

La sclérodermie... une affaire de famille

La sclérodermie est une maladie auto-immune rare, à très large prédominance féminine, dont le début se situe le plus souvent entre 45 et 55 ans, suggérant qu'elle pourrait survenir 15 à 20 ans après les grossesses. Les signes majeurs en sont une fibrose cutanée et viscérale, et des lésions endothéliales de la microvasculature typiquement accompagnées d'une prolifération du tissu sous-endothélial. On observe une infiltration leucocytaire, avec production d'auto-anticorps et stimulation des cytokines inflammatoires, tous signes qui ne sont pas sans rappeler ceux de la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD pour *graft versus host disease*), complication classique de certaines greffes de moelle [1]. L'hypothèse qu'une GvDH pourrait être consécutive à un transfert transplacentaire de cellules fœtales chez la mère a été récemment explorée par deux équipes américaines de Philadelphie [2] et de Seattle [3].

On sait, en effet, que des échanges transplacentaires de cellules sanguines sont très précoces, dès la 5^e ou la 6^e semaine de gestation, la fréquence augmentant jusqu'à 70 % au cours du 3^e trimestre. Ces échanges sont bidirectionnels, et un transfert de cellules T maternelles a été décrit comme responsable d'un érythème néonatal toxique. Le transfert est, cependant, à prédominance du fœtus vers la mère, et la recherche d'érythroblastes fœtaux dans la circulation maternelle a été récemment proposée comme voie d'abord non invasive pour un diagnostic prénatal (*m/s n° 11, vol. 13, p. 1356*). On sait aussi que la persistance de cellules souches hématopoïétiques d'origine fœtale a été retrouvée dans la circulation maternelle jusqu'à 27 ans après une naissance [4]. Ces progéniteurs CD34⁺ et CD38⁺ restent capables de

différenciation en cellules immuno-compétentes.

La démarche initiale a été la même pour les deux équipes de recherche : la mise en évidence de cellules fœtales dans la circulation. Les séries examinées étaient un peu différentes, mais comportaient toujours une série de patientes, une série témoin, et, dans l'étude de Seattle, une troisième série faite des sœurs bien portantes de sujets malades. Dans les deux études aussi, c'est une séquence spécifique du chromosome Y qui a été recherchée, permettant d'évaluer le nombre de cellules d'origine masculine dans le sang périphérique, et sa présence rapportée à la notion de naissance antérieure d'au moins un fils. Les résultats sont comparables, particulièrement spectaculaires dans la série de Seattle : la séquence spécifique a été retrouvée dans l'équivalent de 11,1 cellules (0,38 chez les témoins) pour 16 ml de sang total ($p = 0,0007$). Dans l'autre série, c'est le nombre de patientes chez lesquelles la séquence *DYZ1* est retrouvée qui est donnée : 11 sur 19 (58 %) contre 0 sur 68 témoins atteintes d'autres affections inflammatoires ($p < 0,001$). La présence de cette séquence Y a été vérifiée dans quelques cas par l'hybridation *in situ* de lymphocytes sélectionnés CD14⁺/CD45⁺ et CD3⁺, démontrés ainsi être d'origine masculine. L'âge des sujets examinés, le temps écoulé depuis la dernière naissance étaient absolument comparables. L'équipe de Philadelphie a ensuite poursuivi son investigation en recherchant, par hybridation *in situ* fluorescente, la même séquence spécifique dans les infiltrats cellulaires inflammatoires prélevés au niveau de la matrice extracellulaire profonde du derme. Les résultats, positifs chez la majorité des patientes, n'ont

jamais été retrouvés dans une biopsie cutanée des sujets témoins.

Dans une seconde étape, les auteurs ont cherché à déterminer les causes de l'association entre un événement banal, comme le passage transplacentaire de cellules sanguines, et une maladie rare comme la sclérodermie [5]. Le microchimérisme observé pourrait s'expliquer par une tolérance maintenue dans les organes lymphoïdes maternels à la greffe semi-allogénique de cellules fœtales. L'équipe de Nelson, à Seattle, a, dans cette perspective, étudié la compatibilité HLA de toutes les femmes dont les enfants étaient également accessibles. Une compatibilité HLA classe II avec au moins un enfant a été retrouvée chez les patientes présentant une sclérodermie plus souvent que chez les témoins ; cela est vrai et particulièrement net dans le cas de DRB1 (13/21, soit 62 %, contre 5/32, soit 16 % chez les témoins, $p = 0,001$), effet exacerbé par l'homozygotie de l'enfant, alors qu'aucune corrélation n'a pu être observée concernant les molécules HLA classe I. Les auteurs concluaient au caractère favorisant, mais non essentiel, de cette compatibilité. L'équipe d'Artlett, de son côté, montrait également une fréquence accrue de compatibilité mère/enfant des molécules HLA classe II (26/37, soit 70,2 % contre 9/42, soit 21 %) [6]. Les auteurs, dans ce cas, notaient de plus que, dans quatre cas de sclérodermie plus juvénile, c'est avec leurs mères et non plus leurs enfants que les femmes présentaient une compatibilité HLA, et qu'on pouvait sans doute évoquer là une très longue persistance de cellules maternelles. Si l'on ajoute les quelques rares cas où on suspecte, à l'origine d'une sclérodermie, le transfert de cellules souches au cours d'une transfusion antérieure, on pourrait peut-être dire

que personne n'est à l'abri de ce processus auto-agressif, et que le stimulus déclenchant reste d'importance majeure. Infection intercurrente, cytokine, facteur de croissance, peuvent activer des cellules chimères et les rendre agressives.

D.L.

1. Tiberghien P, Cahn J, Hervé P. Modulation de la réactivité allogénique après la greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Med Sci* 1997; 13: 312-22.
2. Arlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1186-91.
3. Nelson, JL, Furst DE, Maloney S, Evans PC, Smith A, Bean MA, Bianchi DW. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998; 351: 559-62.

4. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years post partum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 705-8.

5. Tyndall A, Gratwohl A. Microchimerism: Friend or foe? *Nat Med* 1998; 4: 386-8.

6. Artlett CM, Welsh KI, Black CM, Jimenez SA. Fetal-maternal compatibility confers susceptibility to systemic sclerosis. *Immunogenetics* 1998; 47: 17-22.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Sélection et rôle des lymphocytes T $\gamma\delta$.** Les lymphocytes T $\gamma\delta$ interviennent dans la lutte contre les micro-organismes sans que l'on sache précisément quel rôle ils jouent ni les antigènes qu'ils reconnaissent. L'expression d'un récepteur $\gamma\delta$ unique est le plus souvent associé à un site anatomique particulier. En fait, Mallick-Wood *et al.* (New Haven, CT, USA) viennent de montrer que des lymphocytes T portant des récepteurs $\gamma\delta$ différents mais partageant un déterminant conformationnel (idiotype) peuvent très bien être sélectionnés dans les mêmes sites anatomiques [1]. Comme pour les immunoglobulines, c'est donc la conformation plus que la séquence des fragments géniques recombinés qui détermine la fonction et le développement du répertoire des lymphocytes T $\gamma\delta$. Chez l'homme, 70 % à 90 % des lymphocytes T $\gamma\delta$ de l'épithélium intestinal expriment le fragment génique V δ 1. On leur adjoint une fonction de sentinelle pour les protéines du soi exprimées en réponse au stress de l'épithélium provoqué par les infections et la destruction tissulaire. Leur présence coïncide avec des protéines non classiques du complexe majeur d'histocompatibilité appelées MIC-A et MIC-B. Les gènes *MIC-A* et *MIC-B* s'expriment préférentiellement en réponse au stress et possèdent d'ailleurs des régions promotrices *heat shock*. Groh *et al.* (Seattle, WA, USA) ont isolé des lymphocytes T $\gamma\delta$ intestinaux et montré qu'ils reconnaissent en effet les protéines MIC-A et MIC-B en l'absence d'antigènes particuliers

[2]. Cette reconnaissance de protéines du soi induites par le stress serait un des mécanismes primaires de la surveillance immunologique. Elle conduirait à l'élimination des cellules stressées et au maintien de l'homéostasie de l'épithélium.

[1. Mallick-Wood CA, *et al.* *Science* 1998; 279: 1729-33.]

[2. Groh V, *et al.* *Science* 1998; 279: 1737-40.]

■■■■ **Peut-on augmenter l'efficacité d'un vaccin ADN en le ciblant vers les organes lymphoïdes?** La vaccination par l'ADN est une piste de recherche très actuelle (*m/s n° 4, vol. 9, p. 482; n° 2, vol. 12, p. 253*). Par analogie avec la réaction immune contre une infection virale, il serait souhaitable, pour améliorer la réponse immunitaire à cette vaccination, que l'antigène soit exprimé dans les organes lymphoïdes. Ce résultat semble obtenu par une équipe australienne qui a pu cibler un vaccin ADN vers les organes lymphoïdes [1]. Pour ce faire, les auteurs ont employé pour immuniser des souris un ADN codant pour des protéines fusionnant l'antigène, dans cet essai une IgG humaine, et un ligand dont le récepteur est spécifique des organes lymphoïdes. Les ligands utilisés étaient, soit le domaine cellulaire de la L-sélectine, soit l'antigène CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), ciblés, respectivement, vers des récepteurs des cellules endothéliales des veinules des nodules lymphoïdes et des cellules APC (*antigen-presenting cells*). La réaction

immunitaire induite par ces protéines de fusion (L-SELIG et CTLAIG) a été mesurée par comparaison à l'antigène seul (hIg). Les auteurs ont montré une augmentation très importante, et une accélération de la réponse immunitaire humorale, majoritaire avec la protéine CTLAIG. La réponse immunitaire cellulaire était augmentée aussi, mais de façon moindre. Il est intéressant de noter que les sous-classes d'immunoglobulines stimulées différaient selon la protéine: IgG2a avec L-SELIG, IgG1 avec CTLAIG. Or, ces deux IgG diffèrent fonctionnellement, et sont considérées comme indicateurs de l'induction d'une réponse différente de type Th1 pour IgG2a, Th2 pour IgG1. La production d'IgG1 après immunisation par CTLAIG étant nettement la plus élevée, l'éventualité d'une immunomodulation non spécifique a été écartée en montrant que la spécificité persistait avec l'emploi de doses beaucoup plus faibles. Les contrôles ont aussi comporté une immunisation par voie intramusculaire comparant les protéines de fusion à l'antigène seul, ainsi que la construction similaire d'autres vaccins ADN, en particulier un antigène contre la cysticercose. Il semble donc que la méthode utilisée, ciblant directement un ADN vers les organes lymphoïdes, soit une voie générique qui permettrait d'augmenter une réponse immunitaire en l'absence d'adjuvant.

[1. Boyle JS, *et al.* *Nature* 1998; 392: 408-11.]