

Christian Boitard
Jean-François Bach

RÉFÉRENCES

1. Oates JA, Wood AJJ, Kahan BD. Drug therapy. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1725-38.
2. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine : a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 667-82.
3. Thomson AW, Nellid GH. Cyclosporin : use outside transplantation. *Br Med J* 1991 ; 302 : 4-5.
4. Feutren G, Papoz L, Assan R, et al. Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. *Lancet* 1986 ; 1 : 119-23.
5. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1574-82.
6. Tindall RSA, Rollins JA, Philips T, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 719-24.
7. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989 ; 11 : 1093-5.
8. Meyrier A and Collaborative Group of the Société de Néphrologie. Cyclosporin in the treatment of nephrosis. Minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 (suppl. 1) : 65-71.
9. Wiesner RH, Ludwig J, Lindor KD, et al. A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1419-23.
10. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, et al. Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990 ; 335 : 1051-5.
11. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991 ; 338 : 137-40.
12. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 277-84.
13. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992 ; 339 : 324-8.
14. Schrolber SL. Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 1991 ; 251 : 283-7.
15. Sigal NH, Dumont F, Durette P, et al. Is cyclophilin involved in the immunosuppressive and nephrotoxic mechanism of action of cyclosporin A ? *J Exp Med* 1991 ; 173 : 619-28.

ADRESSE

J.F. Bach : professeur d'immunologie. C. Boitard : professeur d'immunologie. Inserm U. 25, immunologie clinique, hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

LA CICLOSPORINE, UNE RÉVOLUTION EN THÉRAPEUTIQUE IMMUNOSUPPRESSIVE

La découverte en 1972 par J.-F. Borel de l'activité immunosuppressive de la ciclosporine A, un peptide cyclique de 11 acides aminés extrait d'un champignon découvert en 1969, *Tolypocladium inflatum gams*, et son utilisation pour la première fois en clinique humaine en 1977 chez des receveurs d'allogreffes de reins et de moelle osseuse, ont ouvert une ère nouvelle de la thérapeutique immunosuppressive. Plusieurs propriétés originales de la ciclosporine allaient rapidement distinguer ce produit de ceux antérieurement utilisés dans les greffes d'organes. La ciclosporine bloque l'activation lymphocytaire sans modifier l'ADN des lymphocytes, ce qui exclut toute dépression de l'hématopoïèse médullaire ou une action carcinogène directe et assure une action rapidement réversible. L'action de la ciclosporine sur le système immunitaire fait intervenir un récepteur cytosolique, la cyclophyliline, premier membre de la nouvelle famille des immunophyllines. La ciclosporine agit sélectivement sur les lymphocytes T de phénotype CD4⁺, responsables de la reconnaissance initiale de l'antigène et de la sécrétion de l'interleukine 2, qui favorise la prolifération des clones de lymphocytes T spécifiques de l'antigène. La ciclosporine bloque préférentiellement le développement des réactions d'hypersensibilité retardée, l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, et la production des anticorps T-dépendants. La réponse humorale, assurée par des anticorps, n'est bloquée que s'il s'agit de réponses primaires dépendant d'une activation par des lymphocytes T spécifiques, c'est-à-dire dirigées contre des antigènes T-dépendants [1]. Par ailleurs, la ciclosporine est métabolisée par le foie. Il n'est retrouvé qu'environ 1 % du produit natif dans les urines. La majorité des métabolites identifiés n'ont plus d'activité immunosuppressive ou n'ont qu'une activité très inférieure à celle du produit natif. L'administration de la ciclosporine A, contrairement à celle des produits qui la précédaient (l'azathioprine, le cyclophosphamide, les corticoïdes), peut enfin être suivie en clinique par le dosage du produit et de ses métabolites dans le sang grâce à des tests aujourd'hui largement répandus.

La ciclosporine s'est rapidement révélée douée d'une activité immunosuppressive supérieure à celle de l'azathioprine [2]. Cette supériorité explique qu'elle ait, pour une large part, supplanté les produits précédemment utilisés. L'avènement de la ciclosporine a permis un véritable redémarrage des allogreffes autres que celles de rein, en particulier de cœur, de foie et de pancréas. Dans les transplantations rénales, la ciclosporine s'est montrée d'une efficacité au moins équivalente, et souvent supérieure, à celle des traitements immunosuppresseurs conventionnels associant l'azathioprine, des corticoïdes, et éventuellement des sérums anti-lymphocytaires. Le bénéfice s'est révélé particulièrement net chez les malades à haut risque de rejet, tels que les sujets de plus de 55 ans, les receveurs d'une deuxième ou d'une troisième allogreffe, les forts « répondeurs », les sujets non transfusés. Les greffes de foie ont été particulièrement transformées par la ciclosporine. Alors qu'avant son utilisation, le maintien d'un greffon fonctionnel ne dépassait pas 30 à 35 % des cas un an après la greffe, la ciclosporine a rapidement doublé le pourcentage de survie des greffons dès le début des années 1980. De même, la ciclosporine a transformé les greffes cardiaques en un traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque majeure avec un taux très élevé de succès. Dans les greffes de moelle osseuse, la ciclosporine a démontré une grande efficacité dans le traitement des réactions du greffon contre l'hôte [2].

L'efficacité clinique de la ciclosporine, l'originalité de son action moléculaire, la définition claire de sa cible lymphocytaire, ont non seulement renouvelé l'immunothérapie des greffes d'organes, mais ont aussi ouvert de nouveaux champs aux thérapeutiques immunosuppressives dans le domaine des maladies auto-immunes [3]. L'utilisation d'immunosuppresseurs, en particulier des corticoïdes et du cyclophosphamide, avait longtemps été limitée aux maladies auto-immunes comportant une menace clinique immédiate, telles que le lupus avec atteinte cardiaque, neurologique ou surtout rénale, ou certaines vascularites. L'azathioprine s'était révélée dans l'ensemble peu efficace en regard des effets secondaires encourus. La puissance d'action de la ciclosporine, jointe à des effets secondaires modestes aux doses faibles désormais conseillées, a conduit à proposer son utilisation face à une menace clinique immédiate, mais aussi au cours de maladies auto-immunes où une immunosuppression n'avait jamais été utilisée. Il avait été observé que la ciclosporine avait un effet préventif ou curatif au cours de nombreuses maladies auto-immunes expérimentales induites par immunisation contre un extrait d'organe autologue ou un auto-antigène purifié incorporé dans de l'adjuvant complet de Freund, ou de maladies spontanées observées chez l'animal, en particulier les modèles de diabète insulino-dépendant observés chez le rat BB et la souris NOD, ou les modèles de lupus observés chez la souris. Les résultats spectaculaires dans les uvéites, la maladie de Behçet, les aplasies avec anémies, la maladie de Crohn, le diabète insulino-dépendant, la polyarthrite rhumatoïde, les syndromes néphrotiques, le psoriasis, la cirrhose biliaire primitive, l'asthme ou les dermatites atopiques vont probablement conduire à la mise sur le marché du produit dans plusieurs de ces maladies (notamment le psoriasis, les uvéites, la polyarthrite rhumatoïde et les syndromes néphrotiques) [4-13]. L'efficacité démontrée de la ciclosporine dans ces affections apporte d'ailleurs un argument majeur en faveur du rôle d'une réaction immunitaire cellulaire dans leur développement,

parfois encore contestée. C'est notamment le cas dans le diabète insulino-dépendant, où cet argument demeure actuellement le plus direct en faveur du rôle de l'auto-immunité dans la maladie humaine. C'est aussi le cas dans les maladies où la responsabilité directe d'une réaction immunitaire dans les lésions observées reposait sur des arguments très indirects et souvent insuffisants, notamment les syndromes néphrotiques, le psoriasis, la dermatite atopique, la maladie de Crohn ou l'asthme.

L'indication de la ciclosporine dans ces maladies a conduit à en modifier les modalités pratiques d'utilisation. Nombre de ces maladies sont des affections chroniques, ne mettant pas en jeu un risque vital à court terme, mais sérieuses à plus long terme. La prescription d'un immunosuppresseur puissant dans ces indications a conduit à discuter en profondeur les risques encourus vis-à-vis des bénéfices attendus de l'immunosuppression. Le diabète donne un bon exemple de l'évolution des attitudes permises par la ciclosporine. Les études contrôlées contre placebo ont montré que le risque infectieux, craint *a priori*, ne se confirmait pas dans la pratique (aucune infection à germe opportuniste ne fut observée). En fait, utilisée à doses modérées (5-6 mg/kg), pendant un temps limité, la ciclosporine n'expose pas à un risque infectieux ou tumoral significatif, en particulier celui du développement de lymphomes. L'utilisation de ces doses faibles de ciclosporine associée au suivi des taux sériques permet aussi d'éviter les effets secondaires propres liés à la fixation du produit dans des tissus non lymphoïdes, surtout le rein, et d'en définir des modalités d'efficacité nouvelles dans des schémas thérapeutiques renouvelés, utilisant par exemple la ciclosporine comme relai d'un traitement par des anticorps monoclonaux. Cette maîtrise des effets secondaires, complétée en transplantation d'organes par le recours à l'association à de faibles doses des autres produits (azathioprine, corticoïdes), laisse penser que le problème n'est peut-être pas tellement des produits potentiellement moins toxiques, en particulier moins néphrotoxiques, comme pourraient l'être

le FK506, la rapamycine ou l'acide mycophénolique, mais la découverte de procédés d'intervention plus sélectifs ou, mieux, spécifiques de l'antigène.

On voit donc bien les multiples retombées thérapeutiques et physiopathologiques que l'originalité d'action de la ciclosporine a engendrées en élargissant les indications des traitements immunosuppresseurs. L'importance historique de la ciclosporine découle aussi de l'identification de sa cible cytoplasmique, la cyclophiline, dont la séquence, l'activité enzymatique (peptidyl-prolyl isomérase) [14], ont fait découvrir une famille de nouvelles molécules (les immunophyllines), cibles potentielles de nouveaux médicaments dont l'identification des ligands physiologiques ouvre des horizons nouveaux sur les mécanismes de l'activation lymphocytaire. La recherche d'analogues de la ciclosporine qui conserveraient son action immunosuppressive sans en partager l'action sur d'autres tissus tels que le rein [15] reste néanmoins une voie de recherche intéressante pour faciliter l'immunosuppression clinique avant que de nouvelles méthodes plus spécifiques soient accessibles ■

TIRÉS A PART

J.-F. Bach.

Le professeur J.E. Dumont, de l'Université Libre de Bruxelles, a reçu, pour l'année 1992, le Prix International Dautrebande de physiopathologie pour ses travaux sur la régulation de la fonction et des gènes thyroïdiens, le clonage des gènes codant pour des protéines clés de cette régulation, la démonstration du rôle de l'AMP cyclique dans l'induction de la prolifération des cellules thyroïdiennes et pour l'application de tous ces résultats à la compréhension de la pathogenèse de l'hypothyroïdie congénitale et de la maladie de Basedow. Ce prix est de 120 000 \$.