaire de recherche expérimentale biomédicale, université libre de Bruxelles, 808 route de Lennik, B-1070 Bruxelles, Belgique.

GLOMÉRULONÉPHRITES ET AUTO-IMMUNITÉ

Les glomérulonéphrites sont responsables de près de la moitié des cas de mort rénale traités par dialyse ou transplantation. Au cours des trente dernières années, l'application des techniques d'immunofluorescence aux biopsies rénales a permis de démontrer que des dépôts d'immunoglobulines et de complément sont fréquemment associés aux lésions glomérulaires. La topographie de ces dépôts est variable et leur aspect a conduit, dans les années soixante, à distinguer deux grands types de glomérulonéphrites [1] : (1) les néphropathies à dépôts linéaires liés à des anticorps réagissant avec des antigènes de la membrane basale glomérulaire (MBG) ; (2) les glomérulonéphrites à dépôts granuleux attribués à des complexes antigène-anticorps (complexes immuns) qui se forment dans la circulation et se déposent secondairement dans le glomérule. Le syndrome de Goodpasture, caractérisé par l'association d'une glomérulonéphrite rapidement progressive et d'hémorragies pulmonaires, représente le prototype des maladies à anticorps anti-MBG. La néphrite lupique, la glomérulonéphrite extramembraneuse (cause fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte) et la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (souvent responsable d'hématurie glomérulaire récidivante) sont des exemples de néphropathies à dépôts granuleux.

Au cours des dix dernières années, cette conception de la physiopathologie des glomérulonéphrites a été remise en question. D'une part, il s'est avéré que les dépôts granuleux situés en position sous-épithéliale sont habituellement liés à des complexes immuns qui se forment *in situ* dans les glomérules [2]. D'autre part, les anticorps dirigés contre des antigènes de la MBG sont parfois responsables de la formation de dépôts granuleux sous-endothéliaux [3]. Par ailleurs, les facteurs qui conditionnent la pathogénicité des anticorps, notamment leur capacité à fixer le complément et leur charge électrique, ont été précisés et l'intervention des lymphocytes T et des monocytes-macrophages dans les processus inflammatoires associés aux dépôts d'immunoglobulines a été démontrée [4]. Ces données nouvelles ont certes amélioré notre compréhension de la physiopathologie des glomérulonéphrites mais elles n'ont pas permis de réaliser des progrès thérapeutiques significatifs. Le développement de traitements spécifiques dépendra sans doute de l'identification des facteurs responsables de la production d'anticorps pathogènes. Or, en dehors des glomérulonéphrites à anticorps anti-MBG, la spécificité des anticorps impliqués dans les glomérulonéphrites humaines a rarement été définie de façon formelle [5]. Les échecs de la plupart des travaux visant à impliquer des antigènes exogènes conduisent à penser que les antigènes responsables des glomérulonéphrites sont souvent des auto-antigènes, appartenant à la structure du glomérule ou provenant de cellules extra-glomérulaires.

Les différents éléments de la structure glomérulaire sont susceptibles d'être reconnus par des autoanticorps. La MBG est la première cible antigénique à avoir été identifiée mais les maladies à anticorps anti-MBG ne représentent qu'une très faible proportion des néphropathies glomérulaires. Les glomérulonéphrites extra-membraneuses expérimentales, discutées dans l'article P. Ronco *et al.*, ont mis en évidence les effets pathogènes d'anticorps obtenus par l'immunisation vis-à-vis d'antigènes tubulaires ; ces modèles ont permis de formuler de nouvelles hypothèses sur la physiopathologie des glomérulonéphrites extra-membraneuses humaines. Des antigènes provenant de cellules extra-rénales peuvent aussi être à l'origine de ripostes autoimmunes conduisant à des lésions glomérulaires. Ainsi, l'ADN libéré par des cellules lysées peut se fixer sur la membrane basale glomérulaire et réagir secondairement avec des anticorps anti-ADN ; ces complexes ADN-anti-ADN interviennent sans doute dans certaines formes de néphrite lupique [6]. Les immunoglobulines peuvent elles-mêmes jouer le rôle d'antigènes lorsqu'elles se combinent avec des anticorps à activité facteur rhumatoïde ou avec des anticorps anti-idiotypiques. La pathogénicité de ces anti-anticorps a été établie dans plusieurs modèles expérimentaux [7]. Chez l'homme, ils interviendraient notamment dans les cryoglobulinémies, dans certaines glomérulonéphrites post-infectieuses, et dans les glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux d'IgA dont la physiopathologie est discutée dans l'article de P. Lesavre *et al.*

La démonstration de complexes immuns composés uniquement d'anticorps a conduit à considérer que certaines glomérulonéphrites ne sont pas liées à des réponses immunes spécifiques mais bien à des perturbations dans les mécanismes complexes qui contrôlent l'activité de l'ensemble des lymphocytes B producteurs d'immunoglobulines. En dehors de la voie classique d'activation des lymphocytes B, qui induit la production d'anticorps dirigés spécifiquement

contre un antigène, il existe différentes voies d'activation polyclonale qui aboutissent à la sécrétion d'anticorps polyspécifiques. Ces activations polyclonales peuvent être déclenchées par des agents infectieux (lipopolysaccharides bactériens, virus d'Epstein-Barr, virus HIV, protozoaires,...) ou encore par des lymphocytes T reconnaissant des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (antigènes Ia).

Expérimentalement, les situations d'activation polyclonale induites par des lymphocytes T s'accompagnent souvent de lésions glomérulaires [8]. Plusieurs facteurs modulent sans doute l'immunopathologie induite par l'activation polyclonale des lymphocytes B. Ainsi, le terrain génétique exerce une influence prépondérante dans la néphrite induite par le bichlorure de mercure chez le rat (voir l'article de H. Tournade *et al.*) et dans l'activation polyclonale spontanée des souris qui développent un syndrome lupique (souches NZB/NZW, MRL/l et BXSB). L'activation polyclonale des lymphocytes B pourrait jouer un rôle important dans la pathogénie des glomérulonéphrites humaines, notamment lorsque celles-ci surviennent dans un contexte d'hypergammaglobulinémie et d'autoimmunité comme dans le cas du lupus érythémateux disséminé et de certaines maladies infectieuses. Des mécanismes analogues pourraient aussi intervenir dans certaines néphropathies médicamenteuses, comme le suggèrent H. Tournade *et al.* dans leur article.

Les progrès de l'immunologie fondamentale et de la biologie moléculaire devraient permettre le développement de nouvelles modalités thérapeutiques dans les glomérulonéphrites auto-immunes. Lorsque la néphropathie est secondaire à une immunisation contre un antigène connu, une immunosuppression spécifique pourrait être obtenue par l'administration de l'antigène sous une forme susceptible d'induire une tolérance immunologique ou par des anticorps dirigés contre les idiotypes des auto-anticorps. Parmi les glomérulonéphrites associées à l'activation poly-

clonale des lymphocytes B, la néphrite lupique est certainement la plus fréquente. Dans les modèles murins de lupus érythémateux disséminé, des travaux récents indiquent qu'il est possible de moduler l'activité des lymphocytes impliqués dans les phénomènes d'autoimmunité à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules exprimées à la surface de ces cellules, qu'il s'agisse d'antigènes d'histocompatibilité, de récepteurs pour des cytokines, ou de marqueurs de sous-populations lymphocytaires [9]. Par ailleurs, la neutralisation de certaines cytokines, comme l'interféron-gamma, et l'administration d'autres, comme le facteur de nécrose tumorale, pourraient avoir des effets bénéfiques [10]. Les anticorps monoclonaux et les cytokines préparées par génie génétique, substances déjà utilisées en transplantation d'organes et en cancérologie, pourraient donc se révéler utiles dans le traitement de certaines glomérulonéphrites humaines ■

TIRÉS A PART

M. Goldman.