

# Réflexions sur deux méthodes de traitement de la polyarthrite rhumatoïde séro-positve

Autor(en): **Roudier, Robert / Menkès, Michel**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences et compte rendu des séances de la Société**

Band (Jahr): **38 (1985)**

Heft 2

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-740470>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## RÉFLEXIONS SUR DEUX MÉTHODES DE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SÉRO-POSITIVE.

PAR

**Robert ROUDIER\* et Michel MENKÈS\*\***

«A tout moment le déjà-vu nous apparaît comme un jamais-encore-vu, dans sa jeune et inédite nouveauté; à tout moment nous faisons connaissance avec ce que nous connaissions depuis toujours, mais que nous n'avions jamais vraiment regardé; et l'on a beau nous dire: "vous le saviez pourtant", nous en sommes pourtant toujours aussi étonnés.».

Vladimir JANKÉLÉVITCH.

### RÉSUMÉ

Reprenant la discussion d'une observation vieille de vingt ans, les auteurs ont envisagé l'utilisation de la méthode exposée en 1979 pour le «Contrôle de la Synthèse des immunoglobulines Spécifiques», au traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde.

1) Une première possibilité conduisait à la préparation des Facteurs Rhumatoïdes, (anti-chaînes lourdes gamma), puis à leur utilisation en tant «qu'information introduite dans la boucle de rétro-action d'un automatisme, pour freiner la synthèse des auto-anticorps».

2) La seconde possibilité (calquée sur le traitement des spondylarthrites à antigène-cible HLA.B27) consistait à protéger les marqueurs HLA.DR de spécificité correspondante, c'est-à-dire à utiliser un sérum anti-DR dilué, pour inhiber la synthèse des auto-anticorps anti-DR.

Les deux méthodes conduisent à des résultats à ce point comparables, qu'il faut conclure à l'identité de l'un des épitopes d'HLA.DR, et d'un motif antigénique des chaînes lourdes gamma.

### SUMMARY

Taking up again an observation which dates back twenty years, the authors have considered the use of the method explained in 1979 for the "Control of the synthesis of specific immunoglobulins", for the treatment of rheumatoid polyarthritis.

1) A first approach led to the preparation of the Rheumatoid Factors (heavy gamma anti-chains), then to their use as "information introduced into the feedback loop of an automatism, to inhibit the synthesis of the auto-antibodies".

2) The second approach (based on the treatment of spondylarthrites with HLA.B27 target-antigens) consisted in protecting the HLA.DR markers of corresponding specificity, that is, using a diluted anti-DR serum to inhibit the synthesis of the anti-DR auto-antibodies.

The two methods lead to results which are so comparable with one another that one must conclude that there is an identity between one of the HLA.DR epitopes and an antigenic feature of the heavy gamma chains.

\* Consultation des Maladies Auto-Immunes. Clinique Mutualiste. 107 rue de Trarieux, Lyon; ou 31 rue Boileau, 69006 Lyon.

\*\* 70, route de Florissant, 1206 Genève.

## L'OBSERVATION INITIALE

Françoise F. est âgée de dix-huit ans quand elle consulte, sur le conseil du docteur Jean GRAVIER, médecin-cardiologue, (Lyon), le 14 novembre 1962, pour hydarthroses des genoux dont l'apparition est rythmée par la ponte-ovulaire.

Antécédents: En 1952 amygdaléctomie pour angines fréquentes, et quelques arthralgies au décours des angines.

Cinq ans plus tard, primo-atteinte de rhumatisme articulaire aigu, trois mois de lit; dix-huit mois de traitement préventif, (pénicilline + aspirine).

En 1959 rechute du RAA, avec endocardite qui régresse sans séquelle cardiaque.

Lors de la première consultation la malade est pâle, asthénique, épistaxis fréquents, mains un peu tendues et douloureuses.

L'aspect le plus curieux de cette symptomatologie est l'apparition mensuelle, lors de la ponte ovulaire, au quatorzième jour après le début des règles, d'une hydarthrose importante des deux genoux, qui persiste trois à quatre jours, puis régresse et disparaît une semaine avant la fin du cycle.

A l'époque nous tentions d'explorer les mécanismes immunitaires des rhumatismes chroniques, en pratiquant des intra-dermoréactions à l'aide d'immun-sérums de spécificités variées, (anti-staphylococcique, anti-pneumococcique, anti-streptococcique, etc.)

Un tel test fut pratiqué le 14.XI.1962. Lors de la lecture le 15.XI tout était négatif. La malade se trouvait alors au 4<sup>e</sup> jour de son cycle.

Dix jours plus tard, elle revenait spontanément à la consultation pour montrer une hydarthrose des genoux, très importante, et une série de taches rouges au niveau des points d'injection des immun-sérums testés.

Hydarthrose et rubéfaction des points d'injection étaient apparus simultanément.

L'INTERPRÉTATION nous semble aujourd'hui évidente. La ponte ovulaire libère au niveau de la séreuse péritonéale, outre l'ovule, une petite quantité de sang, dont le plasma contient quinze grammes pour mille d'IgG.

Le système immunitaire réagit à la présence de ces IgG, en synthétisant des facteurs rhumatoïdes. Les facteurs rhumatoïdes attaquent le seul point commun à ces immun-sérums, les chaînes lourdes gamma. Et simultanément se constitue l'hydarthrose.

Donc les anti-chaînes lourdes gamma, (ou facteurs rhumatoïdes), sont responsables de l'attaque des synoviales articulaires.

Lorsque quinze ans plus tard nous avons su que:

«l'introduction de traces de l'anticorps spécifique, correspondant à un antigène donné, permet de contrôler avec une extraordinaire économie de moyens, plusieurs groupes d'affections liées à une anomalie qualitative ou quantitative des immunoglobulines.

...Les traces d'Ig injectées portent une information, qui introduite dans la boucle de rétro-action d'un automatisme, règle la synthèse de l'anticorps correspondant».

Dès lors la première méthode de traitement était bien évidente:

- 1) Préparer les anti-chaînes lourdes gamma. Nous sommes parti des IgG humaines à 16,5% du C.T.S., et nous avons préparé un lapin, par injection intradermique d'IgG, en présence de MDP Pasteur.
- 2) Vérifier les possibilités d'utilisation thérapeutique de ces «sérums-porte-information».

Les premiers essais, à l'automne 1981, furent encourageant. Nous l'avons largement utilisée depuis trois ans.

LA SECONDE MÉTHODE procédait d'un raisonnement par analogie avec le traitement immunologique de la Spondylarthrite ankylosante.

Dans 96% des cas la spondylarthrite est liée à l'attaque de l'antigène-cible HLA.B27, par le système immunitaire. Il semblait nécessaire de retenir, au *moins en tant qu'hypothèse de travail*, l'existence d'un mécanisme de même nature, affectant les marqueurs DR. La corrélation P.C.R.-H.L.A.DR4 était bien connue. Nous l'avons nous-même évaluée à 56%.

De plus, le «dur contact des réalités cliniques» conduisait à l'interprétation: DR 4 est un antigène-cible.

Voici ces faits.

- 44 sur 78 des P.C.R de notre statistique sont DR 4,
- 6 syndromes de Gougerot-Sjögren sur 15 également,
- 2 sclérodermies sur 6 groupées,
- 3 sclérose-en-plaques sur 6 groupées,
- 3 diabètes juvéniles insulino-dépendants sur 6 groupés le sont également.

Il nous paraît difficile de soutenir qu'au «voisinage de l'extrémité de la sixième paire de chromosomes, chez l'homme, au voisinage du gène codant pour le marqueur DR 4, se trouvent les gènes codant pour les mécanismes immunologiques de la P.C.R, de la sclérodermie, du syndrome de Goujerot-Sjögren, de la sclérose-en-plaque, et du diabète insulino-dépendant!

Au contraire la notion d'antigène-cible, ou d'antigène-exposé, (susceptible d'être pris pour cible par d'éventuels auto-anticorps), paraissait plus acceptable.

Le second traitement immunologique fut mis au banc-d'essai fin 1983. Nous injectons des traces d'immunoglobulines anti DR de spécificité correspondante aux marqueurs du malade.

Les résultats des 78 traitements ainsi conduits sont également bons.

#### COMPARAISON

Ainsi nous avons été amené tout naturellement à comparer les résultats des deux méthodes, afin de choisir la plus efficace.

Cent quarante-neuf malades au total ont été traités par les deux méthodes réunies:  
71 par inhibition de synthèse des facteurs rhumatoïdes,  
78 par sérum anti-DR de spécificité correspondante.

La répartition s'est faite au hasard. Les malades susceptibles d'obtenir un groupage HLA complet, (avec DR), entrent dans la seconde catégorie. Les autres dans la première.

Le tableau ci-contre résume les caractéristiques de ces deux groupes.

#### COMPARAISON ENTRE LES DEUX MODES DE TRAITEMENT.

	Sérum anti-chaîne lourde gamma	Sérum anti-DR
Nombre de malades:	71	78
Sexe Masculin	15	12
Sexe Féminin	56	66
Avec Thyroïdite	3	3
Avec diabète insulino-dépendant	5	4
Avec Gougerot	6	9
Avec Dermatomyosite	0	2
Avec sclérose en plaques	0	1
Formes malignes	1	4
En traitement corticoïde continu	8	7
Sous Immuno-suppresseur	2	3
Etat actuel bon	59	68
amélioré	9	6
échec	2	4
Décès	1	0

«INCIDENTS» en cours de traitement.

A) Six de nos P.C.R prenaient de 5 à 15 gouttes de Thyroxine par jour, pour hypothyroïdie ayant succédé à une thyroïdite de Hashimoto.

Le premier de ces six malades, (traité par inhibition du facteur rhumatoïde), présenta à partir de la troisième semaine de traitement, des crises de tachycardie sinusale, qui nous posèrent quelques problèmes de diagnostic. Nous avons réduit puis supprimé la Thyroxine. L'exploration radio-immunologique a montré la reprise d'activité du corps thyroïde.

Les cinq autres malades qui présentaient l'association PCR-hypoth. ont tous présenté entre la troisième et la cinquième semaine de traitement des épisodes tachycardiques comparables.

Aucune différence n'est apparue liée au mode de traitement immunologique choisi.

B) Les neuf diabètes juvéniles insulino-dépendants traités ont présenté dès la première injection intradermique, dans un délai de trente-six heures environ, des malaises hypoglycémiques.

La quantité d'insuline quotidienne variait selon les malades, entre 37 et 80 unités. (Le malade le plus insulino-dépendant bénéficiait d'une pompe à insuline).

Ces hypo-glycémies ont amené, pour les neuf malades, une réduction des doses initiales allant de 20% à 50%. La plus anciennement traitée de ces malades vient à la consultation depuis cinq mois... et depuis deux mois pour le dernier.

L'évolution de la réduction des doses d'insuline mérite d'être plus longtemps suivie. Aucune différence n'est apparue liée au mode de traitement choisi.

C) Les quinze malades présentant une association P.C.R-Gougerot, se sont comportés comme un groupe homogène, sans que le délai de reprise de la sécrétion salivaire, ou que l'amélioration du test de Shirmer, aient été influencés par le mode de traitement immunologique choisi.

La reprise de la salivation intervient la première, vers la quatrième semaine de traitement. C'est une reprise sécrétoire de quelques heures.

La salive est hyper-visqueuse, d'une saveur anormale, «métallique». Puis progressivement, en six à huit semaines, ces anomalies régressent. Le rétablissement du confort oculaire est un peu plus lent, lié probablement à des problèmes de kératite auto-immune, qui se superposent à l'hypolacrémie. (Confer, sur ce point précis, les travaux de DEMILLIÈRE & coll, et plus spécialement la thèse de Philippe PARTOUCHE, centrée sur les kératites au cours du Syndrome de Gougerot-Sjögren, et la thèse de Christine BOIDIN, qui traite des kératites allergiques).

Aucune différence n'est apparue liée au mode de traitement immunologique choisi.

D) Nous avons traité quatre formes malignes de P.C.R pendant l'année 1984, et une en 1983.

Le malade traité en 1983 est décédé, sans que la tentative thérapeutique que nous avons faite, ait pu infléchir l'évolution de l'affection sous traitement médicamenteux classique.

Nous ne disposions alors que de la seule fraction IgM du facteur rhumatoïde.

En 1984 nous disposions d'excellents sérums anti-DR de toutes les spécificités connues. L'évolution des lésions de vascularite nécrotique, chez trois des quatre malades traités, fut immédiatement favorable.

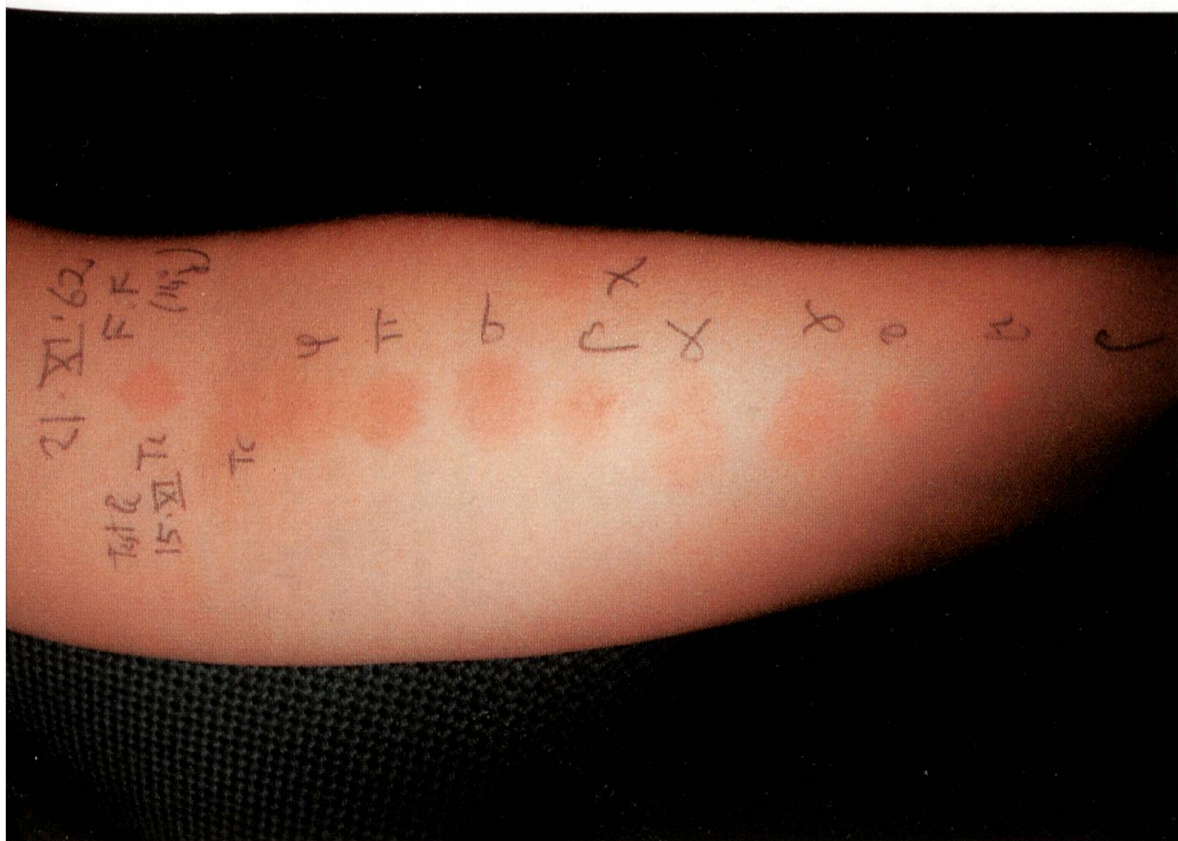
La quatrième malade ne pesait plus que trente sept kilos quand nous avons réussi à contrôler sa maladie inflammatoire. Elle présentait un zona intercostal qui posait à lui seul, chez une malade sous traitement corticoïde continu, un problème immunologique difficile. *Le traitement immunologique de la P.C.R* nous a donné l'impression de renforcer les défenses anti-virales. Nous reviendrons sur ce point.

Cette volumineuse hydarthrose va disparaître en quatre à cinq jours, pour se reconstituer aussi brusquement lors de la ponte ovulaire, au cycle suivant. Le parfait synchronisme entre l'apparition de l'hydarthrose, et la détection, par le test, des anti-gamma globulines, nous a conduit à établir un lien de cause à effet entre ces deux faits.

Dès lors l'abord immunologique de ce type de rhumatisme inflammatoire devenait possible.

Le test pratiqué le 15.XI.62 était négatif. A cette époque nous détectons les anti-gamma globulines en pratiquant des intra-dermo-réactions avec des immuns-sérums de spécificités variées.

Au 8<sup>e</sup> jour du cycle les tests étaient négatifs. Au 14<sup>e</sup> jour l'ensemble des intra-dermo-réactions se posaient, en même temps qu'apparaissaient les hydarthroses des genoux. Notez la distension du cul-de-sac rotulien, le bombement poplité, l'effacement des reliefs articulaires du genou.





Les deux tests ici reproduits concernent des malades atteints de rhumatismes inflammatoires. Notez la spécificité de la réaction qui n'a positivement que la seconde intra-dermique à partir du haut. Elle correspond au sérum anti-streptococcique polyvalent.

Si le type de facteur rhumatoïde en cause ne positive que les seuls anticorps anti-streptococciques, c'est que l'antigène-cible de la chaîne lourde gamma est situé au voisinage de la pièce anticorps, ( $f(ab)$ ).

Dans l'observation de Mlle F.F., les anti-chaînes gamma n'avaient aucun lien, avec telle ou telle spéci-

ficité des immuno-globulines testées. Elles visaient un déterminant antigénique situé à l'opposé de la pièce anticorps, le fragment  $f(c)$ .

Nous avons voulu savoir si c'était la pièce anticorps elle-même qui constituait l'antigène-cible des facteurs rhumatoïdes, chez un malade atteint de rhumatisme inflammatoire post-streptococcique. Les tests pratiqués avec des sérums anti-streptococcique spécifiques de sous-groupes différents, montrent que la positivité concerne *tous* les sérums anti-streptococciques. Donc la pièce anti-corps n'est pas l'antigène-cible lui-même.

CONCLUSIONS





## CONCLUSIONS

L'extraordinaire similitude des résultats obtenus par l'utilisation en parallèle des deux méthodes de traitement immunologique de la P.C.R, suggère qu'il s'agit vraisemblablement de deux perceptions distinctes de la même réalité biochimique.

Nous pensons que la structure antigénique des marqueurs DR, comporte une sous-unité antigénique identique aux motifs antigéniques des chaînes lourdes gamma, qui suscitent la synthèse des facteurs rhumatoïdes.

Il appartiendra aux immuno-chimistes, auxquels nous avons soumis ce problème, d'infirmier ou de confirmer ce point de vue.

Ce que nous en retiendrons ici c'est un schéma visant à décrire les mécanismes immunologiques de la P.C.R séro-positif.

Lorsque le système immunitaire de l'homme rejette un micro-organisme pathogène, qui porte un antigène identique à l'un des antigènes définissant le « moi-biologique » de l'hôte, plusieurs mécanismes sont mis en œuvre.

1) Des IgE sont synthétisées. En cas de rencontre avec leur antigène-cible. l'histidine-décarboxylase est activée. Ceci entraîne une libération d'histamine au point de rencontre antigène-anticorps. La vaso-dilatation induite provoque la transsudation locale de plasma hors des capillaires dilatés, et la migration de cellules-mémoires au contact de l'antigène.

Elles évaluent la configuration de la zone à la périphérie de l'antigène-commun.

Si cette configuration est conforme au « moi-biologique », la fonction T-suppressive est activée, pour l'antigène en cause. Il y a tolérance immunologique.

Si la configuration n'est pas conforme au « moi-biologique », les cellules T-helpers diffusent les caractéristiques de l'antigène à rejeter.

Ainsi, pour nous, les IgE servent à déléguer aux cellules-mémoires la décision de rejet, qui ne peut être laissée à la merci d'un mécanisme de « tout-ou-rien », comme le réalise par exemple une IgG anti-chlamydia, capable de léser l'antigène HLA.B27 partout où elle le rencontre, et même au niveau vertébral, quand ce marqueur y est accessible.

« Etre allergique à "...signifie pour nous," avoir un antigène en commun avec »...

2) Lorsque pour protéger le « moi-biologique » attaqué par un micro-organisme pathogène, le système immunitaire est amené à synthétiser des IgG, contre un prédateur porteur d'un antigène-commun, aussitôt le rejet de l'agresseur réalisé, plusieurs types de facteurs rhumatoïdes dirigés contre les idiotypes et les allotypes des chaînes-lourdes-gamma-« anti-antigène-commun », éliminent du milieu intérieur de l'hôte, les IgG potentiellement dangereuses pour l'un des antigènes du « moi ».

Les facteurs rhumatoïdes ainsi synthétisés vont attaquer les marqueurs DR au niveau de l'épitope correspondant. Ainsi commence la maladie rhumatismale.

Mais de nouvelles observations conduisent à prêter à cette attaque des marqueurs DR, par les facteurs rhumatoïdes, un intérêt pathogénique bien plus général.

L'une de nos malades âgée de 19 ans, P.C.R séro-positive, était atteinte au surplus d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, d'un diabète insulino-dépendant, d'une aménorrhée primaire, et d'une mastodynies.

Le traitement immunologique a effacé la P.C.R, la maladie de Gougerot et la mastodynies. L'aménorrhée a disparu. Le diabète ne nécessite plus que la moitié de la dose initiale d'insuline. (37 unités).

Comment devant une telle observation ne pas évoquer les sites de pénétration possible du virus ourlien, qui donne, lui aussi, parotidite, mamite, pancréatite, ovarite...

Ce que suggère ce rapprochement, c'est que les virus pourraient pénétrer dans les cellules au niveau des marqueurs DR, s'ils sont préalablement lésés par des auto-anticorps.

Cette hypothèse de travail nous offre une explication raisonnable des succès remportés dans les séquelles douloureuses du zona, chez le vieillard, par l'une ou l'autre méthode empruntée au traitement de la PCR.

Ce traitement améliore aussi les résultats d'autres thérapeutiques anti-virales. Entre-autres celles qui concernent l'herpès-virus, mais la liste n'est pas close.

Enfin nous avons remarqué que l'injection intra-dermique de faibles quantités de facteurs rhumatoïdes permet de contrôler la synthèse des IgG dirigés contre les marqueurs HLA.B27. Ainsi non seulement les HLA anti-chaînes lourdes gamma détruisent la spécificité correspondante des IgG là ou elles les rencontrent, mais encore elles peuvent en inhiber la synthèse.

C'est le principe du second traitement immunologique de la spondylarthrose ankylosante.