

Utilisation des IgIV pour traiter la thrombopénie immune : prévention de la destruction des plaquettes et étude des substituts aux IgIV



Accomplissements

Par le biais de nos recherches, nous comprenons mieux les mécanismes biologiques à l'origine de la destruction des plaquettes chez les patients souffrant de thrombopénie immune (TPI). Nous pouvons ainsi faire une utilisation aussi efficace que possible des traitements par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou de leurs substituts.

Une TPI survient lorsque le système immunitaire attaque et détruit par erreur les plaquettes. Cette maladie peut se traduire par une faible numération plaquettaire, ce qui accroît le risque de saignements et d'ecchymoses et, dans les cas les plus graves, peut provoquer une hémorragie interne potentiellement mortelle. Environ cinq personnes sur 10 000 sont atteintes de TPI au Canada. La thrombopénie néonatale ou fœtale allo-immune (TNFAI) est une TPI qui touche les nouveau-nés : les anticorps maternels traversent le placenta et détruisent les plaquettes du bébé. La TNFAI peut entraîner un saignement sévère chez le nouveau-né, ce qui nécessite une surveillance étroite et une intervention médicale pour gérer la maladie et empêcher les complications.

Les traitements à base d'immunoglobulines sont l'un des principaux traitements pour les patients atteints de TPI ou de TNFAI, car, en augmentant le nombre de plaquettes, ils réduisent le risque de saignement. Le mécanisme à l'origine de cette augmentation est encore peu connu. En présence de la même maladie, les traitements IgIV peuvent être plus efficaces chez certains patients que d'autres, et leur efficacité peut même varier d'un traitement à l'autre chez un même patient. La demande en IgIV est en constante augmentation car leurs propriétés de stimulation du système immunitaire en font un traitement efficace pour plusieurs maladies. Mais les IgIV sont une ressource limitée et coûteuse, et il est donc crucial de comprendre le pourquoi et le comment de leur fonctionnement afin de les utiliser judicieusement.



Démarche

Nos recherches ont révélé des facteurs jusque-là inconnus qui contribuent à la destruction des plaquettes (TPI) et aux fausses couches (TNFAI) (Yougbaré *et al.*, 2015), ce qui permet de mieux appréhender le diagnostic et le traitement de ces troubles de coagulation. En collaborant avec des chercheurs d'autres pays, nous avons également pu comprendre ce qui se passe lorsque le système immunitaire s'attaque par erreur aux plaquettes saines

chez les patients atteints de TPI et de TNFAI, et nous avons pu déterminer les facteurs susceptibles d'avoir un impact sur la réponse aux traitements IgIV (Zeng *et al.*, 2012).



Impact et résultat

Il est indispensable de comprendre le fonctionnement des IgIV pour mettre au point des substituts aux IgIV. Ces données nous rapprochent de notre objectif de moins dépendre des IgIV et ouvrent la voie à des traitements plus efficaces, personnalisés et rentables.

Les chercheurs de la Société canadienne du sang étudient plusieurs solutions possibles, notamment :

- Des médicaments à petites molécules qui inhibent la phagocytose, un processus utilisé par certaines cellules pour englober et détruire les plaquettes du corps (Loriamini *et al.*, 2023; Purohit *et al.*, 2014).
- Un anticorps monoclonal qui se lie à une molécule d'adhésion déterminante sur un type de globule blanc (Norris *et al.*, 2021).
- Des protéines de fusion ou anticorps monoclonaux conçus pour bloquer les récepteurs Fc (des protéines présentes à la surface des cellules immunes) et améliorer la réponse immunitaire (Yu *et al.*, 2016; Crow *et al.*, 2019).
- Une protéine synthétique (la protéine hexamère recombinante de récepteurs Fc) qui se révèle beaucoup plus efficace pour traiter le TPI que les traitements IgIV (Lewis *et al.*, 2019).
- Les inhibiteurs de sialidase, initialement utilisés dans le traitement de la grippe, qui sont susceptibles d'aider à bloquer la destruction des plaquettes dans le foie (Li *et al.*, 2015).
- Une approche novatrice qui utilise un anticorps de synthèse pour bloquer la destruction des plaquettes en interférant avec le récepteur (récepteur Fc type III) et en médiant la phagocytose des plaquettes par des macrophages (Gonzalez *et al.*, 2024).

Notre réseau de recherche a également fait ressortir quelques substituts rentables aux IgIV.

Il s'agit notamment de l'eltrombopag, un médicament par voie orale qui stimule la production de plaquettes et peut être un traitement efficace chez les patients atteints de TPI ayant besoin d'une chirurgie (Kaur *et al.*, 2022).

Le fostamatinib, un autre médicament à l'efficacité prouvée, peut être une option chez certains patients atteints de TPI (Podolanczuk *et al.*, 2009).

Bibliographie

Crow, A. R., Kapur, R., Koernig, S., Campbell, I. K., Jen, C. C., Mott, P. J., Marjoram, D., Khan, R., Kim, M., Brasseit, J., Cruz-Leal, Y., Amash, A., Kahlon, S., Yougbare, I., Ni, H., Zuercher, A. W., Käsermann, F., Semple, J. W., & Lazarus, A. H. (2019).

Treating murine inflammatory diseases with an anti-erythrocyte antibody. *Science Translational Medicine*, 11(506), eaau8217.

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau8217>

Gonzalez, L.G., Won, K.D., Tawhidi, Z., Cummins, E., Cruz-Leal, Y., Cabado, Y.T., Sachs, U.J., Norris, P.A.A., Shan, Y., Bhakta, V., Li, J., Samudio, I., Silva-Moreno, B., Cerna-Portillo, L., Oro, A.P., Bergqvist, P., Chan, P., Moorehead, A., Sholzberg, M., Sheffield, W.P., & Lazarus, A.H. (2024).

Human Fc gamma receptor IIIA blockade inhibits platelet destruction in a humanized murine model of ITP. *Blood Advances*, 8(8): 1869–1879.

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012155>

Kaur, M. N., Arnold, D. M., Heddle, N. M., Cook, R. J., Hsia, C., Blosein, M., Jamula, E., Sholzberg, M., Lin, Y., Kassis, J., Larratt, L., Tinmouth, A., Carruthers, J., Li, N., Liu, Y., & Xie, F. (2022).

Cost-effectiveness of eltrombopag vs intravenous immunoglobulin for the perioperative management of immune thrombocytopenia. *Blood Advances*, 6(3), 785–792.

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005627>

Lewis, B. J. B., Ville, J., Blacquiere, M., Cen, S., Spirig, R., Zuercher, A. W., Käsermann, F., & Branch, D. R. (2019).

Using the K/BxN mouse model of endogenous, chronic, rheumatoid arthritis for the evaluation of potential immunoglobulin-based therapeutic agents, including IVIg and Fc- μ TP-L309C, a recombinant IgG1 Fc hexamer. *BMC Immunology*, 20, 44.

<https://doi.org/10.1186/s12865-019-0328-6>

Li, J., van der Wal, D. E., Zhu, G., Xu, M., Yougbare, I., Ma, L., Vadasz, B., Carrim, N., Grozovsky, R., Ruan, M., Zhu, L., Zeng, Q., Tao, L., Zhai, Z. M., Peng, J., Hou, M., Leytin, V., Freedman, J., Hoffmeister, K. M., & Ni, H. (2015).

Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nature Communications*, 6, 7737.

<https://doi.org/10.1038/ncomms8737>

Loriamini, M., Lewis-Bakker, M. M., Frias Boligan, K., Wang, S., Holton, M. B., Kotra, L. P., & Branch, D. R. (2023).

Small molecule drugs that inhibit phagocytosis. *Molecules*, 28(2), 757.

<https://doi.org/10.3390/molecules28020757>

Norris, P. A. A., Kaur, G., Khan, R., Zhu, G., Ni, H., & Lazarus, A. H. (2021).

Anti-inflammatory activity of CD44 antibodies in murine immune thrombocytopenia is mediated by Fc γ receptor inhibition. *Blood*, 137(15), 2114–2124.

<https://doi.org/10.1182/blood.2020009497>

Podolanczuk, A., Lazarus, A. H., Crow, A. R., Grossbard, E., & Bussel, J. B. (2009).

Of mice and men: An open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood*, 113(14), 3154–3160.

<https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-166439>

Purohit, M. K., Chakka, S. K., Scovell, I., Neschadim, A., Bello, A. M., Salum, N., Katsman, Y., Bareau, M. C., Branch, D. R., & Kotra, L. P. (2014).

Structure-activity relationships of pyrazole derivatives as potential therapeutics for immune thrombocytopenias. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(9), 2739–2752.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.016>

Yougbaré, I., Lang, S., Yang, H., Chen, P., Zhao, X., Tai, W. S., Zdravic, D., Vadasz, B.,

Li, C., Piran, S., Marshall, A., Zhu, G., Tiller, H., Killie, M. K., Boyd, S., Leong-Poi, H., Wen, X. Y., Skogen, B., Adamson, S. L., ... Ni, H. (2015). Maternal anti-platelet β 3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. *Journal of Clinical Investigation*, 125(4), 1545–1556.

<https://doi.org/10.1172/JCI77820>

Yu, X., Menard, M., Prechl, J., Bhakta, V., Sheffield, W. P., & Lazarus, A. H. (2016).

Monovalent Fc receptor blockade by an anti-Fc γ receptor/albumin fusion protein ameliorates murine ITP with abrogated toxicity. *Blood*, 127(1), 132–138.

<https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-664656>

Zeng, Q., Zhu, L., Tao, L., Bao, J., Yang, M., Simpson, E. K., Li, C., van der Wal, D. E., Chen, P., Spring, C. M., Wang, M., Zhang, L., Ruan, C., Hou, M., Xia, R., & Ni, H. (2012).

Relative efficacy of steroid therapy in immune thrombocytopenia mediated by anti-platelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies. *American Journal of Hematology*, 87(2), 206–208.

<https://doi.org/10.1002/ajh.22211>