

Le développement des indications des IGIV

Le rôle du laboratoire dans l'application des immunoglobulines intraveineuses (1^{re} partie)

Urs E. Nydegger

Résumé

Les cinquante dernières années du traitement par les immunoglobulines peuvent être divisées en deux périodes. La première, pendant laquelle elles ont été administrées par voie intramusculaire aux immunodéficients, et la seconde, à partir de 1981, où on a pu les administrer par voie intraveineuse, ce qui a ouvert la voie au traitement des maladies autoimmunes/inflammatoires. Actuellement, il existe une vingtaine de préparations d'immunoglobulines intraveineuses, émanant de plusieurs producteurs, chacune avec des propriétés discrètement différentes, la moindre n'étant pas la source du plasma fractionné. Au cours des dernières années, la voie sous-cutanée a gagné des adeptes et peut être envisagée chez les malades devant être traités de façon chronique chez leur médecin ou à domicile.

Summary

The last fifty years with treatment using immune globulins may be divided into two periods. The first, when they were administrable only through the intramuscular route, prescribed for immunodeficient patients only. When we learned how to produce immune globulins aggregate-free and with conservation of the entire 7S molecule, their intravenous administration became possible and opened up a whole new array of clinical indications, mainly in the autoimmune/inflammatory disease domain. As of today, there exist approximately twenty major preparations available in the world village, each with discretely different properties. During the last years, the chronically dependent patients may receive it through the subcutaneous route in the doctor's office or at home.

Introduction

Chez l'être humain, la concentration plasmatique normale d'immunoglobulines G (IgG) oscille entre 6 et 16 g/l. Cela revient à dire que certains individus se contentent d'une concentration correspondant à environ le tiers de celle d'autres! Synthétisées par les lymphocytes B/plasmocytes, les IgG représentent, par excellence, le produit humoral du système immunitaire acquis. Elles peuvent être extraites du plasma par le fractionnement de pools provenant de plusieurs milliers de donneurs de sang. Il existe aujourd'hui une production industrielle de bonnes préparations d'IgG purifiées, qui sont administrables par voie intraveineuse (IGIV). Actuellement, le marché mondial des IGIV est de l'ordre de 40 tonnes par année. Cette énorme demande n'émane pas du seul besoin des patients hypogammaglobulinémiques, dont le nombre est restreint. Au cours des 25 dernières années, l'éventail des indications des IGIV basées sur des preuves s'est élargi. Plutôt que de les regrouper en fonction de leurs différents mécanismes d'action [1], cet article suit le cours de l'histoire et décrit la naissance des IGIV en Suisse et le développement ultérieur de leurs indications, en soulignant l'apport respectif des recherches clinique et fondamentale.

Un progrès décisif réalisé en Suisse: les IgG administrables par voie intraveineuse

Depuis la description de la maladie de Bruton en 1952 et jusqu'à la fin des années 1970, la substitution des malades hypogammaglobulinémiques a été effectuée par des injections intramusculaires, pénibles pour les malades, de préparations contenant au maximum 10 ml de solution d'IgG à 16%. Administrées par voie intraveineuse, ces préparations induisaient des chocs anaphylactiques, car les molécules d'IgG très hydrophobes agrégeaient et formaient des complexes immuns activant immédiatement le système du complément (www.immune-complex.ch) [2].

C'est de cette observation qu'est né le projet suisse. Un conseil scientifique, dont les membres principaux étaient Walter Hitzig, pédiatre à Zurich, Alfred Hässig et Silvio Barandun, médecins à Berne, ainsi qu'Henri Isliker, biologiste à Berne puis fondateur de l'ISREC à Lausanne, s'est constitué. Son but: produire une préparation d'IgG, en évitant la formation d'agrégats au-delà des dimères et en préservant les molécules d'IgG, et procéder à des essais cliniques. Le projet a réussi: lors de la préparation, Isliker a réduit la concentration de pepsine utilisée par Behringwerke et a soumis le produit à un pH acide, avant de le neutraliser dans le produit final. Celui-ci a été nommé «Immunoglobulines i.v. Croix Rouge suisse», du fait que cette dernière recrutait les donneurs de sang, à partir duquel les pools de plasma étaient préparés. En 1984, les Suisses ont obtenu l'enregistrement de ce produit par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis. Très vite, la médecine américaine s'est saisie de cette découverte et le produit a été distribué par Sandoz (Bâle).

Du lit du malade à la pailasse

Lorsqu'on infuse à un malade hypogammaglobulinémique une préparation d'IGIV, l'effet bénéfique du produit peut être rapidement observé cliniquement. Mais c'est en allant au laboratoire, pour effectuer des tests *in vitro* sur le sang du malade, qu'on peut mesurer l'augmentation de la concentration plasmatique des IgG consécutive à l'infusion. Cette étape est essentielle à la compréhension des mécanismes d'action du traitement et un paradigme de la recherche clinique.

Les syndromes d'immunodéficience (substitution)

Ils comprennent la maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée au chromosome X), l'immunodéficience commune variable, le syndrome hyper-IgM, le syndrome de Wiskott-Aldrich, les déficits de sous-classes d'IgG et l'immunodéficience sévère combinée. Ce sont les indications classiques d'un traitement par les IGIV. Il s'agit alors

de faire une simple substitution d'IgG à des patients incapables de les synthétiser. L'administration d'IGIV aux patients présentant une immunodéficience légère (exemple: l'immunodéficience commune variable) ou aux patients présentant une hypogammaglobulinémie dans le cadre d'une leucémie lymphatique chronique se fait selon leurs besoin individuels, pour maintenir une concentration plasmatique d'IgG à leur mesure. Ainsi, une jeune patiente souffrant d'une immunodéficience commune variable, traitée récemment par un collègue de Zurich, qui m'a consulté, se contentait d'une dose de 0,2 g/kg toutes les trois semaines pendant les saisons de transition (printemps et automne) pour rester libre de fièvre et d'infection. Les malades peuvent même s'administrer eux-mêmes les IGIV par voie sous-cutanée à domicile [3].

Les maladies autoimmunes/inflammatoires (immunomodulation)

Avec nos connaissances actuelles, il semble logique que le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) de l'enfant ait servi de porte d'entrée aux indications anti-inflammatoires des IGIV. Mais l'approche d'Imbach, à l'hôpital des enfants malades de Berne, fut indirecte. Son groupe traita par des IGIV des enfants immunodéficients, dont certains présentaient en même temps une thrombocytopénie. Une revue soigneuse des dossiers de ces enfants lui a permis non seulement de conclure à une excellente tolérance des «Immunoglobulines i.v. Croix-Rouge suisse» et à une réduction du nombre d'épisodes d'infections à bactéries Gram positif, mais aussi, fait plus surprenant, d'observer une correction de la numération plaquettaire chez les malades thrombocytopéniques. Dans la publication originale [4] du groupe

bernois, on peut constater que la correction du compte des plaquettes se fait peu de jours après l'instauration du traitement par les IGIV – cette observation est devenue classique de nos jours. Comme souvent dans de pareilles situations, le médecin reste insatisfait tant qu'il ignore le mécanisme d'action de son traitement. Fehr et coll., de Zurich, ont proposé aussitôt l'hypothèse que les plaquettes, riches en récepteurs Fc, doivent baigner dans un excès d'IgG plasmatiques de basse affinité pour se défendre contre les auto-anticorps ou les complexes immuns. [2] Les auteurs zurichois ont confirmé les résultats du groupe bernois chez 4 patients adultes souffrant de PTI, en montrant que le traitement par les IGIV permettait de corriger transitoirement la thrombocytopénie, et ils ont observé qu'il prolongeait la clairance d'hématies autologues marquées et sensibilisées par des anticorps anti-Rhésus D. Cette dernière observation suggérait que les IGIV interféraient avec la clairance immune par les récepteurs Fc des phagocytes [5].

La confirmation sur le plan international des résultats du groupe d'Imbach ne s'est pas fait attendre et une recherche active concernant le rôle des plaquettes dans les processus immunologiques s'est développée [6]. On savait que les plaquettes portaient des récepteurs Fc (CD 32) et on a découvert que certaines protéines de leur surface étaient très susceptibles d'être les cibles d'autoanticorps, dont la fixation provoque la formation de complexes immuns à leur surface. Ainsi, les plaquettes adhèrent aux monocytes/macrophages, par leurs propres récepteurs Fc ou par le biais d'une activation du complément, et sont phagocytées. Ce fut la raison d'un changement de terminologie: le PTI devint le purpura thrombocytopénique immunologique,

qui est induit dans certains cas par des autoanticorps développés dans le cadre d'une maladie auto-immune (MAI) caractérisée.

Cette acquisition physiopathologique donna des idées aux immunologistes concernant les mécanismes des MAI. On savait qu'une des raisons de développer une MAI était l'incapacité du système immunitaire de neutraliser les autoanticorps par des anti-autoanticorps les empêchant de se fixer aux autoantigènes. L'immunologiste anglais Ivan Roitt expliqua l'interaction autoanticorps/anti-autoanticorps par une réaction idiotypique. Chaque anticorps spécifique, produit d'un clone, exprime à l'extrémité de son fragment Fab une structure spécifique, à savoir un idiotype (idios: individuel en grec). Chez l'individu bien portant, les anticorps anti-idiotypiques empêchent l'action pathologique des autoanticorps (cf. ci-dessus). Ainsi, en considérant le nombre de donneurs de sang utilisés pour préparer les IGIV, celles-ci devaient contenir des anticorps dirigés contre une myriade de spécificités idiotypiques, susceptibles d'être bénéfiques dans certaines MAI. Les malades souffrant d'un syndrome hémorragique dû à des autoanticorps dirigés contre le facteur VIII de la coagulation servirent à tester cette hypothèse et à confirmer son importance clinique [7]. Il est aujourd'hui reconnu que l'un des mécanismes d'action des IVG administrées dans certaines MAI est lié aux anticorps anti-idiotypiques qu'elles contiennent et que les patients ne sont pas capables de synthétiser. Une réponse favorable à l'administration d'IGIV a également été observée dans le syndrome de Kawasaki, la maladie de Guillain-Barré et la myasthénie grave. Hésitant au préalable à considérer ces tableaux cliniques comme des pathologies autoimmunes, les cher-

cheurs se sont convaincus, sur la base de cette observation et d'expériences réalisées sur l'animal, qu'ils comportaient une part d'auto-immunité, au moins dans le maintien de la maladie.

De la paillasse au lit du malade

Les nouvelles indications

Lorsque le chercheur fondamental tient une ampoule d'IGIV dans sa main, il se livre à une réflexion au sujet de mécanismes d'action non explorés. Tel fut le cas avec les découvertes que les IGIV contiennent des anticorps dirigés contre les cytokines, des anticorps dirigés spécifiquement contre le récepteur Fas et des anticorps dirigés contre les idiotypes des anticorps anti-HLA. Ces découvertes ont suggéré que l'administration d'IGIV pourrait être utile dans les états inflammatoires causés par les cytokines, dans certaines défaillances de récepteurs et dans les pathologies liées à la présence d'anticorps anti-HLA. Sur le plan clinique, cela concerne des malades souffrant d'états inflammatoires chroniques, de syndrome de Lyell (épidermolyse bulleuse toxique) [8] et des malades en danger de rejet de greffe après transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Toutefois, certaines indications des IGIV, suggérées par une réflexion à la paillasse, attendent d'être confirmées par des études cliniques de phase III, qui ne sont pas toujours faciles à réaliser, vu le nombre restreint de malades présentant les conditions requises. C'est ainsi que pour l'indication des IGIV dans une condition aussi rare que l'épidermolyse bulleuse toxique, il faudra attendre encore quelques années pour obtenir un avis unanime des experts. De même pour les patients transplantés, surtout en situation d'incompatibilité HLA ou ABO. Plus récemment, des études cliniques ont été entreprises pour comparer l'activité de différentes préparations d'IGIV sur la même maladie [9]. Par ailleurs, on assiste depuis quelques années à une révolution dans le traitement des MAI, avec le développement d'anticorps monoclonaux et d'immunosuppresseurs toujours plus sélectifs.

Le rôle du laboratoire dans l'administration des IGIV

Si la plupart des diagnostics qui amènent à l'administration des IGIV sont corroborés par des examens du laboratoire, le malade concerné doit être

soumis à des examens supplémentaires pour assurer la sécurité de l'immunoglobulinothérapie, sujet d'un futur numéro de pipette.

Correspondance:

Prof. Dr U. E. Nydegger
Tranfusion Therapy Consultancy
Direction Médicale Octapharma Suisse
Hirschengraben 10
3011 Bern
e-mail: info@immune-complex.ch

Remerciements

L'auteur est reconnaissant au Prof. A. Morell, un des pionniers du développement des IGIV ayant fait partie de l'école du Prof. S. Barandun, d'avoir bien voulu lire ce manuscrit et y apporter des suggestions constructives, ainsi qu'au Dr Ph. Schneider d'avoir corrigé son français.

Annexe 1. Implications pour la pratique.

Les IGIV sont un produit extrait du plasma humain et sont à considérer comme un médicament biologique, avec tout ce que cela implique sur le plan de leur sécurité. Vu leur prix (50 à 60 CHF par gramme), on recourt souvent à d'autres médicaments – pour certains malades à tort. Quant les indications sont fondées sur les preuves, il faut prescrire les IGIV tôt et en doses suffisantes. Le développement de préparations d'IGIV nouvelles, ainsi que de leur sécurité (inactivation virale et déplétion de nouveaux pathogènes) se poursuit.



1. Laquelle des mesures suivantes n'aidera pas aux hypogammaglobulinémiques?

- A Antibiotiques.
- B IGIV.
- C Insuline retard.
- D Transplantations cellules souches.
- E Injections sous-cutanées d'IgG.

2. Le mécanisme d'action des IGIV dans le traitement des purpuras thrombocytopeniques immunologiques (PTI) découvert en premier et restant le plus important est le suivant:

- A Prévention des infections virales.
- B Retard de la vitesse de sédimentation.
- C Amélioration de la production biliaire.
- D Apaisement des récepteurs Fc phagocytaires.
- E Augmentation de la production plaquettaire médullaire.

Vous trouverez les réponses sur internet sous www.sulm.ch/pipette.html.

1. Welche der folgenden Massnahmen hilft einem Patienten mit Hypogammaglobulinämie nicht?

- A Antibiotika.
- B IVIG.
- C Retard-Insulin.
- D Stammzelltransplantation.
- E Subkutane Injektionen von IgG.

2. Die zuerst entdeckte und immer noch wichtigste Wirkung der IVIG in der Behandlung von immunologischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) ist:

- A Prävention viraler Infektionen.
- B Verringerung der Blutsenkungsgeschwindigkeit.
- C Besserung der Galleproduktion.
- D Blockierung von Fc-Rezeptoren der Phagozyten.
- E Erhöhung der Plättchenproduktion im Knochenmark.

Die Antworten finden Sie im Internet unter www.sulm.ch/pipette.html.

Références

- 1 Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003;43:1460–80.
- 2 Nydegger UE. Immune Complexes. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al., editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2004.
- 3 Debré M, Clairicia M, Bonnaud F, et al. Feasibility of administering Tegeline (R) at home. *Presse Medicale* 2004;33:682–88.
- 4 *Imbach P, Barandun S, d'Appuzzo V, et al. High-dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228–31.
- 5 Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *New Engl J Med* 1982;306:1254–58.
- 6 Chan H, Moore JC, Finch CN, et al. The IgG subclasses of platelet-associated autoantibodies directed against platelet glycoproteins IIb/IIIa in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003;122:818–24.
- 7 Algiman M, Dietrich G, Nydegger UE, et al. Natural antibodies to factor VIII (anti-hemophilic factor) in healthy individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;89:3795–99.
- 8 Nydegger U, Hunziker T. Immunoglobulines intraveineuses en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1078–81.
- 9 Tsai MH, Huang Y, Yen M, et al. Clinical responses of patients with Kawasaki disease to different brands of IVIG. *J Pediatr* 2006;148:38–43