

Toxiques et auto-immunité

La susceptibilité au déclenchement de réactions auto-immunes lors du contact avec des médicaments ou des produits divers a souvent une base génétique. Les gènes impliqués appartiennent, pour certains, au complexe majeur d'histocompatibilité et codent pour des molécules de classe II ; pour d'autres, ils interviennent dans le métabolisme des xénobiotiques. Des modèles animaux expérimentaux ont permis de mettre en cause plusieurs mécanismes possibles à l'origine de ces réactions auto-immunes : une modification des auto-antigènes (par le toxique, ou par les complexes antigènes-anticorps engendrés par la réaction immune au toxique) est sûrement l'élément responsable dans de nombreuses observations. Plus récemment, une action directe du toxique sur les cellules T autoréactives et (ou) suppressives a pu être mise en évidence ; provoquant une activation polyclonale des lymphocytes B, ce phénomène pourrait expliquer certaines lésions.

**Hervé Tournade
Lucette Pelletier
Denis Glotz
Philippe Druet**

RÉFÉRENCES

1. Pessayre D. Mécanismes des hépatites médicamenteuses. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 373-9.
2. Habibi B. Drug-induced immune haemolytic anaemias. In : Baillière's, eds. *Clin Immunol Allerg* 1987 ; 1 : 343-56.
3. Lachapelle JM, Grosshans E, Castelain PY, Martin P. Eczémas de contact. In : Charpin J, eds. *Allergologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1986 : 460-515.
4. Roujeau JC. Le syndrome de Lyell. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 380-4.

ADRESSE

H. Tournade : étudiant en thèse de toxicologie. L. Pelletier : chargée de recherche à l'Inserm. D. Glotz : chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris. Ph. Druet : directeur de l'unité Inserm U.28. Inserm U. 28, hôpital Broussais, 96 rue Didot, 75674 Paris, France.

m/s n° 5 vol. 5, mai 89

Des médicaments et des toxiques de l'environnement ou du milieu professionnel peuvent provoquer, chez certains individus «susceptibles», des manifestations pathologiques d'origine immunologique et plus particulièrement auto-immune. Il est souvent difficile de différencier ce qui est véritablement auto-immun (réponse de l'individu contre un auto-antigène) d'une réponse immune contre le médicament, d'autant que les deux sont souvent associés. La fréquence de survenue de ces manifestations est difficile à apprécier. L'on sait cependant, par exemple, qu'elles sont observées chez 7 à 10 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par les sels d'or ou la D-pénicillamine. Par ailleurs, la plupart des manifestations auto-immunes étant de cause inconnue, certaines d'entre elles pourraient être dues à un médicament ou un agent toxique passé inaperçu ou dont l'effet « toxique » n'est pas connu. La connaissance de tels facteurs est capitale puisque l'élimination de l'agent inducteur permet en règle la guérison. Nous envisageons dans cet article l'importance de

ces manifestations en pathologie humaine, puis les modèles expérimentaux disponibles et enfin les mécanismes possibles.

Les organes atteints

Certains toxiques ont, chez l'homme, une cible privilégiée, d'autres sont plutôt responsables de maladies systémiques, d'autres enfin peuvent léser, selon l'individu atteint, un organe ou un autre. Nous donnerons quelques exemples de maladies immunes induites par des toxiques avant de considérer plus en détail les atteintes rénales. Les hépatites médicamenteuses immunes, surtout cholestatiques, représentent la moitié de celles du sujet âgé [1]. Les cytopénies (anémie, leucopénie, thrombopénie) médicamenteuses d'origine immune sont elles aussi très classiques [2]. La liste des médicaments responsables est fort longue (voir note, p. 310). La peau est fréquemment atteinte [3, 4], qu'il s'agisse de dermatite de contact, conséquence de phénomènes d'hypersensibilité retardée, du syndrome de Lyell, de pemphigus ou d'éruptions diverses (urticaire, etc.). Certains médicaments (hydralazine, procainamide, D-pénicillamine), cer-

RÉFÉRENCES

5. Druet P, Jacquot D, Baran D, Kleinknecht, Fillastre JP, Mery JPh. Immunologically mediated nephritis induced by toxins and drugs. In : Bach PH, Lock EA, eds. *Nephrotoxicity in the Experimental and Clinical Situation*. Dordrecht, Boston, Lancaster : Martinus Nijhoff Publishers, 1987 : 727-70.
6. Steen VD, Blair S, Medsger TA Jr. The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 699-705.
7. Chalmers A, Thompson D, Stein HE, Reid G, Patterson AC. Systemic lupus erythematosus during penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1982 ; 97 : 659-63.
8. Fillastre JP, Druet P, Mery JPh. Proteinuric nephropathies associated with drugs and substances of abuse. In : Cameron JS, Glascock RJ, eds. *The Nephrotic Syndrome*. New York, Basel : Marcel Dekker Inc, 1988 : 697-744.
9. Batchelor JR, Welsh KI, Mansilla-Tinoco R, et al. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus : influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet* 1980 ; 1 : 1107-9.
10. Wooley PH, Griffin J, Panayi GS, Batchelor JR, Welsh KI, Gibson TJ. HLA-DR antigens and toxic reaction to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 300-2.
11. Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MM, Nies AS, Carr K, Oates JA. Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 1157-9.
12. Emery P, Panayi GS, Huston G, et al. D-penicillamine induced toxicity in rheumatoid arthritis : the role of sulphoxidation status and HLA-DR3. *J Rheumat* 1984 ; 11 : 626-32.
13. Pelletier L, Hirsch F, Rossert J, Druet E, Druet P. Experimental mercury-induced glomerulonephritis. *Springer Semin Immunopathol* 1987 ; 9 : 359-69.
14. Donker AJ, Venuto RC, Vladutiu AO, Brentjens JR, Andres GA. Effects of prolonged administration of D-penicillamine or captopril in various strains of rats. Brown-Norway rats treated with D-penicillamine develop autoantibodies, circulating immune complexes and disseminated intravascular coagulation. *Clin Immunol Immunopathol* 1984 ; 30 : 142-55.
15. Nagata N, Hurtenbach U, Gleichmann E. Specific sensitization of Lyt-1 + 2 - T cells to spleen cells modified by the drug D-penicillamine or a stereoisomer. *J Immunol* 1986 ; 136 : 136-42.

tains toxiques (silice, chlorure de vinyle) sont également connus pour être générateurs de maladies systémiques comme le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde [5]. Enfin, les médicaments ayant un groupement SH telle la D-penicillamine [6, 7] peuvent induire, outre des glomérulopathies dont il sera question plus loin, de multiples anomalies auto-immunes (lupus, myasthénie, cytopénie, pemphigus). Les maladies rénales, glomérulaires ou interstitielles, seront plus particulièrement envisagées (Tableau I). Des références détaillées concernant ce domaine peuvent être obtenues ailleurs [8]. La glomérulopathie la plus souvent observée à la suite de la prise d'un médicament est la glomérulopathie dite extramembraneuse, caractérisée par la présence en immunofluorescence de dépôts granuleux d'immunoglobulines le long de la paroi du capillaire glomérulaire. D'autres toxiques comme les solvants pourraient provoquer une glomérulonephrite avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire déposés de façon linéaire en immunofluorescence le long de la membrane basale glomérulaire [5]. Enfin, quelques médicaments sont responsables d'un syndrome néphrotique, sans dépôt

d'immunoglobulines en immunofluorescence, peut-être sous la dépendance de lymphocytes T. Quant aux néphropathies interstitielles, elles sont, dans leur très grande majorité, caractérisées par une infiltration de cellules mononucléées (lymphocytes T, macrophages) sans dépôt d'immunoglobulines et sont donc vraisemblablement le fait de l'immunité cellulaire. Les médicaments impliqués sont très nombreux. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont responsables d'une néphropathie interstitielle le plus souvent associée à un syndrome néphrotique sans dépôt d'immunoglobulines. Beaucoup plus rarement, certains médicaments telles la méthicilline et la diphénylhydantoïne peuvent provoquer une néphropathie interstitielle avec dépôt d'anticorps anti-membrane basale tubulaire. Les mécanismes responsables de ces diverses néphropathies chez l'homme sont inconnus ; il n'en est pas de même pour certains modèles expérimentaux.

Rôle du terrain

Les affections qui sont la conséquence d'un effet toxique direct sont nettement dépendantes de la dose et affectent tous les individus exposés

Tableau I
NÉPHROPATHIES IMMUNES D'ORIGINE TOXIQUE
(PRINCIPAUX AGENTS IMPLIQUÉS)

Maladie rénale	Toxique*
Glomérulopathie extramembraneuse	Dérivés mercuriels, sels d'or, médicaments avec groupement SH (D-penicillamine...)
Glomérulopathie avec dépôts linéaires d'IgG	D-penicillamine, solvants
Syndrome néphrotique avec « lésions glomérulaires minimes »	Sels de lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens
Néphropathie interstitielle	Anti-inflammatoires non stéroïdiens**, anti-infectieux (méthicilline, rifampicine, sulphonamides)

* Une liste plus complète de très nombreux autres médicaments impliqués figure dans [5]. Plusieurs des toxiques mentionnés peuvent induire, selon le terrain, l'une ou l'autre maladie.

** En général associés à un syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes.

ou qui produisent le métabolite toxique. A l'inverse, les manifestations faisant intervenir un mécanisme immunologique ne sont observées que chez certains individus, quelle que soit l'importance de l'exposition. On commence à connaître les facteurs génétiques qui gouvernent cette susceptibilité. Plusieurs gènes sont impliqués : certains, mais pas tous, sont localisés dans le complexe majeur d'histocompatibilité. Les lupus induits par l'hydralazine, par exemple, sont plus fréquents chez les sujets ayant l'antigène DR4 [9]; la protéinurie observée après traitement par les sels d'or ou la D-pénicillamine [10] est plus fréquente chez les sujets ayant l'antigène DR3 (les antigènes DR sont codés par les gènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité). Des gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments jouent aussi un rôle. Les lupus induits par l'hydralazine ou la procaïnamide [11] sont surtout observés chez les sujets acétylateurs lents; les manifestations secondaires à la prise de sels d'or ou de D-pénicillamine le sont surtout chez les mauvais sulfoxydateurs [12].

Les modèles expérimentaux

Plusieurs modèles de néphropathies expérimentales induites par des toxiques ou médicaments ont été rapportés [5, 8]. Leur intérêt est de confirmer la responsabilité des divers agents incriminés chez l'homme et surtout d'essayer de comprendre les mécanismes impliqués. Ils concernent essentiellement les glomérulopathies dont celles avec dépôt d'immunoglobulines. Les divers modèles sont présentés dans le *Tableau II*. Plutôt que de les décrire tous, nous voudrions insister sur le fait que certaines espèces animales, et parmi elles certaines souches, semblent privilégiées pour le développement de l'auto-immunité induite par des toxiques. La souche de rat *Brown-Norway* (BN) est particulièrement susceptible et la souche de rat *Lewis* (LEW) est au contraire résistante. Ce fait est intéressant car il reproduit ce qui est observé en pathologie humaine.

Auto-immunité induite par HgCl₂

m/s n° 5 vol. 5, mai 89

Tableau II
MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

Agent	Animal	Maladie observée
Mercure	Rat BN	Anti-MBG ; GEM
	Rat Wistar	GEM
	Lapin	Anti-MBG ; GEM
	Souris Balb/c ; B 10.S	GN immune
Or	Rat BN	Anti-MBG ; GEM
	Rat Wistar	GEM
	Souris B 10.S	Hyperimmunoglobulinémie
	Cobaye	GN immune ; anti-MBT
D-pénicillamine	Rat BN	Anti-MBG
	Rat Wistar	GEM
	Souris B 10.S	Hyperimmunoglobulinémie
Hydralazine	Souris Ajax	GN immune

MBG : membrane basale glomérulaire ; GEM : glomérulopathie extramembraneuse ; GN immune : glomérulonéphrite avec dépôt d'immunoglobulines, autre que la GEM.

chez le rat BN. HgCl₂ injecté trois fois par semaine à des doses non toxiques (50 à 100 µg/100 g de poids) induit chez cette souche de rat plusieurs manifestations auto-immunes [13] (*Tableau III*). Dès le 10^e-12^e jour apparaît une lymphoprolifération (augmentation de la taille de la rate et des ganglions) due à l'augmentation du nombre des cellules T auxiliaires et des cellules B.

Cette hyperplasie des lymphocytes B est responsable de l'augmentation des diverses classes et sous-classes d'immunoglobulines, mais essentiellement des IgE. Ce fait suggère l'intervention de médiateurs particuliers comme l'interleukine 4. Parmi les immunoglobulines produites, certaines sont des auto-anticorps et il a été mis en évidence des anticorps anti-membrane basale glomérulaire

Tableau III
MANIFESTATIONS ET MÉCANISMES DE L'AUTO-IMMUNITÉ
INDUITE PAR HgCl₂ CHEZ LE RAT BN

Manifestations

Lymphoprolifération (nombre de lymphocytes T auxiliaires et B augmenté)
Hyperimmunoglobulinémie (surtout IgE)
Auto-anticorps (anti-membrane basale glomérulaire, antinucléaires, facteur rhumatoïde)
Glomérulonéphrite auto-immune

Mécanismes

Activation polyclonale des lymphocytes B
Présence requise de lymphocytes T (pas de maladie chez les rats BN nude)
Production ou expansion de cellules T autoréactives anti-la natif (mises en évidence *in vitro*, capables de transférer la maladie)
Défaut des cellules T suppressives

RÉFÉRENCES

16. Wilson CB. Drug- and toxin-induced nephritis. Anti-kidney antibody and immune complex mediation. In: Porter GA, ed. *Nephrotoxic Mechanisms of Drugs and Environmental Toxins*. New York, London: Plenum medical book company, 1982: 383-92.

17. Beaune P, Dansette PM, Mansuy D, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 551-5.

18. Ueda S, Wakashin M, Wakashin Y, et al. Experimental gold nephropathy in guinea pigs: Detection of autoantibodies to renal tubular antigens. *Kidney Int* 1986; 29: 539-48.

19. Sim E, Gill EW, Sim RB. Drugs that induce systemic lupus erythematosus inhibit complement component C4. *Lancet* 1984; 2: 422-3.

20. Gleichmann E, Pals ST, Rolink AG, Radaszkiewicz T, Gleichmann H. Graft-versus-host reactions: clues to the etiopathology of a spectrum of immunological diseases. *Immunol Today* 1984; 11: 324-32.

21. Nagarkatti PS, Snow C, Kaplan AM. Characterization and function of autoreactive T-lymphocyte clones isolated from normal unprimed mice. *Cell Immunol* 1985; 94: 32-6.

22. Lefkowitz I, Waldmann H. Limiting dilution analysis of cells in the immune system. Cambridge: University Press 1979.

23. Rossert J, Pelletier L, Pasquier R, Druet P. Autoreactive T cells in mercury-induced autoimmunity. Demonstration by limiting dilution analysis. *Eur J Immunol* 1988; 18: 1761-6.

24. Pelletier L, Pasquier R, Rossert J, Vial MC, Mandet C, Druet P. Autoreactive T cells in mercury-induced autoimmunity. Ability to induce the autoimmune disease. *J Immunol* 1988; 140: 750-4.

25. Richardson B, Kahn L, Lovett EJ, Hudson J. Effect of an inhibitor of DNA methylation on T cells I. 5-azacytidine induces T4 expression on T8+ T cells. *J Immunol* 1986; 137: 35-9.

26. Cornacchia E, Golbus J, Maybaum J, Strahler J, Hanash S, Richardson B. Hydralazine and procainamide inhibit T cell DNA methylation and induce autoreactivity. *J Immunol* 1988; 140: 2197-200.

27. Ando DG, Sercarz EE, Hahn BH. Mechanisms of T and B cell cooperation in the *in vitro* production of anti-DNA antibodies in the NZB/NZW F1 murine SLE model. *J Immunol* 1987; 141: 801-6.

(dirigés surtout contre la laminine), des anticorps antinucléaires et du facteur rhumatoïde. En outre ces animaux produisent des anticorps dirigés contre des antigènes extérieurs tels des globules rouges de mouton ou un haptène (TNP). Ces résultats suggèrent très fortement une activation polyclonale des lymphocytes B. Celle-ci ne se produit que si des cellules T sont présentes. En effet des rats BN dépourvus de cellules T (porteurs de la mutation *nude*) ne sont pas malades.

Certains des anticorps produits ont un effet pathogène. Les animaux développent en effet une protéinurie massive avec syndrome néphrotique, sans insuffisance rénale. Dans un premier temps sont décelées des immunoglobulines déposées de façon linéaire qui correspondent à des anticorps anti-membrane basale glomérulaire. Dans un second temps sont observés des dépôts granuleux d'immunoglobulines le long de la paroi des capillaires glomérulaires et dans la paroi des artéioles. La composition exacte des dépôts n'est pas connue. Ils pourraient être la conséquence du dépôt de complexes immuns circulants ou le fait d'anti-

corps circulants reconnaissant une structure glomérulaire ou/et le fait d'anticorps dirigés contre l'idiotype du premier anticorps dont ils modifieraient la topographie.

La maladie induite par HgCl₂ chez le rat BN est autocontrôlée. Toutes les anomalies mentionnées ci-dessus passent par un maximum pendant la troisième semaine. Environ la moitié des rats meurent et les survivants guérissent complètement ou presque. Il a été suggéré que des cellules T suppressives et des auto-anticorps anti-idiotypiques étaient à l'origine de cette régulation.

Alors que les rats de la souche BN sont susceptibles, d'autres rats comme les rats *Lewis* sont résistants. Ils ne présentent aucune manifestation auto-immune. Parmi les souches testées (*Tableau IV*), toutes celles qui ont l'haplotype I du complexe majeur d'histocompatibilité sont résistantes ainsi que presque toutes celles ayant l'haplotype u. Profitant de cette différence de susceptibilité entre les deux souches BN et *Lewis*, des ségrégants ont été produits et leur susceptibilité à l'induction de la maladie a été testée ainsi que celle de rats congéniques ayant

Tableau IV
SUSCEPTIBILITÉ DES SOUCHES DE RAT
A L'AUTO-IMMUNITÉ INDUITE PAR HgCl₂

Souche	RT1	Maladie observée
BN	n	anti-MBG ; GEM
LEW, F 344	l	aucune
AS, BS, BD IX	l	aucune
LEW.1N	n	aucune
BN.1L	l	aucune
(LEW X BN) F1	lxn	anti-MBG ; GEM
WAG, LOU	u	aucune
Wistar Furth	u	GEM
PVG/c, AUG	c	GN immune
DA, AVN	a	GN immune
AS2	f	GN immune
OKA	k	GN immune
BUF	b	GN immune
BDV	d	GN immune

MBG: membrane basale glomérulaire; GEM: glomérulopathie extramembraneuse; GN immune: glomérulonéphrites avec dépôt d'immunoglobulines, autres que la GEM; RT1: rat transplantation antigen.

le complexe majeur d'histocompatibilité du rat BN sur le fond génétique du rat *Lewis*, et inversement. Ces expériences ont permis de conclure que la susceptibilité dépend d'un petit nombre de gènes (3 ou 4) dont un est localisé dans le complexe majeur d'histocompatibilité. Il s'agit plus précisément d'un gène codant pour des antigènes de classe II. Les autres gènes sont en dehors de ce complexe. Les deux groupes de gènes doivent être présents pour obtenir la maladie. La susceptibilité est héritée selon un mode dominant et autosomique. Ces données correspondent tout à fait à ce qui a été rapporté chez l'homme.

Auto-immunité induite par d'autres agents chez le rat BN. Cette susceptibilité particulière du rat BN a incité à tester chez lui l'effet des sels d'or et la D-pénicillamine. Ces deux agents provoquent chez cette souche une maladie assez semblable à celle observée avec HgCl₂, quoique moins sévère (H. Tournade, en préparation, [14]). Des anticorps anti-membrane basale glomérulaire sont produits dans les deux cas qui se déposent dans le rein des animaux. La deuxième phase de la maladie avec la glomérulopathie extramembraneuse n'est observée que chez les animaux ayant reçu des sels d'or. La concentration en IgE a été trouvée augmentée dans les deux modèles. La maladie est autocontrôlée dans les deux cas. Enfin, les rats *Lewis* sont résistants. Il a été récemment montré que l'idiotype porté par certains des anticorps anti-membrane basale glomérulaire était le même que les rats BN reçoivent HgCl₂, des sels d'or ou de la D-pénicillamine. Cela suggère que les mêmes clones de lymphocytes B seraient stimulés (J.-C. Guéry, en préparation). Il sera intéressant de savoir si le même idiotype est retrouvé chez différentes espèces (souris, homme). Il pourrait alors devenir un marqueur permettant de dépister précocement la survenue de tels accidents.

Autres modèles d'auto-immunité. Les autres modèles expérimentaux décrits [5, 8] sont résumés dans le *Tableau V*. L'ensemble des résultats obtenus confirme que, chez plusieurs espèces, les médicaments considérés (sels d'or, D-pénicillamine) sont sus-

Tableau V CELLULES T ANTI-Ia ET AUTO-IMMUNITÉ	
Situation expérimentale	Nature du la reconnu
Réaction chronique du greffon contre l'hôte D-pénicillamine (souris) D-pénicillamine (rat BN) Mercure (rat BN) 5-azacytidine, hydralazine, procaïnamide Souris lupique (NZB × NZW)	la allogénique la « modifié »* la « modifié »? la natif la natif la natif

ceptibles d'induire des manifestations auto-immunes. Cependant, hormis les études réalisées chez la souris avec la D-pénicillamine [15], ils n'ont pas permis — à notre connaissance — d'apporter d'éléments nouveaux concernant les mécanismes impliqués.

Toxiques et auto-immunité : mécanismes

Quatre grands mécanismes non exclusifs peuvent être invoqués pour expliquer la survenue de manifestations d'origine immunitaire suivant l'exposition à un médicament. La réponse immune est dirigée contre la drogue ou un de ses métabolites. Il n'y a pas dans ce cas, à proprement parler, de réponse auto-immune. L'auto-antigène ayant fixé le médicament ou son métabolite peut être la « victime » innocente de la réponse immune anti-médicament. Ce mécanisme a été invoqué pour les anémies hémolytiques induites par la pénicilline qui se lie de façon covalente aux globules rouges humains [2]. Le sérum ou l'éluat obtenu à partir des globules rouges des malades ne peuvent agglutiner des hématies qu'en présence de la drogue ou de son métabolite. Le complexe drogue, anticorps anti-drogue peut aussi s'adsorber sur un auto-antigène. Les complexes quinidine, anticorps anti-quinidine se lient au complexe majeur glycoprotéique des plaquettes et sont responsables de

thrombopénies [2]. Ce mécanisme pourrait théoriquement expliquer certaines glomérulopathies extramembraneuses médicamenteuses, que le toxique se fixe sur une structure du glomérule ou que des complexes immuns se déposent passivement dans le glomérule. Toutefois, les tentatives visant à mettre en évidence, par exemple, l'or ou le mercure dans les dépôts glomérulaires au cours des glomérulopathies extramembraneuses induites par ces métaux lourds se sont soldées par un échec.

L'agent toxique peut aussi modifier un auto-antigène, le rendant immunogénique. Ce mécanisme est probablement impliqué dans certaines néphropathies interstitielles induites par la méthicilline ou la diphenylhydantoïne [16]. Chez quelques patients ayant reçu de la méthicilline, le métabolite de la méthicilline (diméthoxyphényl pénicilloyl) et des dépôts linéaires d'IgG ont été mis en évidence le long des membranes basales tubulaires. Il est toutefois difficile de savoir si les anticorps produits sont dirigés contre l'haptène fixé sur la membrane basale tubulaire ou contre la membrane basale elle-même. En faveur de la seconde hypothèse, des anticorps anti-membrane basale tubulaire circulants ont pu être mis en évidence dans certains cas. Le rôle pathogène de ces anticorps reste à démontrer. Un autre exemple de maladie associée à une modification d'un auto-antigène par un toxique est fourni par l'hépatite due à l'acide tiénilique [17]. Dans

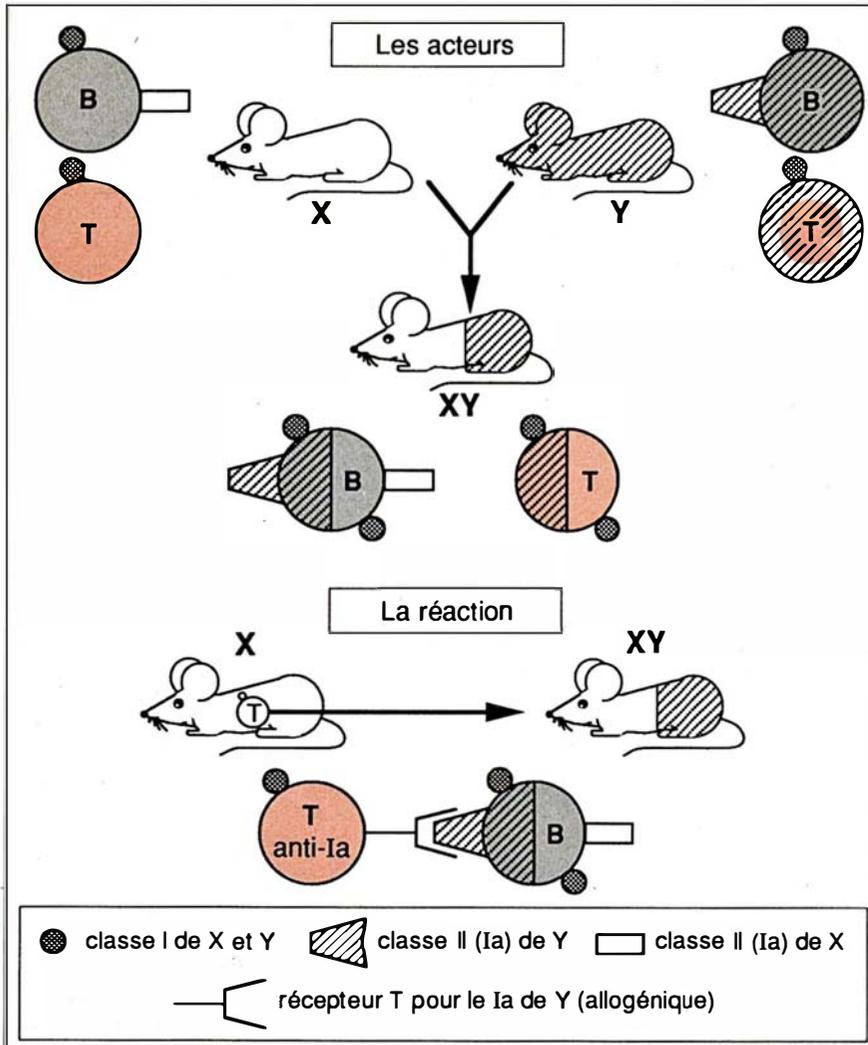


Figure 1. **Réaction chronique du greffon contre l'hôte.** Dans la réaction chronique du greffon contre l'hôte, les cellules T d'un parent X sont injectées chez un hybride de première génération (F1) obtenu en croisant un parent X et un parent Y. Dans la situation ici considérée, les parents X et Y partagent les mêmes déterminants de classe I, mais diffèrent pour les antigènes de classe II. L'hybride F1 (XY) exprime donc les antigènes de classe I et les antigènes la hérités de X et de Y. Il existe, chez la souris X, des clones de cellules T possédant un récepteur pour le Ia allogénique de Y. Quand ces cellules sont injectées chez le F1, elles reconnaissent le Ia hérité de Y à la surface des lymphocytes B du F1 et induisent une activation polyclonale de ces lymphocytes.

cette situation, des anticorps anti-cytochrome p 450 (anti-microsome) sont produits.

Plusieurs agents (dérivés mercuriels, sels d'or) connus pour s'accompagner d'une glomérulopathie extramembraneuse, sont de plus toxiques pour le tube contourné proximal du rein. A la suite d'une lésion toxique du tube, certains auto-antigènes pourraient être libérés dans la circulation et être à l'origine d'une

réponse immune, ce d'autant que l'auto-antigène libéré serait modifié par le toxique. En réalité, la libération d'auto-antigènes n'a pas été démontrée. Il a été suggéré, dans de rares cas de glomérulopathie extramembraneuse humaine et dans un modèle de glomérulopathie expérimentale induite chez le cobaye par les sels d'or [18], que des anticorps — dirigés contre la glycoprotéine gp 330 exprimée à la fois sur la bor-

sure en brosse du tube contourné proximal et sur les cellules épithéliales glomérulaires — étaient impliqués*.

Enfin, un toxique peut agir directement sur le système immunitaire. La D-pénicillamine, le bichlorure mercurique, les sels d'or, le propylthiouracile provoquent des maladies auto-immunes qui semblent bien être la conséquence d'un effet sur le système immunitaire. Les cellules du système immunitaire peuvent, théoriquement au moins, être affectées de quatre façons non exclusives par un toxique.

Un toxique pourrait agir en interférant avec les cellules impliquées dans l'élimination des complexes immuns qui ainsi se déposeraient dans des tissus. Un tel mécanisme n'a pas été démontré. En revanche, il a été prouvé que des médicaments comme l'hydralazine modifiaient le composant C4 du complément, qui devient de ce fait inefficace. La clairance des complexes immuns peut s'en trouver modifiée [19].

Des endotoxines bactériennes comme le LPS (lipopolysaccharide) activent directement les lymphocytes B de façon polyclonale *in vivo* et engendrent une maladie auto-immune. Il n'a pas encore été montré, à notre connaissance, qu'un toxique puisse agir de la sorte.

E. Gleichmann, à la suite de ses remarquables travaux sur la réaction chronique du greffon contre l'hôte [20], a suggéré qu'un toxique pourrait induire des lymphocytes T reconnaissant les déterminants de classe II (Ia chez la souris) des lymphocytes B. Rappelons que les antigènes de classe II — codés par les gènes de classe II, localisés dans le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA chez l'homme, H2 chez la souris) — sont exprimés à la membrane de tous les lymphocytes B et des cellules qui présentent l'antigène. Les antigènes de classe I, eux

* Voir l'article: « Les glomérulonéphrites extramembraneuses », dans ce numéro, p. 293.

** Chez les parents, les lymphocytes T ne sont « éduqués » que vis-à-vis de leurs molécules de classe II autologues et réagissent contre toute autre molécule allogénique. Chez les hybrides, au contraire, les lymphocytes T ont été « éduqués » à la fois vis-à-vis des molécules de classe II des souris X et des souris Y.

aussi codés par des gènes localisés dans le complexe majeur d'histocompatibilité, sont exprimés à la membrane de toutes les cellules. La *figure 1* illustre le principe de la réaction chronique du greffon contre l'hôte. Les acteurs en sont des souris parentales X et Y ayant les mêmes antigènes de classe I mais des antigènes de classe II différents. L'hybride F₁ (XY) aura les mêmes antigènes de classe I que X et Y, mais exprimera à la fois les antigènes de classe II de X et de Y. Lorsque des cellules T du parent X sont injectées chez l'hybride F₁ (XY), des manifestations immunologiques apparaissent

chez le receveur. Elles sont le fait de la reconnaissance des déterminants Ia allogéniques hérités du parent Y et exprimés sur les lymphocytes B de l'hybride F₁ (XxY) par des cellules T auxiliaires, CD4⁺, du parent X^{**}. Il s'ensuit une activation polyclonale des lymphocytes B et une maladie de type lupus. A la suite de ces constatations, E. Gleichmann a suggéré qu'un toxique ou un médicament pourrait agir de façon analogue. Un toxique, en se fixant sur les antigènes de classe II autologues, les altérerait (*figure 2a*) de telle façon qu'ils ne soient plus reconnus comme des déterminants du soi mais

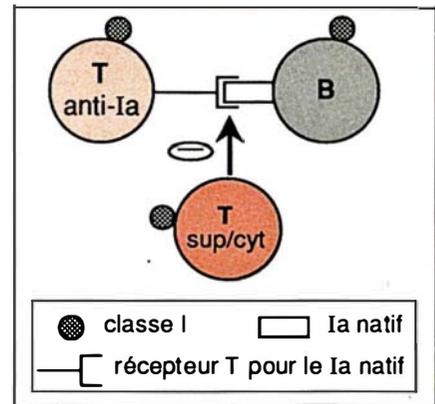


Figure 3. Lymphocytes T anti-Ia à l'état normal. A l'état normal, il semble exister des cellules T reconnaissant le Ia natif. Ces cellules T anti-Ia sont très rares et probablement contrôlées par des cellules T suppressives/cytotoxiques (Tsup/cyt). Les trois cellules représentées ici sont autologues et donc histocompatibles. En particulier, elles ont les mêmes antigènes de classe I.

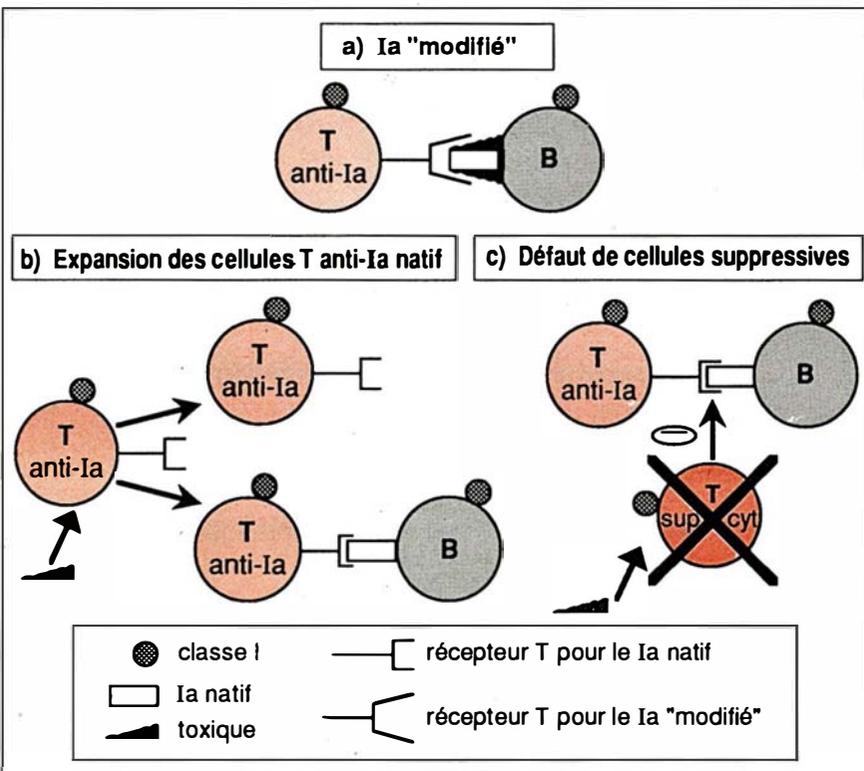


Figure 2. Activation polyclonale des lymphocytes B sous la dépendance de cellules T anti-Ia. Mécanismes possibles d'action d'un toxique. Un toxique peut induire des cellules T anti-Ia de trois façons au moins : (a) Le toxique modifie le Ia natif. Le Ia « modifié » est alors perçu comme allogénique par certaines cellules T auxiliaires. Ces cellules T vont activer de façon polyclonale les cellules B exprimant le Ia « modifié ». (b) Le toxique induit ou permet directement l'expansion des lymphocytes T anti-Ia natif. (c) Le toxique inhibe ou détruit les lymphocytes T supresseurs/cytotoxiques (T sup/cyt) contrôlant les lymphocytes T anti-Ia. Dans les trois cas, les lymphocytes B stimulés produiront des auto-anticorps.

comme des déterminants allogéniques [20]. Par ailleurs, des arguments ont été apportés par d'autres auteurs montrant qu'il existe, à l'état normal, des cellules T autoréactives anti-Ia autologues [21]. Ces cellules sont capables de provoquer la prolifération et la différenciation de lymphocytes B normaux (*figure 3*). Elles seraient, à l'état normal, sous le contrôle de cellules T suppressives/cytotoxiques. Un toxique pourrait donc agir de deux façons au moins : en altérant le Ia ou en permettant le développement des cellules T anti-Ia autologues. Des arguments ont été apportés suggérant que ces deux mécanismes, non exclusifs, existent (*figure 2*).

En faveur de l'altération du Ia, Nagata *et al.* [15] ont montré que chez la souris Balb/c injectée avec la D-pénicillamine, il existait des lymphocytes capables de proliférer en présence de macrophages (Ia⁺) incubés *in vitro* avec la D-pénicillamine et non de macrophages normaux. L'injection dans la patte d'une souris syngénique normale de macrophages incubés avec la D-pénicillamine

induit la prolifération des cellules T du ganglion poplité drainant. Des lymphocytes T de rats BN normaux prolifèrent, en présence de cellules B (Ia⁺) autologues incubées *in vitro* avec la D-pénicillamine et non de cellules B normales. Cette prolifération est bloquée lorsque la culture est faite en présence d'anticorps anti-Ia (H. Tournade, en préparation). *In vitro*, la D-pénicillamine peut donc induire des lymphocytes T reconnaissant le Ia « modifié » par la D-pénicillamine. La souris Balb/c comme le rat BN ayant reçu de la D-pénicillamine développent des phénomènes auto-immuns. Chez ces rats, il existe des lymphocytes T reconnaissant le Ia natif et le Ia « modifié » par la D-pénicillamine. Cela suggère que les lymphocytes T engendrés par le Ia « modifié » reconnaissent le Ia natif et le Ia « modifié » (Tableau V).

Dans le modèle de la maladie mercurielle induite par HgCl₂ chez le rat BN, le rôle des cellules T anti-Ia natif a été bien établi (Tableau III). Nous avons développé dans ce modèle l'analyse en dilution limite, technique qui permet de mesurer la fréquence d'une cellule (par exemple autoréactive) au sein d'une population générale [22]. Chez le rat BN normal, la fréquence des lymphocytes T anti-Ia est très faible et sous le contrôle de lymphocytes T suppresseurs. Cette fréquence augmente considérablement chez les rats BN qui reçoivent HgCl₂ (1/5 000 à l'acmé de la maladie) [23]. Mais surtout ces lymphocytes T transfèrent la maladie quand ils sont injectés à des rats BN ou même à des rats BN dépourvus de cellules T (rats BN « B ») qui ne reçoivent pas de mercure [24]. Dans ce dernier cas, il est clair que l'apparition de la maladie est la conséquence de l'activation polyclonale des lymphocytes B normaux par les cellules T transférées. HgCl₂ pourrait agir directement en permettant l'expansion de cellules T anti-Ia (figure 2b). D'autres expériences récentes montrent effectivement que des drogues peuvent induire des cellules T anti-Ia natif. La 5-azacytidine inhibe la méthylation de l'ADN, ce qui permet l'expression de gènes normalement réprimés. Des clones T spécifiques d'un antigène traités par la 5-azacy-

tidine deviennent capables de proliférer, sans l'antigène, en présence de cellules exprimant les antigènes de classe II autologue. Ces clones T sont devenus autoréactifs [25]. L'hydralazine et la procainamide, à l'origine de lupus chez l'homme, sont également des inhibiteurs de la méthylation de l'ADN et peuvent transformer *in vitro* des lymphocytes T spécifiques d'un antigène en lymphocytes T anti-Ia natif [26].

Un toxique pourrait permettre l'apparition de cellules T anti-Ia d'une autre façon (figure 2c). En effet des lymphocytes T de rats BN exposés *in vivo* ou *in vitro* à HgCl₂, n'induisent chez un receveur BN normal qu'une maladie très discrète. En revanche, lorsque le receveur est traité par un anticorps anti-cellules T suppressives/cytotoxiques, la maladie est beaucoup plus sévère. Il est vraisemblable que ce traitement permet l'expansion des cellules T anti-Ia et donc l'activation polyclonale des lymphocytes B. HgCl₂, lorsqu'il est injecté chez le rat, empêcherait donc la production des cellules suppressives qui devraient apparaître en réponse à la présence de lymphocytes autoréactifs (Tableau III, figure 2c). Un effet sur les cellules T suppressives avait été également invoqué pour expliquer l'anémie hémolytique induite par l' α -méthyl-dopa [2]. Des lymphocytes T anti-Ia peuvent donc être induits de plusieurs façons (figure 2) et semblent impliqués dans la survenue de maladies auto-immunes induites par plusieurs toxiques (Tableau V). Des cellules T anti-Ia seraient également impliquées chez certaines souches de souris développant un lupus spontané [27].

La survenue de manifestations immunologiques, en particulier rénales, succédant à l'exposition à un toxique est un événement dont la fréquence est probablement sous-estimée. Ces manifestations, parfois graves, cèdent en général à l'arrêt de l'exposition. Les mécanismes responsables ne sont pas univoques. Ils commencent à être mieux cernés avec le développement des modèles expérimentaux. Il sera très certainement possible dans un avenir proche de définir les sujets à risque et de dépister très tôt, au moins dans certains cas, les premières manifestations ■

Summary

Toxics induced autoimmunity

Numerous toxins have been found associated with the occurrence of autoimmune manifestations. Liver, skin, blood cells and kidney are frequently involved. Some drugs may also induce systemic autoimmunity. Only a small percentage of individuals are at risk. Susceptibility depends upon class II genes as well as upon genes implicated in drug metabolism. Several experimental models have been developed which confirm the noxious effects of several agents and the role of genetic factors. Recent data show that some strains of animals, such as Brown-Norway rats, are highly susceptible to drug-induced autoimmunity by several agents, while others, such as Lewis rats, are resistant. Such strains could be useful for the prospective screening of new drugs. Several mechanisms may be at play (immune response towards the drug fixed on an autoantigen, modification and/or release of an autoantigen). It has been recently shown that the immune system itself may also be affected. Several drugs are known, for example, to induce or expand autoreactive class II specific T cells, leading to polyclonal activation of B cells. Drug-induced autoimmunity could thus improve our understanding of autoimmune phenomena in general.

N.B. Hydralazine : non utilisé en France ; α -méthyl-dopa (Aldomet®) : anti-hypertenseur ; procainamide (Promestyl®) : anti-arythmique ; D-pénicillamine (Trolovol®), sels d'or (Allôcrysine®) : utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ; propylthio-uracile : non utilisé en France : anti-thyroïdien.

TIRÉS A PART

Ph. Druet.