

## RÉFÉRENCES

1. Bystryn JC, Shenkein J, Uhr JW. A model for the regulation of antibody synthesis by serum antibody. *Prog Immunol* 1971; 1: 627-36.
2. Lockwood CM, Rees AJ, Pinching AJ, et al. Plasma exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune complex crescentic glomerulonephritis. *Lancet* 1977; i: 63-7.
3. 1st International Meeting on Hemapheresis. *Ann Med Interne* (Paris) 1984; 135.
4. Couser WG, Salant DJ. In situ immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int* 1980; 17: 1-13.
5. Beveridge T. Cyclosporin-A: an evaluation of clinical results. *Transpl Proc* 1983; 15: 433-7.
6. Britton S, Palacios R. Cyclosporin A - usefulness, risks and mechanism of action. *Immunol Rev* 1982; 65: 5-22.
7. White DJG, ed. *Proceedings of an international conference on cyclosporin A*. Amsterdam: Elsevier, 1982.
8. Kahan BD, ed. First international congress on cyclosporin. *Transpl Proc* 1983; 15: suppléments 1 et 2.
9. *Proceedings of an international workshop on cyclosporin in autoimmune diseases*. Berlin: Springer Verlag, 1985; sous presse.
10. Bonneau M, Brochier J, Robert M, et al. Préparation, propriétés et essais précliniques de gammaglobulines éluées à pH acide à partir de pools de placentas humains. In: *Transplantation et Immunologie clinique*. Villeurbanne: Simep, 1977: 150-63.
11. Sany J, Clot J, Bonneau M, Andary M. Immunomodulating effect of human placenta-eluted gammaglobulins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 17-24.
12. Combe B, Cosso B, Clot J, Bonneau M, Sany J. Human placenta-eluted gammaglobulins in immunomodulating treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1985; sous presse.
13. Bussel JB, Hilgartner MW. The use and mechanism of action of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune haematological disease. *Br J Haematol* 1984; 56: 1-7.
14. Clauvel JP, Vainchenker W, Herrera A, et al. Treatment of pure red cell aplasia by high dose intravenous immunoglobulins. *Br J Haematol* 1983; 55: 330-81.
15. Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, et al. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; i: 406-7.
16. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high dose intravenous gammaglobuline. *Lancet* 1984; ii: 765-8.
17. Jungi TW, Imbach P, Barandun S. Specific and non specific mechanisms of action of immunoglobuline G in therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blut* 1984; 48: 345-51.

cament agit en modifiant préférentiellement les réponses immunes cellulaires.

Enfin, de nombreux autres cas de maladies autoimmunes ont été traités de façon isolée et ne permettent pas de tirer de conclusion définitive. Leur liste est présentée dans le *tableau I*. L'ensemble de ces résultats a été rapporté à Bâle du 18 au 20 mars dernier et sera l'objet d'une publication complète [9].

**Philippe Lesavre**  
Professeur agrégé en néphrologie.  
**Gilles Feutren**  
Chef de clinique - Assistant.  
Inserm U25 et département de  
néphrologie. Hôpital Necker, 161,  
rue de Sèvres, 75015 Paris.

## Immunoglobulines éluées du placenta humain

A la suite de plusieurs travaux prouvant l'alloimmunisation de la femme enceinte contre l'haplotype paternel exprimé par le fœtus, l'Institut Mérieux [10] a préparé des éluats à pH acide à partir de pools de tissu placentaire humain débarrassé de sang. Ces éluats ont été traités de façon à obtenir une préparation de gammaglobulines comprenant essentiellement (70-80 %) des IgG natives. L'observation classique d'une rémission associée à la grossesse chez des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PR) nous a conduit à essayer de traiter cette maladie auto-immune par des gammaglobulines éluées du placenta humain (PEGG).

Des malades des deux sexes ont été sélectionnés lorsqu'ils présentaient une PR classique, sévère, active et ayant résisté aux traitements de fond habituels. Le traitement par les PEGG comprend des perfusions de

25 mg/kg/jour pendant 7 jours consécutifs. Les malades soumis à l'essai ne prenaient aucune thérapeutique de fond et ont utilisé seulement des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des antalgiques à posologie fixe tout au long de l'étude. 34 patients ont été ainsi traités dans une étude ouverte destinée à chercher le protocole efficace. Les meilleurs résultats ont été observés lorsque les sept jours de perfusion par les PEGG sont répétés tous les mois pendant un an. Une amélioration clinique s'appuyant sur la diminution de plus de 50% de six critères classiques subjectifs et objectifs a été notée chez 60% des malades [11, 12]. Chez un tiers des patients une rémission de plus de six mois a suivi l'arrêt des perfusions de PEGG. La tolérance est excellente.

La préparation de PEGG contient essentiellement des alloanticorps polyspécifiques anti-HLA de classe II. On trouve, à l'état de traces, des anticorps anti-bactéries, virus et parasites, des hormones stéroïdiennes (moins de 3 pg/ml), des alloanticorps anti-HLA de classe I. Les éléments démontrant la présence d'anticorps anti-classe II sont les suivants : (a) inhibition de la culture mixte lymphocytaire en préincubant les PEGG (25 µg/ml) avec les cellules stimulantes; (b) inhibition de la réponse proliférative à un antigène comme la tuberculine; (c) inhibition de la cytotoxicité due à des alloanticorps anti-classe II sérique spécifiques; (d) fixation sur les seules cellules exprimant des antigènes HLA de classe II (Raji, Daudi, lymphocytes T activés par PHA). Les PEGG sont dirigées contre les spécificités de ces antigènes HLA et ne rentrent pas en compétition avec des anticorps monoclonaux reconnaissant la partie monomorphique des antigènes HLA de classe II. Plusieurs travaux récents ont attiré l'attention sur le rôle prépondérant que semblent jouer les antigènes HLA de classe II dans les mécanismes d'alloimmunisation aussi bien murin (souris MRL/e) qu'humain (PR, maladie de Basedow, diabète juvénile...). Une expression quantitativement et/ou qualitativement anormale de ces antigènes paraît conditionner l'activation des

cellules T, la libération de plusieurs facteurs solubles et la production d'autoanticorps. Certains travaux effectués chez des lignées d'animaux présentant spontanément une autoimmunisation ont récemment prouvé que l'utilisation d'anticorps anti-classe II (anti-Ia) bloquait ou retardait l'apparition des stigmates autoimmuns.

Les PEGG, alloanticorps anti-HLA de classe II, sont cliniquement efficaces dans la PR et constituent une nouvelle approche thérapeutique des maladies autoimmunes.

#### Jacques Clot

Professeur à l'université de Montpellier, laboratoire d'immunologie.

#### Jacques Sany

Professeur à l'université de Montpellier, service d'immunorhumatologie.

Laboratoire d'immunologie et service d'immunorhumatologie, Hôpital Saint-Eloi, 34059 Montpellier.

## Immuno-globulines, intraveineuses et immuno-modulation

Le dualisme structural et fonctionnel remarquable des immunoglobulines (Ig) confère à ces molécules une place particulière au sein des phénomènes de « modulation immunologique », dans lesquelles elles peuvent intervenir par des mécanismes spécifiques (portion servant à la reconnaissance de l'antigène : Fab), ou non spécifiques (portion fonctionnelle : Fc). Ainsi, le critère de polyvalence qui fait partie intégrante de la définition des préparations d'immunoglobulines à usage intraveineux (IV), lorsque l'on envisage leur caractère purement anticorps, pourrait être également utilisé pour qualifier leur effet immunomodulateur, en considérant les interactions dans lesquelles se trouvent impliquées les différentes portions de la molécule. L'efficacité similaire dans les maladies

autoimmunes, des immunoglobulines IV intactes notamment traitées à pH 4 (a) et des immunoglobulines IV traitées à la plasmine (b), a été décrite dans différentes affections. C'est en hématologie, dans le purpura thrombopénique autoimmun (PTAI) que les « pionniers » de l'utilisation des IG IV ont respectivement mis en évidence leur rôle (P.L. Masson, 1977) et défini, empiriquement, leur schéma d'utilisation à haute dose (HDIV) soit 400 mg/kg/j pendant 5 jours (P. Imbach, 1981). Après une période de confirmation de l'efficacité de ce traitement [13] et d'extension des indications chez des malades présentant d'autres maladies autoimmunes comme des neutropénies immunologiques, certaines érythroblastopénies [14] ou anémies hémolytiques, des myasthénies graves [15], et plus récemment des autoanticorps (Ac) anti facteur VIIIc [16], nous entrons actuellement dans une phase essentielle de la connaissance des mécanismes d'action de ces produits. En conjonction avec une meilleure approche de la physiopathologie des maladies autoimmunes, ces notions aboutiront vraisemblablement à une utilisation moins empirique fondée sur la diversification des schémas thérapeutiques, permettant d'obtenir une relation dose-efficacité optimum. Si l'on analyse les travaux publiés tentant d'élucider leurs mécanismes d'action, des arguments importants étayent les principales hypothèses [17], renforçant la notion de pluralité des effets immunomodulateurs. Dans le PTAI, par exemple, les immunoglobulines pourraient intervenir par leur région Fc dans le blocage et/ou la modulation fonctionnelle du système des phagocytes mononucléés, dans des phénomènes d'immunosuppression et dans la protection des plaquettes vis-à-vis de l'autoanticorps. Ce blocage des macrophages a été démontré par l'exploration in vivo de la clairance de globules rouges autologues revêtus d'anticorps et marqués au  $^{51}\text{Cr}$ . Quant aux parties F (ab')<sub>2</sub> et Fab, elles viennent de prendre une place

(a) Sandoglobuline, Croix Rouge Suisse, Laboratoire Sandoz.

(b) Veinoglobuline, Institut Mérieux.

de premier plan depuis la description récente [16] du rôle anti-idiotypique des immunoglobulines IV, pouvant expliquer des effets transitoires (interactions idiotype - anti-idiotype) ou prolongés, par altération du clone à l'origine de l'auto-anticorps.

Le monocyte-macrophage, les lymphocytes T et B et le réseau idiotypique peuvent se partager les principaux rôles d'une action qui se joue (dans le PTAI) entre la plaquette et les immunoglobulines IV. Ces acteurs se trouvent impliqués dans une séquence d'événements complexes, associés à des degrés divers, chaque partenaire pouvant avoir selon le contexte clinique et le schéma thérapeutique un rôle prépondérant ou de second plan. Comment et pourquoi certains mécanismes sont-ils mis en jeu de façon exclusive ou combinée, et quelle dose d'immunoglobulines IV (posologie, fractionnement) est la mieux adaptée pour moduler chacune de ces séquences? Seul le développement de confrontations et de collaborations entre les équipes de recherche fondamentale et appliquée et les cliniciens permettra d'apporter des réponses à ces questions essentielles pour l'avenir des immunoglobulines IV et leur utilisation optimum dans les nouvelles conceptions thérapeutiques des maladies autoimmunes.

#### Claude Imbert

Département dérivés sanguins. Institut Mérieux. 58, avenue Leclerc, 69007 Lyon.

## Conclusion

Épurer le produit toxique, stopper le système activateur immunologique ou activer le système suppresseur, bloquer les signaux de reconnaissance codés par le complexe majeur d'histocompatibilité, empêcher l'action dévorante des macrophages envers les cibles couvertes d'autoanticorps, cacher le site autoanticorps par un anti-idiotype : des hypothèses... des recherches... des possibilités thérapeutiques... un espoir pour demain. L.D.