



médecine/sciences 85; 1 : 176-77

**Jean-François
Bach**

Professeur d'immunologie clinique.

Directeur de l'unité Inserm U25 de recherches immunopathologiques et néphrologiques, hôpital Necker.

AUTOIMMUNITÉ : UNE RÉVOLUTION CONCEPTUELLE

Etrange destinée que celle du concept d'autoimmunité. Après de nombreuses années de purgatoire où les lymphocytes autoréactifs étaient considérés comme « interdits » et où les autoanticorps semblaient plus représenter des phénomènes d'accompagnement que de véritables agents pathogènes, l'autoimmunité est désormais reconnue comme un des mécanismes majeurs en pathologie. La liste des maladies relevant de ce mécanisme s'allonge chaque année, incluant des affections aussi fréquentes et graves que la sclérose en plaques, le diabète insulino-dépendant ou certaines hépatites chroniques, demain peut-être l'iléite de Crohn ou la maladie de Chagas. Parallèlement, on apprend que la reconnaissance du soi est une des caractéristiques fondamentales du système immunitaire normal. Nous sommes tous porteurs de lymphocytes autoréactifs, capables de reconnaître avec une grande spécificité tous les autoantigènes de notre organisme. La production d'autoanticorps monoclonaux obtenue par la simple fusion de lymphocytes normaux avec des cellules de myélome en témoigne. Seule l'existence de puissants systèmes de régulation prévient l'expression pathologique de ces clones autoimmuns que nous abritons dans notre rate et dans nos ganglions.

L'autoimmunité se manifeste en premier lieu par la présence d'autoanticorps, détectables dans les tissus cibles par immunofluorescence ou dans le sang par des techniques sérologiques très variées. Le rôle pathogène de ces anticorps semblait bien établi dans la plupart des maladies autoimmunes reconnues. Si les anticorps anti-hématies provoquent effectivement les anémies hémolytiques autoimmunes et si les anticorps dirigés contre la substance intercellulaire cutanée sont probablement à l'origine du pemphigus, la responsabilité des autoanticorps dans la pathogénie de nombreuses autres maladies autoimmunes est, de façon inattendue, devenue problématique. L'activité clinique du lupus ou de la myasthénie est assez mal corrélée avec le titre des autoanticorps spécifiques de la maladie (respectivement anti-ADN et antirécepteurs de l'acétylcholine). Mais on pensait que les méthodes utilisées pour le dosage de ces autoanticorps surévaluaient des autoanticorps non pathogènes, dont la présence empêche de discerner les variations de la minorité des anticorps responsables des lésions. Plusieurs observations sont récemment venues confirmer les doutes croissants sur le rôle exclusif des autoanticorps. Un des meilleurs arguments en faveur du rôle pathogène des autoanticorps est fondé sur

RÉFÉRENCES

1. Assan R, Debray-Sachs M, Laborie C, *et al.* Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 1985; i: 67-71.
2. Boitard D, Chatenoud LM, Debray-Sachs M. In vitro inhibition of pancreatic B cell function by lymphocytes from diabetics with associated autoimmune diseases: a T cell phenomenon. *J Immunol* 1982; 2529-31.
3. Lafer EM, Rauch J, Andrzejewski, *et al.* Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; 153:897-909.
4. Jacob L, Tron F, Bach JF, Louvard D. A monoclonal anti-DNA antibody also binds to cell-surface proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:3843-5.
5. Sege K, Peterson PA. Use of anti-idiotypic antibodies as cell-surface receptor probes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 2443-7.
6. Bach MA, Bach JF. The use of monoclonal anti-T cell antibody to study T cell imbalances in human diseases. *Clin Exp Immunol* 1981; 45:449-56.
7. Steinberg AD. Progrès récents sur les mécanismes et la génétique du lupus érythémateux disséminé. In: Crosnier J, Funck-Brentano JL, Bach JF, Grünfeld JP, eds. *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1984 : 251-73.
8. Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, Russell RCG, Doniach D, Bottazzo GF. Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 1984; ii: 1111-5.
9. Jungers P, Nahoul K, Pélissier C, Dougados M, Tron F, Bach JF. Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 454-7.

ADRESSE

J.-F. Bach : hôpital Necker.
161, rue de Sèvres, 75730 Paris
Cedex 15.

la transmission de la maladie observée après transfert du sérum des patients à un animal ou à un nouveau-né (qui reçoit le plasma mais non les cellules de sa mère auto-immune). La myasthénie et la maladie de Basedow peuvent ainsi être transférées. Cependant, seule une minorité des nouveaux-nés (un tiers dans une série d'enfants de myasthéniques récemment étudiés dans notre laboratoire) présente une myasthénie clinique alors que tous ont reçu les anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine de leur mère et que le récepteur est pleinement antigénique à la naissance. Le fait que la cyclosporine améliore clairement l'état clinique de malades atteints de lupus, de diabète [1] ou de myasthénie sans modifier le titre des autoanticorps pose aussi le problème de l'intervention d'autres mécanismes, notamment cellulaires. L'immunité cellulaire, préférentiellement touchée par la cyclosporine, pourrait participer à l'action inflammatoire des anticorps ou des complexes immuns et surtout, les cellules T pourraient être à l'origine des lésions par lymphocytotoxicité ou libération de lymphokines, qui attireraient et/ou activeraient des macrophages au site de la maladie.

L'intervention des cellules T effectrices est documentée dans de nombreux modèles expérimentaux tels que l'encéphalomyélite allergique expérimentale et même la myasthénie expérimentale où pourtant l'intervention des autoanticorps est prouvée dans la phase tardive de la maladie. La mise en évidence dans le diabète de cellules T inhibant la sécrétion d'insuline par des cellules d'îlots de Langerhans murins [2] est venue apporter un support direct à ces hypothèses. La présence de ces lymphocytes T anti-îlots chez la quasi totalité des diabétiques au début de leur maladie, alors qu'on ne retrouve des autoanticorps que dans environ 60% des cas et la disparition sélective de ces cellules T, sans diminution franche du taux des autoanticorps, sous cyclosporine vont dans

le même sens. Les cellules T pourraient jouer le rôle primordial dans de nombreuses autres maladies auto-immunes, ce qui est à la fois essentiel au plan diagnostique (l'usage exclusif des recherches d'autoanticorps méritera d'être reconsidéré) et surtout thérapeutique (conduisant à l'utilisation de traitements à tropisme sélectif pour les cellules T).

La spécificité des autoanticorps doit également être remise en question. Les réactions croisées des anticorps anti-ADN avec certains phospholipides [3] et avec une protéine membranaire [4] pose la question de l'immunogène initial : ADN, phospholipide ou protéine. L'observation de réactions croisées entre streptocoques et facteur rhumatoïde soulève la même question. Même les autoanticorps antirécepteurs pourraient avoir une spécificité dirigée contre des autoanticorps anti-hormone : ainsi les anticorps anti-insuline donnent-ils lieu à la production d'anticorps qui se lient au récepteur de l'insuline [5].

En amont, les facteurs étiologiques des maladies auto-immunes se précisent et se compliquent. Ces maladies sont multifactorielles : c'est de l'intersection de plusieurs facteurs de risque que naît la maladie. L'existence d'un terrain immunitaire particulier, hyperréactif, fait peu de doute. L'association fréquente de plusieurs maladies auto-immunes (souvent liées à l'haplotype HLA A1 B8 DR3) ou de plusieurs autoanticorps dirigés contre des organes différents en témoigne. Un déséquilibre des sous-populations lymphocytaires T pourrait y contribuer, encore qu'un déficit des cellules T suppressives ne soit clairement retrouvé que chez un pourcentage limité de patients, tant par la numération utilisant les anticorps monoclonaux que par les études fonctionnelles [6]. Le rôle de gènes de réponse immunitaire favorisant la réponse vis-à-vis d'un autoantigène particulier est fortement suggéré. L'existence de tels gènes de prédisposition (d'ailleurs non liés au complexe majeur d'his-

tocompatibilité) a été démontrée chez les souris lupiques [7]. Néanmoins, leur intervention explique mal la présence simultanée, habituelle chez un même malade, de plusieurs autoanticorps dirigés contre le même organe dont on comprend mal qu'ils soient sous le contrôle des mêmes gènes de réponse immunitaire. Peut-être les organes cibles présentent-ils certaines anomalies les rendant immunogéniques, par exemple une infection par un virus provoquant la synthèse locale d'interféron. Celle-ci augmenterait l'expression des antigènes d'histocompatibilité DR dont on sait que la présence est nécessaire à la stimulation des cellules T [8].

D'autres facteurs peuvent intervenir, qu'ils soient endogènes comme les hormones sexuelles, dont la synthèse ou le métabolisme semblent anormaux chez certains malades atteints de lupus [9] ou exogènes (virus, toxique). Les efforts consacrés à la mise en évidence du rôle de ces facteurs de l'environnement se sont révélés décevants, si l'on fait abstraction des lupus ou des anémies hémolytiques induits par des médicaments. Même la situation privilégiée de discordance de la maladie entre deux jumeaux vrais ne semble plus nécessairement devoir être interprétée comme secondaire à l'intervention de l'environnement puisque les gènes des récepteurs des lymphocytes B et T sont remaniés pendant l'embryogenèse.

Tous ces progrès conceptuels auront des retombées thérapeutiques majeures. Les résultats déjà obtenus avec les hormones thymiques, la cyclosporine et les immunoglobulines intraveineuses sont prometteurs. Demain seront explorés chez l'homme les anticorps anti-DR ou l'immunisation anti-idiotypique, qui ont fait leur preuve chez l'animal. L'espoir apparaît d'arrêter une maladie auto-immune ou d'en freiner le cours suffisamment longtemps pour atteindre la fin de la période d'activité sans que l'irréparable ait été créé. La maîtrise des maladies auto-immunes est à notre portée ■