

La reconnaissance immunologique du soi : quelles frontières entre autoréactivité physiologique et pathologie auto-immune ?

Luc Mouthon
Sébastien
Lacroix-Desmazes
Loïc Guillevin
Sriniv. Kaveri
Antonio Coutinho
Michel D. Kazatchkine

Il existe chez l'individu sain des cellules T et des cellules B autoréactives, dont l'activation et l'expansion sont étroitement contrôlées. L'expansion anormale de clones autoréactifs au cours d'une maladie auto-immune pourrait être la conséquence : (1) soit d'une stimulation du système immunitaire par un autoantigène qui se comporterait comme un immunogène ; (2) soit d'une dérégulation des processus moléculaires et cellulaires qui contrôlent normalement les cellules B et les cellules T autoréactives. Bien que la plupart des maladies auto-immunes soient traitées par des stratégies immunosuppressives non spécifiques, les concepts présentés soulignent la nécessité d'une utilisation plus large d'autres approches thérapeutiques : immunoglobulines intraveineuses (IgIV), cytokines et antagonistes, anticorps monoclonaux dirigés contre certaines molécules de surface des lymphocytes, induction de tolérance orale à l'auto-antigène.

ADRESSES

L. Mouthon : *chef de clinique assistant*. Service de médecine interne, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93000 Bobigny, France et *post-doctorant*: Inserm U. 430, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 Paris, France. S. Lacroix-Desmazes : *post-doctorant*. Inserm U. 430, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 Paris, France. L. Guillevin : *professeur agrégé*. Service de médecine interne, Hôpital Avicenne, 125, route de Stalingrad, 93000 Bobigny, France. S.V. Kaveri : *chargé de recherche à l'Inserm*. Inserm U. 430, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 Paris, France. A. Coutinho : *professeur*. Institut Gulbenkian, Lisbonne, Portugal. M.D. Kazatchkine : *professeur*. Inserm U. 430 et Service d'immunologie, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 Paris, France.

Les dernières années ont vu des changements conceptuels importants dans le domaine de l'auto-immunité, et dans notre compréhension des mécanismes qui concourent à la tolérance au soi. La reconnaissance du soi est maintenant acceptée comme une fonction du système immunitaire normal. Ainsi existe-t-il, chez l'individu sain, des lymphocytes T et des lymphocytes B autoréactifs dont l'activation et l'expansion sont étroitement contrôlées [1]. Ces concepts impli-

quent une redéfinition des frontières qui séparent l'autoréactivité physiologique et la pathologie auto-immune et permettent d'envisager de nouvelles approches du traitement des maladies auto-immunes.

L'autoréactivité chez l'individu sain

Ehrlich, lorsqu'il a proposé le concept de l'*horror autotoxicus* considérait que, la finalité première de la

réponse immunitaire étant d'éliminer les agents pathogènes, une réaction immunitaire dirigée contre un tissu ou des molécules autologues serait « dystéléologique ». Ainsi, postula-t-il que les auto-anticorps, s'ils existent chez l'individu sain, ne sauraient se comporter comme des « autocyto-toxines » et qu'il doit exister, à l'état physiologique, des mécanismes de contrôle capables de prévenir l'apparition de manifestations auto-immunes [2]. A la fin des années 1950, Burnet, en établissant une base clonale à la différenciation des lymphocytes, proposa que les clones autoréactifs soient éliminés au cours de l'ontogenèse. Les maladies auto-immunes ont dès lors été considérées comme liées à un défaut des processus de sélection des répertoires immunitaires. Dès 1965 cependant, Boyden a mis en évidence la présence de clones lymphocytaires T et B dirigés contre des antigènes du soi chez l'animal normal. Les lymphocytes autoréactifs et les auto-anticorps présents chez l'individu sain ont ensuite été reconnus comme constituant une part importante des répertoires immunitaires exprimés chez le sujet sain [1, 3].

Auto-anticorps et cellules B autoréactives chez l'individu sain

Il est maintenant établi que des cellules B autoréactives et des anticorps dirigés contre des antigènes du soi sont présents chez les individus sains [1, 3]. Ces auto-anticorps « naturels » sont en configuration germinale et constituent, chez la souris comme chez l'homme, une part importante des immunoglobulines circulantes [3, 4]. Les auto-anticorps naturels sont d'isotype IgM, IgG ou IgA, reconnaissent des molécules ou des complexes moléculaires intracellulaires, membranaires ou extracellulaires, sont en général polyréactifs (ils peuvent reconnaître plusieurs antigènes de structures différentes) et se lient aux auto-antigènes avec une avidité et une affinité variables. Les auto-anticorps naturels participent à l'élimination des globules rouges sénescents et à l'opsonisation d'agents pathogènes dans les processus naturels de défense anti-infectieuse.

Les auto-anticorps naturels représentent une part prédominante si ce n'est exclusive du répertoire des immunoglobulines du nouveau-né. Les souris axéniques, élevées en l'absence de contact avec les antigènes extérieurs, expriment des quantités normales d'IgM qui reconnaissent, de façon prédominante, des auto-antigènes [5]. Ainsi, le répertoire des auto-anticorps de l'animal adulte apparaît-il indépendant des stimulations antigéniques extérieures.

Si les auto-anticorps naturels reconnaissent un large spectre de molécules du soi, on sait maintenant que leur répertoire est néanmoins limité à un nombre restreint d'auto-antigènes « dominants » [6]. De plus, le répertoire des IgM des nouveau-nés dirigé contre des auto-antigènes est limité et apparaît très conservé entre les individus (*figure 1*). Les répertoires autoréactifs des lymphocytes B des nouveau-nés sont donc sélectionnés indépendamment de toute stimulation antigénique « extérieure » [6]. Le répertoire autoréactif des IgM et des IgG sériques de l'adulte sain apparaît, de la même façon, très conservé entre les individus [6, 7]. Ce caractère conservé des répertoires des auto-anticorps chez les individus sains, plaide fortement en faveur de l'hypothèse d'une sélection positive des cellules B autoréactives. Les mécanismes qui président à cette sélection sont cependant mal connus.

L'autoréactivité « naturelle » des immunoglobulines du sujet sain est étroitement réglée dans le sérum par des interactions complémentaires entre régions variables au sein d'un réseau fortement « connecté » [8]. Ainsi, les interactions entre les régions variables complémentaires d'IgM et d'IgG expliquent en grande partie que l'activité auto-anticorps des IgG naturelles soit inhibée dans le sérum [9, 10]. Le contrôle de l'autoréactivité des IgG varie selon l'antigène et les individus; cela est à l'origine des différences inter-individuelles marquées dans la réactivité des IgG sériques vis-à-vis des antigènes du soi lorsqu'elle est étudiée en sérum total [7]. Ainsi, le répertoire des auto-anticorps IgG dans le sérum représente-t-il une véritable « empreinte digitale » (*antibody finger-*

printing) du système immunitaire de chaque individu [11]. Des interactions entre les régions variables d'IgG contribuent également au contrôle de l'expression des IgG autoréactives dans le sérum des individus sains, comme cela peut être mis en évidence au sein d'une fraction connectée d'IgG humaines polyvalentes normales ou dans le sérum de malades en rémission de maladie auto-immune, chez lesquels des anticorps anti-idiotypiques « protecteurs » masquent les régions variables des auto-anticorps pathogènes.

Cellules T autoréactives chez l'individu sain

La présence des lymphocytes T dans la circulation périphérique est le résultat de processus de maturation et de sélection positive et négative dans le thymus. On peut néanmoins mettre en évidence des lymphocytes T autoréactifs dans le sang circulant, en l'absence de pathologie [12]. Pour expliquer la présence de cellules T autoréactives dans le sang circulant de l'individu sain, il a été proposé que: (1) certains auto-antigènes ne seraient pas représentés dans le thymus ou seraient seulement tardivement exprimés au cours de l'ontogenèse; (2) la stimulation de cellules T par des superantigènes viendrait modifier leur répertoire après la naissance; (3) il pourrait exister des voies de différenciation extra-thymique des cellules T [13]. Les données expérimentales récentes indiquent cependant que la présence de cellules T autoréactives à la périphérie résulte de processus normaux de sélection. La fonction de ces cellules T autoréactives chez l'individu sain n'est pas encore comprise. Chez la souris, elles reconnaissent un nombre limité d'auto-antigènes dominants et conservés [14]. A l'instar des auto-anticorps et des cellules B autoréactives, les clones T autoréactifs naturels contribuent de façon essentielle au maintien de la tolérance au soi. La tolérance aux antigènes du soi peut ainsi être considérée comme un phénomène actif, qui repose sur la reconnaissance des antigènes du soi, plutôt que sur l'incapacité de reconnaître les auto-antigènes [12]. Dès lors, il est nécessaire que des phénomènes régulateurs préviennent l'acti-

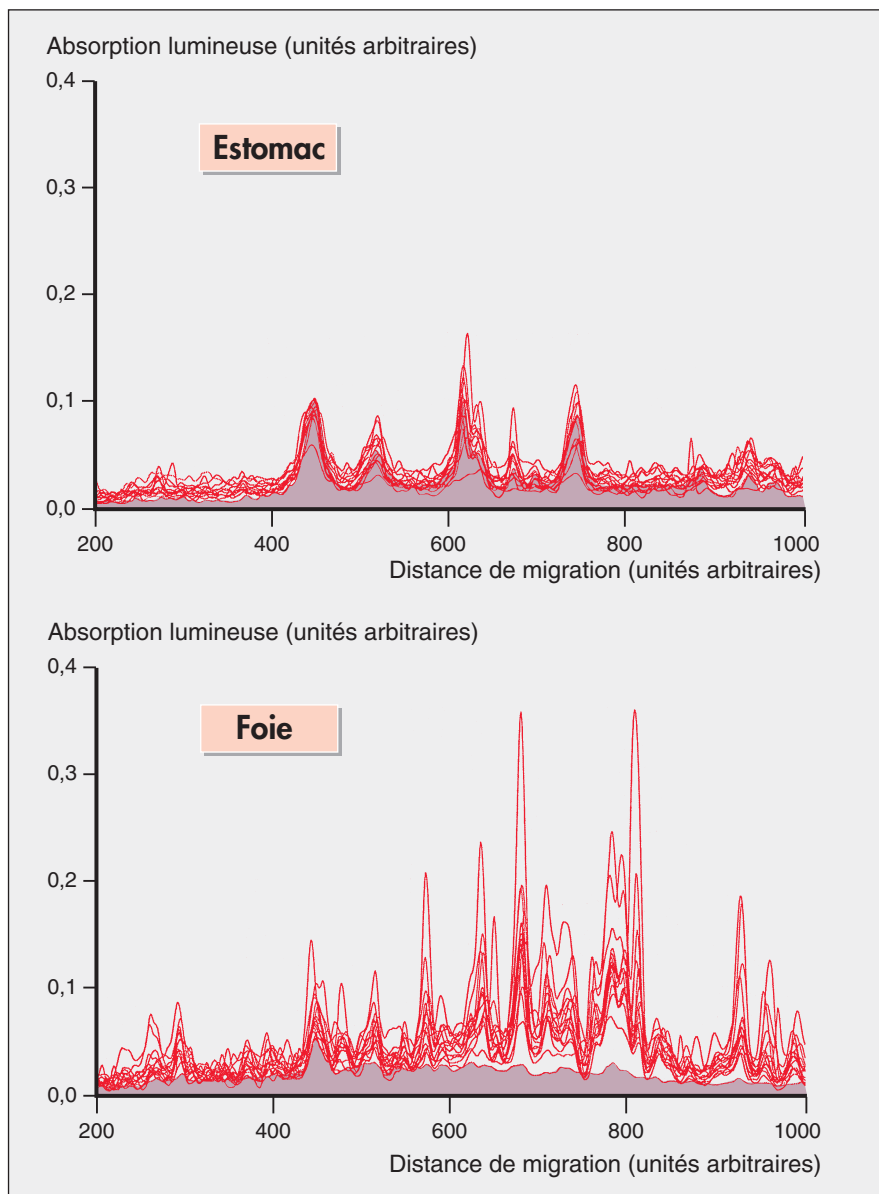


Figure 1. **Réactivité des IgM du sang de cordon de nouveau-nés sains avec des antigènes d'estomac et de foie humains normaux mesurée à l'aide d'une technique d'immunoblot quantitatif.** Les sérums ont été dilués à une concentration de 20 mg/ml d'IgM. Chaque trait plein représente le profil réactif des IgM d'un individu. L'aire en bistre sous la courbe représente la réactivité observée avec le PBS testé seul, en l'absence de sérum. Les distances de migration (en abscisses) et intensité d'absorption lumineuse (ordonnée) sont mesurées en unités arbitraires. Les IgM ne reconnaissent que quelques bandes protéiques parmi l'ensemble des protéines extraites d'un tissu normal.

vation et l'expansion des clones autoréactifs [15, 16]. La défaillance des mécanismes de contrôle autoriserait l'expansion de clones autoréactifs et serait à l'origine de manifestations auto-immunes pathologiques.

Le concept d'homunculus immunologique

L'homunculus est un terme utilisé par les neurologues pour caractériser les aires motrices et sensibles du cor-

tex cérébral. L'homunculus est représenté par un petit homme déformé dont la taille des différentes parties du corps est proportionnelle à l'importance de leurs fonctions. En 1992, Irun Cohen a proposé que les cellules T autoréactives de l'individu sain reconnaissent un nombre restreint d'auto-antigènes immunodominants conservés entre les individus [14]. La sélection thymique des clones T autoréactifs s'effectuerait dès lors vis-à-vis d'un nombre restreint de peptides. Ce « soi peptidique », constituerait une image déformée du « soi immunologique », ou « homunculus immunologique » [14]. Le concept de l'homunculus immunologique, initialement élaboré dans le cas des cellules T, peut s'étendre aux cellules B autoréactives. Les cellules autoréactives sélectionnées pour reconnaître les antigènes de l'homunculus immunologique, joueraient un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire et la tolérance aux auto-antigènes de l'homunculus immunologique constituerait un « attracteur-protecteur », empêchant des auto-antigènes « mineurs » d'être la cible de réactions auto-immunes [14]. Cette hypothèse pourrait expliquer le fait qu'il n'existe qu'un nombre limité de maladies auto-immunes alors qu'il existe un très grand nombre d'auto-antigènes-cibles potentiels dans l'organisme. Dans les conceptions nouvelles de l'auto-immunité, les cellules autoréactives reconnaissant les antigènes de l'homunculus seraient contrôlées par des cellules régulatrices complémentaires de leurs idiotypes. L'altération de ce « soi immunologique » ou de son contrôle conduirait à l'émergence d'auto-anticorps ou de cellules T autoréactives pathogènes [1].

L'auto-immunité en pathologie

Il n'est pas de définition des maladies auto-immunes qui recueille l'unanimité. Les maladies auto-immunes sont associées à l'apparition ou à l'expansion anormale de clones B ou T autoréactifs. Elles peuvent concerner un seul organe cible, comme c'est le cas dans la thyroïdite de Hashimoto ou le diabète de type I ou concerner plusieurs organes, comme

c'est le cas dans le lupus érythémateux systémique. La nature auto-immune d'une maladie ne saurait, en principe, être établie que par le transfert passif de la maladie à un individu sain par des cellules T ou des auto-anticorps, comme cela a été le cas chez l'homme dans les observations historiques de transfert d'une thrombopénie auto-immune par le plasma d'un malade ou à l'occasion d'une greffe de moelle. L'analogie d'une situation pathologique humaine avec des modèles animaux est parfois utilisée pour considérer une maladie comme étant auto-immune : c'est le cas, par exemple, de la sclérose en plaque et du modèle de l'encéphalomyélite allergique expérimentale murine. Parfois, c'est l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur qui vient renforcer l'hypothèse du caractère autoimmun d'une maladie, comme dans le cas du diabète juvénile traité par la ciclosporine [17]. Witebsky et Rose ont proposé des critères de définition des maladies auto-immunes [18] (Tableau I).

Mécanismes à l'origine des maladies auto-immunes

Au moins deux mécanismes de rupture de la tolérance au soi peuvent être à l'origine du développement d'une maladie auto-immune : (1) la stimulation du système immunitaire par un auto-antigène qui se comporterait comme un immunogène ; (2) une dérégulation des processus moléculaires et cellulaires qui contrôlent les cellules B et les cellules T autoréactives. Cette dernière éventualité implique que les clones autoréactifs naturels sont potentiellement pathogènes [1]. De plus, des facteurs génétiques et liés à l'environnement

contribuent au déclenchement des maladies auto-immunes.

La maladie auto-immune est-elle la conséquence d'une réponse immunitaire à un auto-antigène ?

Une réponse immunitaire à un auto-antigène pourrait survenir si l'auto-antigène se trouve modifié ou présenté au système immunitaire selon des modalités différentes de celles qui conduisent à la tolérance.

Le rôle d'une modification de la structure ou de la conformation de l'auto-antigène à l'origine de phénomènes auto-immuns est bien documenté dans les anémies hémolytiques auto-immunes secondaires à la prise d' α -métyldopa ou de β -lactamines. Ces médicaments modifient des molécules de surface du globule rouge et sont à l'origine d'une hémolyse extravasculaire caractérisée par la présence d'anticorps dirigés contre les protéines de surface érythrocytaires modifiées. Chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, la portion Fc des IgG est dépourvue de galactose. Cette anomalie pourrait expliquer la fréquence élevée avec laquelle une activité anticorps du facteur rhumatoïde est détectée au cours de cette maladie [19].

Des circonstances pathologiques et des modèles expérimentaux laissent penser qu'un auto-antigène « normal » (non modifié dans sa structure ou sa conformation) peut déclencher une réponse immunitaire pathologique. C'est le cas des antigènes dits « exclus », tels que les antigènes protéiques du cristallin qui sont absents du thymus. Une uvéite phaco-antigénique peut survenir à la suite du contact entre les auto-anti-

gènes du cristallin et des cellules immunocompétentes, comme c'est le cas au cours des uvéites post-traumatiques survenant sur l'œil sain controlatéral après une chirurgie du cristallin.

L'exemple le plus souvent cité d'une réponse immunitaire dirigée contre un auto-antigène « normal » est celui des affections auto-immunes au cours desquelles il existe des homologies de structure entre un antigène du soi et un antigène extérieur. Les anticorps produits contre l'antigène « extérieur » reconnaîtront alors certains déterminants antigéniques du soi. Ce phénomène a été appelé « mimétisme moléculaire ». Au cours du rhumatisme articulaire aigu survenant à la suite d'une infection streptococcique, peut apparaître une polyarthrite secondaire à une réponse immunitaire dirigée contre des composants de la synoviale articulaire qui présentent des homologies de structure avec des antigènes streptococciques [20]. Certains antigènes présents à la surface de cellules tumorales bronchiques partagent des homologies avec des molécules du système nerveux central à l'origine de manifestations neurologiques [21]. Dans le modèle de kératite auto-immune induite par HSV-1, les cellules T qui ont pour cible une protéine de surface de HSV-1 reconnaissent également un antigène cornéen [22].

La maladie auto-immune est-elle la conséquence d'une dérégulation des mécanismes qui président normalement au contrôle de l'autoréactivité naturelle ?

Dans cette hypothèse, l'expansion anormale de clones lymphocytaires autoréactifs ne serait pas liée à la stimulation du système immunitaire par l'auto-antigène mais à un défaut ou un déséquilibre des mécanismes cellulaires ou humoraux qui contrôlent les lymphocytes et les anticorps autoréactifs chez le sujet sain. Ce concept ouvre la perspective de nouvelles approches thérapeutiques des maladies auto-immunes ayant pour objectif de transférer ou de stimuler des cellules et des anticorps régulateurs. Trois exemples de dérégula-

Tableau I

CRITÈRES DE WITEBSKY ET ROSE DÉFINISSANT UNE MALADIE HUMAINE COMME ÉTANT DE MÉCANISME AUTO-IMMUN

- Mise en évidence d'auto-anticorps ou de cellules autoréactives
- L'auto-antigène cible est connu
- L'injection de l'auto-antigène à l'animal peut induire l'apparition d'auto-anticorps ou de cellules autoréactives comme cela est observé chez le malade
- L'injection de l'auto-antigène à l'animal induit une maladie proche de celle observée chez l'homme

tion des mécanismes de contrôle de l'autoréactivité sont brièvement présentés ci-dessous: les maladies associées à un déséquilibre des cellules T CD4 Th1 et Th2; les situations associées à un déséquilibre du réseau idiotypique des cellules T; les maladies associées à un déficit du contrôle humoral de l'autoréactivité.

Anomalie du contrôle des cellules T CD4 et déséquilibre Th1-Th2

L'activation des cellules T spécifiques de l'antigène peut aboutir, selon le contexte de sa présentation et la nature des molécules de co-stimulation impliquées, à l'activation de cellules T CD4 produisant des cytokines de type Th1 (pro-inflammatoires) ou de cellules CD4 produisant des cytokines de type Th2.

L'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) (*m/s 1995, n° 7, p. 1051*) et le diabète de la souris NOD sont deux exemples de maladies auto-immunes expérimentales dont l'évolution peut-être prévenue en modifiant le phénotype cytokinique des cellules T CD4 spécifiques de l'antigène, ouvrant des perspectives de traitement par des cytokines recombinantes ou d'autres modalités thérapeutiques qui viendraient modifier le profil global des cytokines. L'EAE est un modèle animal de la sclérose en plaque qui est induit par immunisation avec la protéine basique de la myéline (PBM). Des cellules T CD4⁺ Th1 spécifiques de la PBM produisant l'IL-2 et l'interféron γ sont essentielles au déclenchement de la maladie et leur transfert à des animaux sains suffit à induire la maladie. Le transfert adoptif de cellules T CD4⁺ spécifiques de la PBM de type Th2 (produisant l'IL-4 et IL-10) n'induit pas l'EAE. Des lymphocytes de phénotype Th2 capables *in vitro* d'inhiber l'activation de clones Th1 anti-PBM ont été mis en évidence à la phase de régression spontanée de la maladie expérimentale. Ainsi, des lymphocytes T spécifiques de la PBM exercent-ils un rôle protecteur et préviennent-ils la survenue de l'EAE.

Dans le modèle du diabète insulino-dépendant de la souris NOD,

une protéine de choc thermique (*heat shock protein, hsp*), hsp60, est reconnue par des clones T pathogènes spécifiques d'une région peptidique particulière au sein de cette molécule. L'injection de ce peptide à la souris NOD prévient le développement du diabète [23]. Cet effet dépend de l'induction d'une déviation du phénotype des cellules T anti-hsp d'un phénotype Th1 vers un phénotype Th2. La modification du profil des cytokines synthétisées s'accompagne de la production d'anticorps d'isotypes IgG1 et IgG2 dirigés contre le peptide de hsp60.

Les lymphocytes Th2 ne sont pas forcément « protecteurs » et d'autres formes de déviation immune protectrice ont été mises en évidence: des lymphocytes Th3, producteurs de TGF β dans le diabète insulino-dépendant auto-immun [24]; des lymphocytes Tr1, producteurs d'IL-10 mais pas d'IL-4, dans les maladies inflammatoires de l'intestin [25].

Lafaille *et al.* [26] soulignent, dans tous les cas, que les mécanismes qui contrôlent l'autoréactivité, sont supra-clonaux; autrement dit, qu'un clone régulateur peut être suppresseur de plusieurs clones autoréactifs. L'expérience portait sur des souris transgéniques exprimant un récepteur T spécifique d'un peptide de la PBM. Malgré la présence de millions de cellules T reconnaissant la PBM, ces souris restaient indemnes de toute manifestation auto-immune. Lorsque ces souris sont croisées avec des souris *Rag1*^{-/-}, qui ne peuvent exprimer des récepteurs T ou B, toutes les souris F1 développent une maladie auto-immune létale en quelques mois. Les F1 provenant du croisement avec des souris *Rag1*⁺ sont saines. La différence provient de ce que les souris saines expriment, en plus des cellules T transgéniques autoréactives, des lymphocytes T d'autre spécificité, ainsi qu'un compartiment normal de cellules B, qui protègent l'animal contre la maladie induite par les cellules T autoréactives. Les maladies auto-immunes ne seraient donc pas directement dépendantes, pour leur survenue, du nombre ou de la compétence fonctionnelle des cellules autoréactives [1].

Vaccination idiotypique par des cellules T dans des modèles expérimentaux de maladies auto-immunes

L'activation des cellules T spécifiques d'un auto-antigène est sous le contrôle de cellules T suppressives anti-idiotypiques. Dans le cas de l'EAE, des cellules T spécifiques de la PBM transfèrent la maladie si elles sont activées mais induisent une résistance à la maladie si elles sont irradiées ou atténuées [27]. Les cellules T irradiées induisent chez le receveur des cellules T régulatrices anti-idiotypiques. Par analogie à ce qui existe dans le domaine des maladies infectieuses, l'induction de cellules régulatrices protectrices a été appelée « vaccination idiotypique » [28]. La vaccination idiotypique a été étendue à différents modèles animaux de maladies auto-immunes: l'arthrite induite par l'adjuvant complet de Freund, la thyroïdite auto-immune expérimentale, l'arthrite induite par le collagène de type II [29].

Déficit en facteurs humoraux de contrôle de l'autoréactivité

Un certain nombre d'auto-anticorps circulants ou élués d'organes cibles dans des maladies auto-immunes expérimentales ou humaines, portent des mutations dans leurs régions variables et sont d'une affinité élevée pour l'antigène. Cependant, d'autres auto-anticorps, étroitement associés à des maladies auto-immunes, tels que l'anticorps anti-ADN 16/6 chez les malades atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), ont toutes les caractéristiques des anticorps naturels anti-ADN que l'on trouve chez le sujet sain. De fait, ni l'analyse de la spécificité épitopique fine des auto-anticorps, ni celle de leur isotype, de leur polyréactivité, des idiotypes qu'ils expriment, de l'utilisation de familles de gènes *VH*, ou du degré de mutations somatiques dans leurs régions variables, ne permettent d'affirmer ou d'infirmer le caractère pathogène d'un auto-anticorps. Ainsi des anticorps ayant toutes les caractéristiques d'un auto-anticorps naturel peuvent devenir pathogènes

si l'expansion et l'activation des clones B qui les produisent n'est plus contrôlée ou si les anticorps autoréactifs ne sont plus réglés dans leur expression à la périphérie. Cette dernière notion est renforcée par le fait que la rémission spontanée ou thérapeutique de certaines maladies auto-immunes est associée à l'acquisition d'anticorps anti-idiotypiques dirigés contre les auto-anticorps pathogènes détectés à la phase aiguë de la maladie dans le sérum du même patient, comme c'est le cas chez les patients atteints de vascularite ANCA-positives [30]. Dans les conditions normales, la réactivité des IgG dans le plasma est en partie contrôlée par des IgM anti-idiotypiques. Une défaillance de ces interactions entre IgM et IgG pourrait être à l'origine d'une augmentation du titre d'auto-anticorps IgG dans le sérum. Il en va de même des interactions entre les IgG autoréactives et des IgG anti-idiotypiques. C'est par l'apport d'anticorps régulateurs neutralisants vis-à-vis des auto-anticorps pathologiques que les immunoglobulines intraveineuses peuvent être efficaces dans certaines maladies auto-immunes.

Facteurs prédisposants et facteurs déclenchants des maladies auto-immunes

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes. Certaines souches de souris développent spontanément une maladie auto-immune (diabète de la souris NOD ou des manifestations lupiques des souris NZB x NZW F1). Certaines souches de souris ou de rats sont prédisposées à développer une maladie auto-immune expérimentale induite par un auto-antigène, alors que d'autres sont résistantes à la maladie. Ainsi, dans le modèle de la maladie mercurielle du rat, proche des vascularites ANCA-positives de l'homme, certaines souches sont susceptibles de développer une glomérulopathie et une vascularite diffuse, tandis que d'autres ne développent pas la maladie. Les gènes impliqués dans la susceptibilité ou la résistance aux maladies auto-immunes peuvent parfois appartenir au CMH mais de

nombreux gènes situés hors du CMH ont également été identifiés. Les recherches dans ce domaine sont essentielles pour permettre d'identifier des sujets à haut risque chez lesquels on pourrait envisager des interventions thérapeutiques précoces à visée préventive.

Certains gènes de susceptibilité interviennent directement sur la prolifération ou la différenciation lymphocytaire. Ainsi, dans le cas des souris *lpr* ou *gld* (*m/s* 1995, n° 8, p. 1180) [31, 32], des mutations sur les gènes des molécules Fas et Fas-ligand impliqués dans l'apoptose provoquent une survie prolongée des lymphocytes T et une lymphoprolifération avec splénomégalie et polyadénopathies et diverses manifestations auto-immunes proches de celles du LED chez l'homme.

Des facteurs infectieux ou hormonaux contribuent au déclenchement de maladies auto-immunes. Une infection peut augmenter la production des molécules chaperones et de protéines de *stress* (*hsp*) et/ou être à l'origine d'une stimulation polyclonale de cellules B et de la production accrue d'auto-anticorps. Chez l'homme, au cours de l'infection par le virus d'Epstein Barr, on peut observer une anémie hémolytique auto-immune ou une thrombopénie auto-immune. Certaines maladies auto-immunes expérimentales peuvent être prévenues ou atténuées (comme dans le cas de la souris NOD et des rats arthritiques transgéniques HLA B27) lorsque les animaux sont élevés dans des conditions axéniques. L'intervention de facteurs hormonaux dans le déclenchement des maladies auto-immunes est bien connue. Certaines maladies auto-immunes surviennent presque exclusivement chez la femme, telles que la cirrhose biliaire primitive ou le LED [33], tandis que d'autres sont surtout observées chez l'homme, comme les spondylarthropathies. La prévalence accrue des maladies auto-immunes chez la femme en période d'activité génitale et leur exacerbation éventuelle au cours de la grossesse pourraient être en rapport avec un effet des œstrogènes et de la progestérone sur les cellules du système immunitaire. Ainsi, des maladies dépendantes des lymphocytes B telles que le LED, le syndrome des antiphospholi-

pides et le purpura thrombopénique immunologique s'aggravent au cours de la grossesse, tandis que d'autres maladies dépendantes de lymphocytes T autoréactifs, comme la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques, sont cliniquement moins actives pendant la grossesse.

Implications thérapeutiques

Le traitement des maladies auto-immunes fait le plus souvent appel à des stratégies d'immunosuppression non spécifiques, associant les corticoïdes et des agents immunosuppresseurs. Les résultats de ces traitements doivent être pondérés par les effets iatrogènes qu'ils entraînent. Ainsi l'utilisation des corticoïdes est-elle limitée par le risque infectieux et celle des immunosuppresseurs par la survenue d'infections opportunistes et de tumeurs, conduisant à réserver les stratégies immunosuppressives aux formes les plus évoluées et les plus graves des maladies auto-immunes et empêchant leur utilisation précoce dans la perspective de préserver l'organe cible. Une étude ouverte portant sur six malades traités par la ciclosporine, a mis récemment en évidence un retard à la survenue du diabète chez des enfants collatéraux de diabétiques de type I et à haut risque de développer un diabète [34]. Cependant, les effets secondaires des immunosuppresseurs et le caractère symptomatique et non spécifique de ces traitements doivent faire envisager d'autres modalités d'intervention thérapeutique dans un but curatif ou préventif.

Parmi les stratégies thérapeutiques ayant pour objet de supprimer ou de neutraliser des clones lymphocytaires autoréactifs, les avancées récentes ont principalement concerné l'induction de tolérance orale. Dans plusieurs modèles expérimentaux de maladies auto-immunes (EAE, arthrite à l'adjuvant complet de Freund, myasthénie aiguë, diabète de la souris NOD), l'administration par voie orale de l'auto-antigène peut prévenir l'apparition ou atténuer les manifestations de la maladie (*m/s* 1997, n° 1, p. 114). Chez l'homme, plusieurs essais ont été conduits dans la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, l'uvéite auto-immune et

le diabète de type I (pour revue, voir [35]). Les résultats obtenus dans des essais de phase I et II au cours de ces maladies sont décevants. Des essais thérapeutiques sont en cours avec l'insuline recombinante ou la GAD dans le cas du diabète de type I.

Les stratégies visant à utiliser des peptides compétiteurs du TCR, des anticorps anti-idiotypes ou des anticorps anti-clonotypiques restent du domaine de la recherche expérimentale [36, 37].

D'autres stratégies d'immunointervention dans les maladies auto-immunes ont pour objet de rétablir un équilibre normal entre les différents éléments du système immunitaire en agissant sur des molécules ou des cellules impliquées dans le maintien de la tolérance au soi chez le sujet sain. On peut classer dans cette catégorie des traitements aussi divers que les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), les cytokines et leurs antagonistes, des anticorps monoclonaux dirigés contre certaines molécules de surface des lymphocytes, et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les IgIV, qui sont constituées d'IgG humaines obtenues à partir de plus de 1000 donneurs sains, sont utilisées dans le traitement d'un nombre croissant de maladies auto-immunes

(Tableau II). Les effets immunomodulateurs des IgIV sont multiples et dépendent de l'interaction du fragment Fc des IgG avec les récepteurs Fc cellulaires et/ou de l'interaction des régions variables des anticorps perfusés avec des idiotypes complémentaires sur des auto-anticorps et avec différentes molécules de surface des lymphocytes [38].

Les traitements par des cytokines recombinantes, des antagonistes de cytokines ou la thérapie génique, afin de modifier le profil des cytokines produites ne sont pas encore au stade de l'application clinique dans le domaine de l'auto-immunité, à l'exception des anticorps anti-TNF qui sont utilisés chez l'homme dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [39].

Les anticorps monoclonaux, anti-CD4 ou anti-CD3, peuvent être efficaces dans plusieurs modèles expérimentaux de maladies auto-immunes. Leur utilisation en clinique fait l'objet d'essais de phase II. Elle est encore limitée par des effets secondaires.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques avec l'objectif de remplacer un système immunitaire incapable de contrôler l'auto-réactivité, entre maintenant dans la pratique clinique. Plusieurs facteurs concou-

rent à cela : l'efficacité de la greffe de moelle dans différents modèles expérimentaux ; la disparition de certaines manifestations auto-immunes après allogreffe de moelle chez l'homme ; et la réduction de la morbidité associée à la transplantation de cellules souches autologues. Le caractère autologue de la transplantation peut, bien entendu, représenter à terme un obstacle, si la cause même de la maladie auto-immune se trouve dans le système immunitaire du patient.

L'efficacité de ces traitements devient incertaine dès lors que des lésions tissulaires des organes cibles se sont constituées. Ainsi, les efforts de recherche doivent-ils s'orienter vers l'élaboration de nouvelles stratégies d'intervention et de nouveaux tests diagnostiques précoces. Dans le cas du diabète auto-immun, il a été montré que pour les sujets collatéraux de patients chez lesquels des anticorps anti-insuline, anti-GAD et anti-ICA512/IA2 sont détectés, la probabilité de développer un diabète de type I est proche de 100 % [40]. Dans le cas précis de ces patients des essais de tolérisation par voie orale par la GAD ou l'insuline recombinante ont débuté ■

Tableau II

INDICATIONS RECONNUES DES IgIV (RECOMMANDATIONS DU CEDIT DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE/HÔPITAUX DE PARIS)

Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps
 Déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps en particulier leucémie lymphoïde chronique et myélome, associées à des infections à répétition
 Infection de l'enfant par le VIH associée à des infections bactériennes à répétition
 Allogreffe de moelle osseuse
 Purpuras thrombopéniques immunologiques de l'enfant et de l'adulte
 Purpura thrombopénique immunologique associé à l'infection par le VIH
 Maladie de Kawasaki
 Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte
 Dermatomyosites cortico-résistantes
 Purpura post-transfusionnel
 Auto-anticorps antifacteur VIII
 Érythroblastopénie auto-immune
 Neutropénies auto-immunes
 Polyradiculonévrites démyélinisantes chroniques ou à rechutes
 Neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction persistant
 Rétinohoréïdopathie de type *birdshot*

RÉFÉRENCES

1. Coutinho A, Kazatchkine MD. Autoimmunity. Physiology and disease. New York: John Wiley and Sons Inc, 1994.
2. Silverstein AM. History of immunology. The dynamics of conceptual change in twentieth century immunology. *Cell Immunol* 1991; 132: 515-31.
3. Avrameas S. Natural autoantibodies: from « horror autotoxicus » to « gnothi seauton ». *Immunol Today* 1991; 12: 154-9.
4. Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Mouthon L, et al. Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals. *J Immunol Meth* 1998; 216: 117-37.
5. Pereira P, Forni L, Larsson EL, Cooper MD, Heusser C, Coutinho A. Autonomous activation of B and T cells in antigen-free mice. *Eur J Immunol* 1986; 16: 685-91.
6. Mouthon L, Nobrega A, Nicolas N, et al. Invariance and restriction towards a limited set of self-antigens characterize neonatal IgM antibody repertoires and prevail in autoreactive repertoires of healthy adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3839-43.

RÉFÉRENCES

7. Mouthon L, Haury M, Lacroix-Desmazes S, Barreau C, Coutinho A, Kazatchkine MD. Analysis of the normal human IgG antibody repertoire: evidence that IgG autoantibodies of healthy adults recognize a limited and conserved set of protein antigens in homologous tissues. *J Immunol* 1995; 154: 5769-78.
8. Lundkvist I, Coutinho A, Varela F, Holmberg D. Evidence for a functional idiotypic network among natural antibodies in normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 5074-8.
9. Adib M, Ragimbeau J, Avrameas S, Ternynck T. IgG autoantibody activity in normal mouse serum is controlled by IgM. *J Immunol* 1990; 145: 3807-13.
10. Hurez V, Kaveri SV, Kazatchkine MD. Expression and control of the natural autoreactive IgG repertoire in normal human serum. *Eur J Immunol* 1993; 23: 783-9.
11. Francoeur AM. Antibody fingerprinting: a novel method for identifying individual people and animals. *Biotechnology* 1988; 6: 822-5.
12. Wekerle H, Bradl M, Linington C, Kaab G, Kojima K. The shaping of the brain-specific T lymphocyte repertoire in the thymus. *Immunol Rev* 1996; 149: 321-43.
13. Rocha B, Guy-Grand D, Vassali P. Extrathymic T cell differentiation. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 235-42.
14. Cohen IR. The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunol Today* 1992; 13: 490-4.
15. Fowell D, Mason D. Evidence that the T cell repertoire of normal rats contains cells with the potential to cause diabetes. Characterization of the CD4+ T cell subset that inhibits this autoimmune potential. *J Exp Med* 1993; 177: 627-36.
16. Lombardi L, Sidhu S, Batchelor R, Lechler R. Anergic T cells as suppressor cells *in vitro*. *Science* 1994; 264: 1587-9.
17. Dupre J, Hramiak I, Mahon JL, Stiller CR. Induction and pathophysiology of remission of insulin-dependent diabetes mellitus during administration of ciclosporin. London Diabetes Study Group. *Horm Res* 1990; 33: 152-8.
18. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulate revisited). *Immunol Today* 1993; 14: 426-30.
19. Young A, Sumar N, Bodman K, et al. Agalactosyl IgG: an aid to differential diagnosis in early synovitis. *Arthr Rheum* 1991; 34: 1425-9.
20. Quinn A, Adderson EE, Shackelford PG, Caroll WL, Cunningham MW. Autoantibody germ-line gene segment encodes VH and VL regions of a human anti-streptococcal M protein and human cardiac myosin epitopes. *J Immunol* 1995; 154: 4203-12.
21. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-8.
22. Zaho ZS, Granucci F, Yeh L, Schaffer PA, Cantor H. Herpes simplex virus-type-1: autoimmune disease after viral infection. *Science* 1998; 279: 1344-7.
23. Elias D, Reshef T, Birk OS, van der Zee R, Walker MD, Cohen IR. Vaccination against autoimmune mouse diabetes with a T-cell epitope of the human 65 kDa heat shock protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3088-91.
24. Hans H, Jun H, Utsug T, Ji WY. Molecular role of TGF-beta secreted from a new type of CD4+ suppressor T cell, NY4.2, in the prevention of autoimmune IDDM in NOD mice. *J Autoimmun* 1997; 10: 299-307.
25. Groux H, O'Garra A, Bliker M, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell response and prevent colitis. *Nature* 1997; 389: 737-42.
26. Lafaille JJ, Nagashima K, Katsuki M, Tonegawa S. High incidence of spontaneous autoimmune encephalomyelitis in immunodeficient anti-myelin basic protein T cell receptor transgenic mice. *Cell* 1994; 78: 399-408.
27. Ben Nun A, Werkerle H, Cohen IR. Vaccination against autoimmune encephalomyelitis with T lymphocytes line cells reactive against myelin basic protein. *Nature* 1981; 292: 60.
28. Cohen IR, Ben-Nun A, Holoshitz J, Maron R, Zerubavel R. Vaccination against autoimmune disease with lines of autoimmune T lymphocytes. *Immunol Today* 1983; 4: 227-30.
29. Kakimoto K, Katsuki M, Hirofuji T, Itawa H, Koga T. Isolation of T cell line capable of protecting mice against collagen-induced arthritis. *J Immunol* 1988; 140: 78.
30. Rossi F, Jayne DRW, Lockwood CM, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against anti-neutrophil cytoplasmic antigen autoantibodies in normal human polyspecific IgG for therapeutic use and in the remission sera of patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 298-303.
31. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992; 356: 314-7.
32. Takahashi T, Tanaka M, Brannan CI, et al. Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* 1994; 76: 969-76.
33. Erlinger S, Benhamou J. La cirrhose biliaire primitive. *Med Sci* 1994; 10: 528-35.
34. Carel JC, Boitard C, Eisenbarth G, Bach JF, Bougnères PF. Cyclosporine delays but does not prevent clinical onset in glucose intolerant pre-type 1 diabetic children. *J Autoimmun* 1996; 9: 739-46.
35. Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today* 1997; 18: 335-43.
36. Bercovici N, Debré P, Liblau R. Tolérance immunitaire spécifique par injection systémique d'antigène. *Med Sci* 1998; 14: 76-80.
37. Chatenoud L, Bach J. Peut-on rétablir la tolérance au soi dans les maladies auto-immunes? *Med Sci* 1995; 11: 1557-65.
38. Mouthon L, Kaveri SV, Spalter S, et al. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 (suppl 1): 3-9.
39. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthr Rheum* 1993; 36: 1681-90.
40. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICA512/IA2) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type I diabetes. *J Autoimmun* 1996; 9: 379-83.

Summary

Toward a definition of the boundaries between physiological autoreactivity and pathological autoimmunity

Self reactive T and B cells are present in healthy individuals. Thus, activation and expansion of autoreactive cells in autoimmune disease may result either from the stimulation of the immune system by a self antigen that acquired immunogenic properties or from defective regulation of mechanisms that normally control autoreactivity. Most autoimmune diseases are currently treated with non-specific immunosuppressive strategies. However, the concepts discussed in the present review should encourage alternative therapeutic approaches such as intravenous immunoglobulins, cytokines and their antagonists, monoclonal antibodies directed toward immunoregulatory molecules of T and B lymphocytes and oral tolerance.

TIRÉS À PART

M.D. Kazatchkine.