

l'échange plasmatique peut être efficace : il s'agit en particulier des cytopénies autoimmunes, des cryoglobulinémies mixtes et des anticoagulants circulants.

L'échange plasmatique étant considéré comme une thérapeutique non spécifique, sa prescription doit s'inscrire pour chaque affection dans une logistique qui tiendra compte de l'efficacité attendue du traitement classique, de la gravité et de la réversibilité, ou non, de l'atteinte des organes cibles ainsi que des paramètres conditionnant l'efficacité de l'épuration. Ces paramètres comprennent le volume de plasma épuré, la fréquence des échanges plasmatiques, l'espace de diffusion et la cinétique des produits de la réponse immune. Malheureusement, ces derniers critères restent très difficiles à préciser. En effet, les paramètres d'efficacité sont rendus très aléatoires par le fait que les marqueurs biologiques font appel à des techniques de dosage souvent imprécises, avec, en particulier, absence de dosage pondéral ou d'interprétation difficile par exemple dans le cas des complexes immuns qui pourraient se former in situ [4].

En résumé, bien que l'épuration plasmatique soit devenue fiable pour des équipes entraînées, compétitive sur le plan financier malgré un prix de revient apparemment élevé (si l'on tient compte de la réduction des temps d'hospitalisation et des séquelles), son intérêt dans l'avenir apparaît limité dans l'état actuel de la technologie. Toutefois le développement de ligands plus ou moins spécifiques, actuellement en cours d'élaboration ou d'expérimentation, devrait permettre non seulement de réduire les risques et le coût du traitement, mais également d'améliorer la connaissance physiopathologique de certaines maladies autoimmunes, ce qui pourrait déboucher à plus long terme sur un abord thérapeutique mieux adapté.

Dr. Annette Bussel
Centre d'hémodiologie-transfusion. Hôpital Saint-Louis,
2, place du Dr.-A.-Fournier,
75010 Paris.

Cyclosporine au cours des maladies autoimmunes

La cyclosporine* est un peptide cyclique d'origine fongique constitué de 11 acides aminés et doué d'une puissante activité immunosuppressive. Contrairement aux immunosuppresseurs conventionnels, la cyclosporine n'interfère pas avec le métabolisme de l'ADN mais inhibe de façon sélective et réversible l'activation des lymphocytes T auxiliaires, par l'intermédiaire d'une inhibition de la production d'interleukine 2. La cyclosporine provoque plusieurs effets secondaires dont le plus gênant, mais cependant réversible, est la néphrotoxicité. La surveillance de ce traitement impose des dosages sanguins réguliers de la cyclosporine. Ce médicament a indiscutablement amélioré depuis 1977 les résultats des transplantations d'organe où il est actuellement largement utilisé; il a été l'objet de revues récentes [5-8]. En revanche, son utilisation depuis 1980 au cours des maladies autoimmunes fait l'objet de nombreux essais préliminaires et n'est pas encore codifiée. Au cours des maladies autoimmunes expérimentales, l'effet de la cyclosporine est plus spectaculaire lorsqu'elle est utilisée de façon préventive, mais elle est également efficace de façon curative lorsqu'elle est administrée lors des premiers signes de la maladie. Cependant, dans ce cas, la maladie rechute fréquemment à l'arrêt du traitement (encéphalomyélite, myasthénie, thyroïdite expérimentales).

L'expérience clinique de la cyclosporine A au cours des maladies autoimmunes humaines est encore limitée. L'efficacité de la cyclosporine semble indiscutable au cours des uvéites graves corticorésistantes, secondaires ou non à la maladie de Behcet. L'action de la cyclosporine a été étudiée au cours du diabète

insulino-dépendant de type 1 (où de nombreux arguments font suspecter la responsabilité d'une autoimmunité anticellules insulino-sécrétrices). Deux études ouvertes ont été menées, l'une au Canada (C.R. Stiller), l'autre à Paris à l'Hôpital Necker (R. Assan et J.F. Bach). Dans notre étude portant sur 12 malades, les besoins moyens en insuline étaient de 46 U par jour avant traitement, de 6 U par jour au 7^e mois de traitement. Quatre malades sont en rémission complète après le 6^e mois. Ce résultat justifie une étude en double insu, actuellement en cours. Les essais au cours du lupus sont plus limités. Dans l'étude entreprise à l'hôpital Necker, 11 malades lupiques corticorésistants ou corticodépendants sont en cours de traitement. Cette étude préliminaire démontre une efficacité clinique, mais il faut prendre en compte les effets secondaires qui sont fréquents : néphrotoxicité modérée, hypertension artérielle, troubles digestifs et asthénie. Dans ces deux maladies, diabète et lupus, l'efficacité clinique contraste avec l'absence de modification du taux des autoanticorps (anti-îlots et anti-ADN natif), suggérant que le médi-

Tableau I
CYCLOSPORINE
AU COURS DES MALADIES
AUTOIMMUNES HUMAINES

étude portant sur un groupe de malades

diabète insulino-dépendant
lupus érythémateux disséminé
uvéite
arthrite rhumatoïde
Behcet

cas isolés

cirrhose biliaire primitive
exophtalmie (Basedow) maligne
aplasie
purpura thrombopénique
sarcoïdose
maladie de Crohn
psoriasis
polymyosite-dermatomyosite
polychondrite
myasthénie
sclérose en plaques
syndrome néphrotique

* Cyclosporine Sandoz.

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 (antihæmophilic 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