

## Traitements par immunoglobulines intraveineuses : comprendre leur fonctionnement



### Accomplissements

Des scientifiques de la Société canadienne du sang étudient les mécanismes biologiques sous-jacents aux traitements par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) afin de mieux comprendre chez quels patients ils sont le plus efficaces, et pourquoi. Bien que la première utilisation des IgIV pour traiter des patients immunodéficients remonte à 1952, leur mode de fonctionnement est encore peu connu. Les résultats de cette recherche pourront servir à soutenir la mise au point de substituts efficaces aux IgIV (Tong *et al.*, 2020).



### Démarche

Les traitements à base d'immunoglobulines utilisent des anticorps pour stimuler le système immunitaire des patients immunodéficients, luttent contre les infections chez les personnes au système immunitaire affaibli et soignent les patients souffrant de maladies autoimmunes en régulant leur système immunitaire. On appelle traitements par immunoglobulines intraveineuses les immunoglobulines qui sont administrées par intraveineuse. Les IgIV sont fabriquées à partir de plasma recueilli auprès de milliers de donneurs humains. Au Canada, c'est la Société canadienne du sang qui fournit les immunoglobulines aux hôpitaux. La demande en traitements à base d'immunoglobulines est en constante augmentation dans le monde entier, y compris au Canada.

Les patients ne répondent pas tous de la même façon aux IgIV, ce qui semble indiquer qu'un élément du système immunitaire pourrait être à l'origine de cette différence. Afin de mieux comprendre le fonctionnement des IgIV, notre réseau de recherche a examiné comment elles interagissent avec le système immunitaire des patients pour réduire l'inflammation dans le corps.

Des chercheurs de notre réseau ont découvert qu'avec les traitements à base d'immunoglobulines, les macrophages humains (des globules blancs activés) produisent de grandes quantités d'une molécule anti-inflammatoire appelée interleukine-10 (IL-10). Cette molécule IL-10 peut en partie expliquer comment les traitements à base d'immunoglobulines réduisent l'inflammation (Hubbard *et al.*, 2020; Kozicky *et al.*, 2015, 2018; Kozicky et Sly, 2017) et pourquoi ils peuvent servir à traiter différents troubles inflammatoires. Les chercheurs ont par ailleurs découvert que l'interleukine-11 (IL-11) peut elle aussi contribuer à l'effet anti-inflammatoire des traitements à base d'immunoglobulines, ce qui semble indiquer que la

régulation de l'IL-11 est susceptible d'améliorer l'efficacité des traitements par IgIV (Figueiredo *et al.*, 2014; Lewis *et al.*, 2018). Nous avons dernièrement découvert que, pour être efficaces, les IgIV régulent un processus appelé trogocytose qui stimule le système immunitaire lorsque les cellules immunitaires échangent des molécules ou des fragments de membranes (Cruz-Leal *et al.*, 2024). Nos recherches sur la trogocytose ont fait la couverture du numéro de février 2024 de *Blood*, une revue médicale à comité de lecture à fort impact.

Trouver le mode d'action des IgIV pourrait permettre de mettre au point des traitements plus ciblés pour les maladies autoimmunes. Il est par ailleurs important de noter qu'une étude de notre réseau de recherche a découvert un gène susceptible d'expliquer pourquoi les personnes répondent différemment aux traitements à base d'immunoglobulines. Il existe deux formes de ce gène. Lorsqu'il est présent sous sa première forme, les traitements à base d'immunoglobulines fonctionnent bien et réduisent l'inflammation. En revanche, lorsque les patients portent l'autre forme de ce gène, ces traitements ne sont pas efficaces, car ils produisent moins d'IL-10. Le séquençage de ce gène spécifique pourra aider à déterminer qui répondra le mieux aux traitements IgIV. En 2019, des chercheurs ont confirmé le modèle prédictif de ce gène grâce à des tests sur des souris (Kozicky *et al.*, 2019).

Autre première : nos chercheurs ont découvert une façon de délivrer les IgIV à des zones spécifiques du cerveau. Les IgIV ont généralement du mal à traverser la barrière sang-cerveau, mais cette nouvelle technique a augmenté de 39 fois la délivrance d'IgIV dans l'hippocampe. Cette découverte pourra orienter l'utilisation des IgIV comme traitement potentiel de troubles et maladies neurologiques telle la maladie d'Alzheimer (Dubey *et al.*, 2020).



### Impact et résultat

Ces données sur le fonctionnement des IgIV ont permis de mettre au point plusieurs substituts possibles aux IgIV (voir notre étude de cas « Utilisation des IgIV pour traiter la thrombopénie immune : empêcher la destruction des plaquettes et explorer les substituts aux IgIV »). Nous espérons que ces substituts allègeront la pression sur l'approvisionnement en IgIV et amélioreront les résultats sur les patients.

Ces découvertes bénéficient considérablement aux patients et aux systèmes de santé. Une approche personnalisée du traitement peut optimiser les résultats sur les patients atteints de différents troubles du système immunitaire. Savoir qu'une variation génétique de gènes spécifiques a un impact sur la réponse des patients aux traitements IgIV peut aider à déterminer les patients qui répondront le mieux à ces traitements et ceux qui tireront davantage profit d'un autre traitement.

Les substituts aux IgIV présentent également de possibles avantages économiques. Les IgIV sont en effet coûteuses à fabriquer et à distribuer. La mise au point de substituts aux IgIV pourrait se traduire par des économies de coûts pour les systèmes de santé et faciliter l'accès aux traitements à davantage de patients.

## Bibliographie

Cruz-Leal, Y., Norris, P. A. A., Gil Gonzalez, L., Marjoram, D., Wabnitz, H., Shan, Y., & Lazarus, A. H. (2024).

Trogocytosis drives red blood cell antigen loss in association with antibody-mediated immune suppression. *Blood*, 143(9), 807–821.

<https://doi.org/10.1182/blood.2023020860>

Dubey, S., Heinen, S., Krantic, S., McLaurin, J., Branch, D. R., Hynynen, K., & Aubert, I. (2020).

Clinically approved IVIg delivered to the hippocampus with focused ultrasound promotes neurogenesis in a model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(51), 32691–32700.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1908658117>

Figueiredo, C. A., Drohomysky, P. C., McCarthy, S. D., Leontyev, D., Ma, X. Z., Branch, D. R., & Dunn, S. E. (2014).

Optimal attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis by intravenous immunoglobulin requires an intact interleukin-11 receptor. *PLOS ONE*, 9(7), e101947.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101947>

Hubbard, J. J., Pyzik, M., Rath, T., Kozicky, L. K., Sand, K. M. K., Gandhi, A. K., Grevys, A., Foss, S., Menzies, S. C., Glickman, J. N., Fiebiger, E., Roopenian, D. C., Sandlie, I., Andersen, J. T., Sly, L. M., Baker, K., & Blumberg, R. S. (2020).

FcRn is a CD32a coreceptor that determines susceptibility to IgG immune complex-driven autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*, 217(10), e20200359.

<https://doi.org/10.1084/jem.20200359>

Kozicky, L. K., Menzies, S. C., Hotte, N., Madsen, K. L., & Sly, L. M. (2019).

Intravenous immunoglobulin (IVIg) or IVIg-treated macrophages reduce DSS-induced colitis by inducing macrophage IL-10 production. *European Journal of Immunology*, 49(8), 1251–1268.

<https://doi.org/10.1002/estusji.201848014>

Kozicky, L. K., Menzies, S. C., Zhao, Z. Y., Vira, T., Harnden, K., Safari, K., Del Bel, K. L., Turvey, S. E., & Sly, L. M. (2018).

IVIg and LPS co-stimulation induces IL-10 production by human monocytes, which is compromised by an Fc  $\gamma$ R1A disease-associated gene variant. *Frontiers in Immunology*, 9, 2676.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02676>

Kozicky, L. K., Zhao, Z. Y., Menzies, S. C., Fidanza, M., Reid, G. S. D., Wilhelmsen, K., Hellman, J., Hotte, N., Madsen, K. L., & Sly, L. M. (2015).

Intravenous immunoglobulin skews macrophages to an anti-inflammatory, IL-10-producing activation state. *Journal of Leukocyte Biology*, 98(6), 983–994.

<https://doi.org/10.1189/jlb.3VMA0315-078R>

Kozicky, L. K., & Sly, L. M. (2017).

Assessment of antibody-based drugs effects on murine bone marrow and peritoneal macrophage activation. *Journal of Visualized Experiments*, 130, e56689.

<https://doi.org/10.3791/56689>

Lewis, B. J. B., Leontyev, D., Neschadim, A., Blacquièrre, M., & Branch, D. R. (2018).

GM-CSF and IL-4 are not involved in IVIG-mediated amelioration of ITP in mice: A role for IL-11 cannot be ruled out. *Clinical and Experimental Immunology*, 193(3), 293–301. <https://doi.org/10.1111/cei.13144>

Tong, T. N., Blacquièrre, M., Sakac, D., Burke-Murphy, E., Yi, Q., Callum, J., Cserti-Gazdewich, C., Parmar, N., Shehata, N., Pavenski, K., Lau, W., Lin, Y., Lieberman, L., Branch, D. R., & Pendergrast, J. (2020).

The utility of a monocyte monolayer assay in the assessment of intravenous immunoglobulin-associated hemolysis. *Transfusion*, 60(12), 3010–3018.

<https://doi.org/10.1111/trf.16131>