

Un nouveau mécanisme de l'effet thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) sont des préparations injectables constituées d'immunoglobulines polyclonales purifiées à partir du sang d'un grand nombre de donateurs. Elles sont utilisées pour prévenir les infections chez des malades atteints de déficits immunitaires comme l'agammaglobulinémie de Bruton [1]. Les IVIg se sont révélées également efficaces dans diverses maladies auto-immunes comme le purpura thrombopénique idiopathique (PTI), les cytopénies auto-immunes, le syndrome de Guillain-Barré, la myasthénie, la dermatomyosite, le déficit en facteur VIII, des vasculites et des uvéites auto-immunes [2]. En apportant des anticorps dirigés contre de multiples antigènes, on imagine que les IVIg peuvent être un traitement substitutif des déficits portant sur la production d'anticorps. L'efficacité des IVIg dans les autres indications est plus difficile à comprendre, et diverses hypothèses ont été avancées dont aucune n'est pleinement satisfaisante. Parmi ces hypothèses figurent un blocage des récepteurs pour la portion Fc des immunoglobulines (RFc), une inhibition de l'activation du complément, la neutralisation d'auto-anticorps par des anticorps anti-idiotypiques, la neutralisation de superantigènes, une modulation de la synthèse de cytokines ou une inhibition de l'activation des cellules B [3]. Un travail récent du groupe de Jeffrey V. Ravetch, à l'Université Rockefeller de New York, propose une toute autre explication [4].

Les auteurs de ce travail ont étudié un modèle murin de PTI. Dans ce modèle, des souris reçoivent par voie intraveineuse des anticorps monoclonaux anti-plaquettes qui miment l'effet des auto-anticorps observés dans le PTI. Une injection d'anticorps (0,3 mg/kg) suffit à réduire de moitié le nombre des plaquettes cir-

culantes en quelques heures. Cette thrombopénie expérimentale peut être complètement prévenue par une injection intraveineuse d'IVIg (1g/kg) administrée 1 heure avant les anticorps anti-plaquettes. Une interprétation simple de ce résultat serait que les IVIg injectées en grand excès (3000 fois !) entrent en compétition avec les anticorps anti-plaquettes et les empêchent de se fixer aux RFc responsables des effets pathogènes. Or, l'utilisation combinée de souris génétiquement modifiées et d'anticorps bloquants montre que l'effet pathogène des anticorps anti-plaquettes et l'effet préventif des IVIg mettent en jeu deux classes distinctes de récepteurs pour la portion Fc des IgG.

L'induction de la thrombopénie par les anticorps anti-plaquettes dépend d'une classe de récepteurs pour les IgG activateurs, les RFc γ IIIa, car elle est abolie chez des souris rendues déficientes en ces récepteurs ou par des anticorps anti-RFc γ IIIa. Les RFc γ IIIa sont exprimés par les différents types cellulaires dont les macrophages, les monocytes activés et les mastocytes [5]. Ce sont des récepteurs pluricaténaux dont la sous-unité γ porte des motifs d'activation appelés ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) [6]. Lorsqu'ils sont agrégés par des complexes immuns, ils activent ces cellules [7]. Les RFc γ IIIa permettent également la phagocytose de particules recouvertes d'IgG [8, 9], et les auteurs proposent que la thrombopénie expérimentale résulte principalement de la phagocytose des plaquettes recouvertes par les anticorps anti-plaquettes, probablement par des macrophages.

L'activation cellulaire et la phagocytose induites par les RFc γ IIIa sont contrôlées négativement par d'autres récepteurs pour les IgG, les RFc γ IIB.

Les RFc γ IIB ne possèdent pas d'ITAM et ils sont incapables d'activer les cellules [7]. Ils possèdent en revanche un ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*) grâce auquel ils peuvent inhiber l'activation cellulaire induite par tous les récepteurs à ITAM ([10] et *m/s 2000, n° 8-9, p. 1001*). Ils sont le plus souvent coexprimés avec les RFc γ IIIa, et les deux récepteurs, qui fixent les mêmes sous-classes d'IgG, sont coagrégés par des complexes immuns sur la membrane des mêmes cellules. Cette coagrégation est nécessaire aux RFc γ IIB pour inhiber l'activation induite par les RFc γ IIIa, et l'on comprend aujourd'hui la réponse cellulaire à des complexes immuns comme le résultat d'un équilibre entre les signaux antagonistes délivrés dans ces conditions par les deux récepteurs. Ainsi, les effets pro-inflammatoires de complexes immuns qui dépendent des RFc γ IIIa sont aggravés lorsqu'ils ne sont pas contrebalancés par l'effet régulateur des RFc γ IIB chez des souris *RFc γ IIB^{-/-}* [11]. Dans ce travail, les auteurs observent que, de façon surprenante, la thrombopénie expérimentale n'est pas plus intense chez des souris *RFc γ IIB^{-/-}* que chez des souris sauvages. L'effet préventif des IVIg est, en revanche, aboli chez ces souris déficientes ou chez des souris sauvages dont les *RFc γ IIB* ont été bloqués par des anticorps anti-RFc γ IIB. C'est donc par l'intermédiaire des RFc γ IIB que les IVIg inhibent l'induction de la thrombopénie. Cette observation n'explique pas comment les IVIg interfèrent *via* les RFc γ IIB avec la phagocytose qui, elle, intervient *via* les RFc γ IIIa des plaquettes recouvertes d'anticorps. On conçoit mal, en effet, comment les IVIg permettraient la nécessaire co-agrégation des deux récepteurs. L'explication est fournie par une propriété nouvelle des IVIg.

Les auteurs montrent en effet que les IVIg peuvent, en quelques heures, augmenter sélectivement l'expression des RFcγIIB par des cellules comme les macrophages spléniques. Cet effet des immunoglobulines sur l'expression de leurs récepteurs avait été décrit dès les années 1980. Il s'applique à toutes les classes d'anticorps et à leurs récepteurs. Ainsi, lorsqu'on les incube avec des cellules de différents types, les IgE augmentent l'expression des RFcεII [12, 13] et des RFcεI [14], les IgA augmentent l'expression des RFcαI [15] et les IgG augmentent l'expression des RFcγIIB [16] sur ces cellules. Le mécanisme de cet effet des immunoglobulines est, aujourd'hui encore, en grande partie inexpliqué. Quel(s) qu'en soi(en)t le(s) mécanisme(s), les IVIg augmentent donc l'expression de récepteurs régulateurs sur les cellules probablement responsables de la destruction plaquettaire, et c'est cet effet sur l'expression des RFcγIIB qui est proposé par l'équipe de l'Université Rockefeller pour expliquer leur action protectrice. Les IVIg ne sont donc pas, par elles-mêmes, les molécules protectrices. Elles ne font que déplacer le rapport RFcγIIIA/RFcγIIB en faveur des RFcγIIB, et ce sont les mêmes anticorps anti-plaquettes qui, de pathogènes (via les RFcγIIIA), deviennent protecteurs (via les RFcγIIB), après que les IVIg ont augmenté l'expression des RFcγIIB (figure 1).

Pour clairs que soient les résultats de ce travail, leur importance doit être pondérée. La thrombopénie expérimentale induite par l'injection d'anticorps anti-plaquettes chez la souris n'est qu'un modèle de PTI. Surtout, l'effet des IVIg est préventif dans la thrombopénie expérimentale, et non curatif comme dans le PTI. On ne peut donc aujourd'hui conclure que les résultats de cette étude s'appliquent aux effets thérapeutiques des IVIg dans le PTI. *A fortiori*, on peut se demander si les mécanismes démontrés dans ce modèle expérimental peuvent rendre compte des effets des IVIg observés dans d'autres pathologies auto-immunes. Il est en effet probable que plusieurs mécanismes peuvent être, simultanément ou non, mis en jeu par les IVIg dans différentes

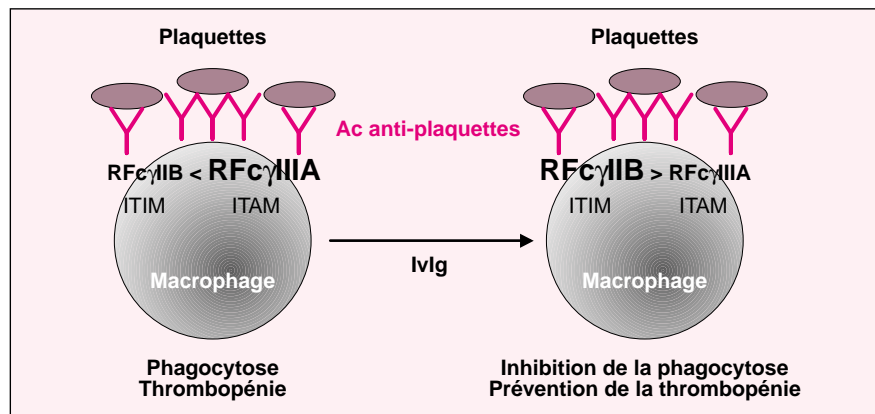


Figure 1. **Effets protecteurs des immunoglobulines intraveineuses (IVIg) dans la thrombopénie expérimentale.** La thrombopénie expérimentale est due à la phagocytose, par les macrophages, des plaquettes recouvertes par les anticorps anti-plaquettes, via l'activation des RFcγIIIA qui portent un motif d'activation (ITAM). L'injection d'IVIg avant celle des anticorps anti-plaquettes augmente l'expression des RFcγIIB. Ces récepteurs possèdent un motif d'inhibition (ITIM) qui leur permet d'inhiber l'activation cellulaire induite par les récepteurs à ITAM. Le rapport RFcγIIIA/RFcγIIB étant alors en faveur des RFcγIIB, les Ac anti-plaquettes deviennent protecteurs.

conditions. Il reste que ce travail propose une piste nouvelle, intéressante à explorer pour rendre compte d'effets souvent spectaculaires et jusqu'ici inexpliqués des IVIg. Il suggère également de nouvelles approches thérapeutiques, visant à augmenter l'expression de récepteurs

regulateurs.

regulateurs dependent phagocytosis in mast cells. *J Immunol* 1994; 152: 783-92.

10. Daëron M, Latour S, Malbec O, *et al.* The same tyrosine-based inhibition motif, in the intracytoplasmic domain of FcγRIIB, regulates negatively BCR-, TCR-, and FcR-dependent cell activation. *Immunity* 1995; 3: 635-46.

11. Clynes R, Maizes JS, Guinamard R, Ono M, Takai T, Ravetch JV. Modulation of immune complex-induced inflammation *in vivo* by the coordinate expression of activation and inhibitory Fc receptors. *J Exp Med* 1999; 189: 179-85.

12. Yodoi J, Ishizaka T, Ishizaka K. Lymphocytes bearing Fc receptors for IgE. II. Induction of Fcε receptor-bearing rat lymphocytes by IgE. *J Immunol* 1979; 123: 455-62.

13. Daëron M, Ishizaka K. Induction of Fcε receptors on mouse macrophages and lymphocytes by homologous IgE. *J Immunol* 1986; 136: 1612-9.

14. Yamaguchi M, Lantz CS, Oettgen HC, *et al.* IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon)RI expression *in vitro* and *in vivo*: evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions. *J Exp Med* 1997; 185: 663-72.

15. Yodoi J, Adachi M, Teshigawara K, Masuda T, Fridman WH. T cell hybridoma co-expressing Fc receptors for different isotypes. I. Reciprocal regulation of FcαR expression by IgA and interferon. *Immunology* 1983; 48: 551-9.

16. Daëron M, Néauport-Sautés C, Yodoi J, Moncuit J, Fridman WH. Receptors for immunoglobulin isotypes (FcR) on murine T cells. II. Multiple FcR induction on hybridoma T cell clones. *Eur J Immunol* 1985; 15: 668-74.

1. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine* 1996; 75: 287-99.

2. Kazatchkine M, Dietrich G, Hurez V, *et al.* V region-mediated selection of autoreactive repertoires by intravenous immunoglobulin (IVIg). *Immunol Rev* 1994; 139: 79-107.

3. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with normal polyspecific human IgG (intravenous immunoglobulin, IVIg). *New Engl J Med* 2001 (sous presse).

4. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIg mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484-6.

5. Daëron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 203-34.

6. Reth MG. Antigen receptor tail clue. *Nature* 1989; 338: 383-4.

7. Daëron M, Bonnerot C, Latour S, Fridman WH. Murine recombinant FcγRIII, but not FcγRII, trigger serotonin release in rat basophilic leukemia cells. *J Immunol* 1992; 149; 4: 1365-73.

8. Weinshank RL, Luster AD, Ravetch JV. Function and regulation of a murine macrophage-specific IgG Fc receptor, FcγR-α. *J Exp Med* 1988; 167: 1909-25.

9. Daëron M, Malbec O, Bonnerot C, Latour S, Segal MD, Fridman WH. Tyrosine-containing acti-

Marc Daëron

Laboratoire d'immunologie cellulaire et clinique, Inserm U.255, Institut Curie, Paris, France.