

Immunoglobulines intraveineuses en pathologie infectieuse



Luc Mouthon
Service de Médecine Interne, hôpital Cochin
luc.mouthon@cch.aphp.fr

Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

- **IgG humaines normales**



avant 1980

- **Indications :**
 - **Traitement substitutif des déficits immunitaires humoraux**
 - **Traitement des maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques**
- **Statut de médicament (produit dérivé du sang) en France depuis janvier 1995.**

Quelle réglementation ?

Normes recommandées par la Pharmacopée Européenne pour la préparation d'IgIV

Pharmacopée Européenne – 4^e édition - 2002

Plasma d'origine : pool > 1000 donneurs

Sécurité de la préparation

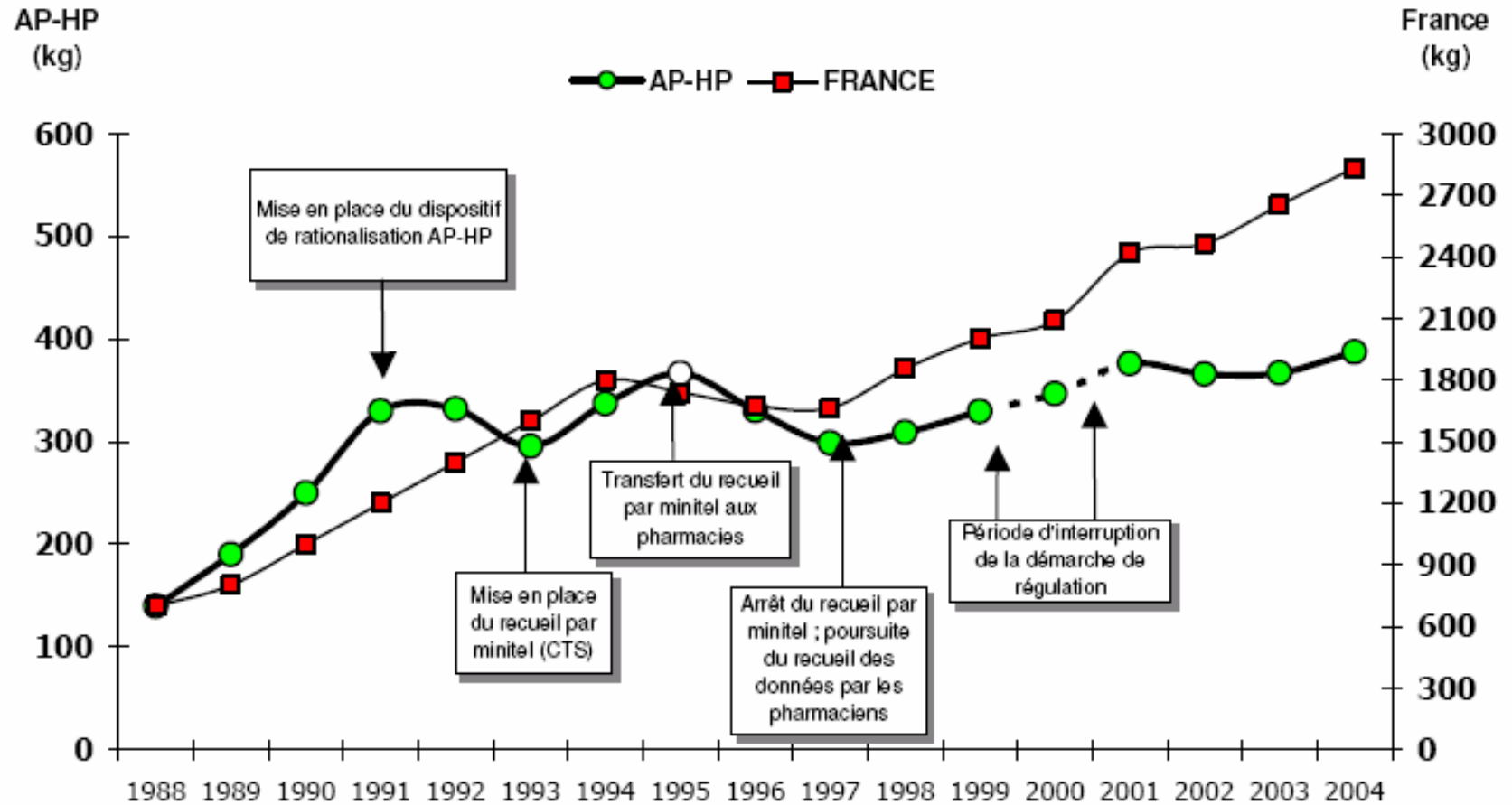
- une ou plusieurs étapes éliminant ou inactivant les agents connus d'infection
- ne transmet pas d'infection
- Les substances utilisées pour l'inactivation des virus n'ont aucun effet indésirable sur les patients
- Activateur de prékallikréine: au maximum 35 UI/ml
- Hémagglutinines anti-A et anti-B
Les dilutions au 1/64 ne présentent pas de signes d'agglutination

Contrôle de qualité

- activité anticomplémentaire $\geq 50\%$
- teneur totale en protéines $\geq 90\%$
- monomère/dimère $\geq 90\%$
- Polymères/agrégats $< 3\%$
- contient ≥ 2 anticorps (viral et bactérien) concentration ≥ 3 fois supérieure à celle de la matière première initiale
- distribution définie en sous-classes d'IgG
- satisfait à l'essai de fonction Fc
- Anticorps contre l'Ag HBs :
taux $> 0,5$ UI/g d'Ig

Quelle consommation ?

Évolution de la consommation d'IVIg (kg) AP-HP & France



Quelles préparations ?

IgIV disponibles sur le marché français

IgIV	Labo	Voie	AMM immuno-modulation	IgA (mg/g protéines totales)	Prix (euros/g)
Sandoglobuline	Novartis	IV	Oui	40	24.2
Tégéline	LFB	IV	Oui	17	31
Octagam	Octapharma	IV	Oui	2	37.4
Endobuline	Baxter	IV	Oui	2	36.7
Gammagard	Baxter	IV	Non	0.06	47
Gammanorm	Octapharma	SC	Non	0.05	
Subcuvia	Baxter	SC	Non		43.2

Vivaglobin

ZLB Behring

SC

Non

Quelles indications ?

Classification des indications des IVIg

Groupe d'experts du CEDIT IVIg

Dernière mise à jour : décembre 2006

- ***Reconnues (groupe 1)***
- ***Pertinentes (groupe 2)***
- ***Non reconnues (groupe 3)***

Groupe I (reconnues)

Group I (recognized) (I): authorized and/or scientifically validated

- Primary immune deficiencies with defective antibody production, including bone marrow allograft in patients with primary immune deficiencies #
- Secondary immune deficiencies with defective antibody production, including chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma with recurrent infections #
- Children HIV infection associated with recurrent bacterial infections #

Primary immune deficiencies with defective antibody production

- Severe combined immune deficiency
- Wiskott-Aldrich syndrome
- X-linked agammaglobulinemia
- Hyper-IgM syndrome
- Common variable immune deficiency
- IgG2 subclass deficiency (IgG2) and recurrent bacterial infections

Ig sous cutanées

- Déficits immunitaires primitifs
- Déficits immunitaires secondaires*

** d'autres essais sont recommandés*

IVIg therapy in infectious diseases: where do we stand ?

Mouthon, L. Lortholary, O. Clin Microbiol Infect. 2003.

- Hypogammaglobulinémies substituées: diminution du nombre et de la sévérité des infections si IgG résiduelles > à 8 g/l (Quartier P J Pediatr 1999;134:589-96; Eijkhout HW, Ann Intern Med 2001;135:165-74).
- Allogreffes de moelle osseuse. Pas de bénéfice des IgIV systématiques (Winston DJ, Bone Marrow Transplant 2001;28:187-96; Cordonnier C, Ann Intern Med 2003). **Sorti du groupe 1 en 2003.**
- Enfants infectés par le VIH: IgIV seulement si infections à répétition malgré l'administration de traitements antirétroviraux et de Bactrim.

A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of IVIg for prevention of GVHD and infection after allogeneic BMT.

Winston DJ et al. Bone Marrow Transplant 2001;28:187-96.

- Multicenter, randomized, double-blind trial, comparing doses of 0.1 g/kg, 0.25 g/kg, or 0.5 g/kg of IVIg weekly for 90 days and then monthly until 1 year after grafting.
- No significant difference (frequency of acute or chronic GVHD, infection and interstitial pneumonia, types of infection, relapse of hematological malignancy or survival)
- More frequent minor secondary effects in the high dose group.

Group I (recognized) (II): Authorized and/or scientifically validated)

- Purpura thrombopénique autoimmun de l'enfant et de l'adulte #; PTI associé à l'infection par le VIH
- Alloimmunisation foeto-maternelle
- Maladies de Kawasaki #
- Dermatomyosite corticorésistante #
- Crise aiguë myasthénique #

Group I (recognized) (IV): authorized and/or scientifically validated

- Acute or chronic severe parvovirus B19 infections in patients with primary or secondary immune deficiencies §
- Autoimmune erythroblastopenia §
- Autoimmune neutropenia
- Acquired hypocoagulability secondary to anti-Factor VIII or anti-von Willebrand factor autoantibodies
- Birdshot rétinohoroidopathie*

§ : ongoing retrospective study

* Authorized in France

: Randomized controlled study

Parvovirus B19 infection: IVIg therapy

Mouthon et al. *Autoimmunity Rev* 2005

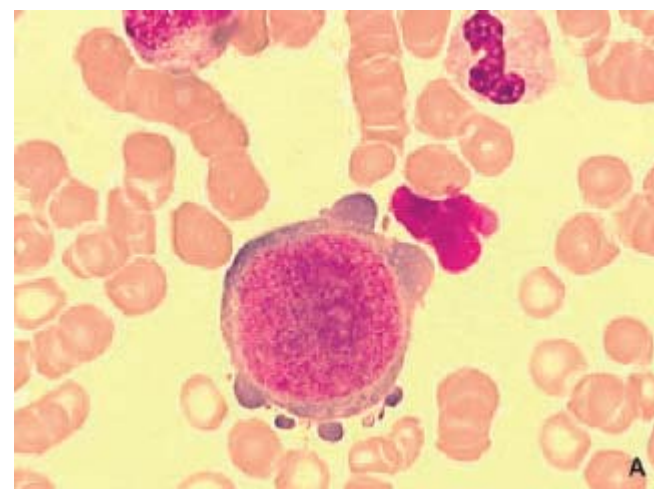
Therapeutic preparations of IVIg represent a privileged source of anti-parvovirus B19 antibodies

Therapeutic indications for IVIg treatment:

Severe anemia secondary to chronic *Parvovirus B19* infection.

- Solid organ transplantation
- HIV infection
- Primary antibody deficiency

Other



Crabot Y et al, *EMC*, 2007

Prévention des infections à VZV par les IgIV

- Femmes enceintes: 0.30 g/kg
- Autres: 0.15 g/kg
- Enfants ou adultes immunodéprimés
- Contact avec un sujet ayant une infection à VZV dans les 72 heures précédentes.
- Pas de données publiées

Groupe II (*pertinentes*)

Group II (under evaluation) (I)

- Prophylaxis of infections in low birth weight premature children #
- Prophylaxis of varicelle-zona virus infection in patients with acquired immune deficiency §
- Streptococcal toxic shock #
- Hemophagocytosis secondary to documented infection §

§ : ongoing retrospective study

: Randomized controlled study

Choc toxique streptococcique

Darenberg J Clin Infect Dis. 2003

- **Choc toxique streptococcique**
- L'effet des IgIV utilisées comme adjuvant au traitement antibiotique a été évalué dans une étude prospective randomisée contre placebo incluant 21 patients.
- La mortalité à 28 jours était 3.6 fois supérieure dans le groupe placebo que dans le groupe IgIV, sans toute fois que ces chiffres soient significatifs.

MAS : etiology

Primary	Secondary
<ul style="list-style-type: none">✓ Familial lymphohistiocytosis✓ Purtilo (XLP)✓ Chediak Higashi✓ Griscelli	<ul style="list-style-type: none">✓ Infections✓ Cancer✓ Autoimmune or inflammatory disease✓ Drugs✓ Combined + +

MAS : infections

VIRUS ≈ 60%	BACTERIAS ≈ 30%	PARASITES	FUNGI
<p> <i>Herpesviridae:</i> <i>EBV, CMV, VZV,</i> <i>HSV, HHV-6,</i> <i>HHV-8</i> <i>Parvovirus B19,</i> <i>Myxovirus</i> <i>Parainfluenzae,</i> <i>Adenovirus,</i> <i>HIV,</i> <i>HBV, HCV,</i> <i>rubella, VRS,</i> <i>enterovirus,</i> <i>Hantavirus,</i> <i>Coxsackie</i> <i>virus,</i> <i>Influenzae</i> <i>H5N1</i> </p>	<p> <i>Intracellular</i> <i>bacterias:</i> <i>Mycobacterias,</i> <i>Salmonella,</i> <i>Brucella,</i> <i>Mycoplasma,</i> <i>Chlamydiae,</i> <i>Rickettsias,</i> <i>Ehrlichia,</i> <i>Borrelia,</i> <i>Legionnella,</i> <i>Pyogenic</i> <i>bacterias.</i> </p>	<p> <i>Leishmania,</i> <i>Plasmodium,</i> <i>Babesia</i> <i>microti,</i> <i>Anguillulosis,</i> <i>Toxoplasma</i> <i>gondii.</i> </p>	<p> <i>Candida,</i> <i>Histoplasma,</i> <i>Cryptococcus,</i> <i>Aspergillus,</i> <i>Mucorales,</i> <i>Trichosporosis,</i> <i>Penicillium</i> <i>marneffeii,</i> <i>Pneumocystis</i> <i>carinii.</i> </p>

Groupe III (*non reconnues*)

Groupe III (not recognized) (I)

- Bone marrow allograft (except in patients with a primary immune deficiency) #
- Autologous stem cell transplantation #
- Prevention of bacterial infections in AIDS in adults
- CMV infections in solid organs recipients
- Acute leukemia in children

Réglementation européenne

Note for Guidance on the clinical investigation of IVIg

Substitutive therapy	Immunomodulation
<p>- Primary humoral immune deficiencies with hypogammaglobulinemia or agammaglobulinemia :</p> <ul style="list-style-type: none">• X-linked agammaglobulinemia / constitutive hypogammaglobulinemia• Common variable immune deficiency• Severe combined immune deficiency• Wiskott Aldrich syndrome <p>- Multiple myeloma and CLL with severe hypogammaglobulinemia and recurrent infections</p>	<p>- Immune thrombocytopenic purpura in children and adults with high risk of bleeding or before surgery</p> <p>-Guillain-Barré syndrome</p> <p>-Kawasaki disease</p>

Bone marrow allograft

European medical agency meeting 5-6 July 2006

- Addition ?
 - Acute myasthenia gravis **Yes ?**
 - Chronic inflammatory polyradiculoneuritis **Yes ?**
 - Multifocal motor polyneuropathy with conduction blocks **Yes ?**
 - Corticoresistant dermatomyositis **No**
- **Modification ?**
 - **Secondary immune deficiencies** **Yes ?**
 - **Severe sepsis in neonates** **No**
- **Removal ?**
 - **Bone marrow allograft** **No**

Quelle dose ?

Modalités d'administration

- **Traitement substitutif des déficits immunitaires**

- 400 à 600 mg/kg/ 3 semaines, après une période d'équilibration (doses plus élevées et/ou plus rapprochées)

- **Allogreffe de moelle osseuse**

- Perfusion hebdomadaires de J7 à J90 (0,5 g/kg/perfusion).

- **Immunomodulation**

- 0,8 à 1 g/kg/jour J1 et J2 ou 0,4 g/kg/jour de J1 à J5 (si risque d'insuffisance rénale).

- 0,8 à 1 g/kg/jour J1 dans le PTI.

Traitement substitutif des déficits immunitaires par IgIV

- Dose test: un flacon de 2,5 g en 2 à 3 heures
- Période d'équilibration: 400 à 600 mg/kg toutes les semaines pendant trois à quatre semaines
- Puis 400 à 600 mg/kg / 3 semaines de manière à obtenir un taux résiduel ≥ 8 g/l

Quelle tolérance ?

Ig IV: Réactions d'intolérance 1

- Effets indésirables habituels
 - Fréquence: 0,5 à 3 %
 - Manifestations : céphalées, nausées, fièvre, vomissements, frissons
 - Plus rares : fatigue, HTA, tachycardie, douleurs abdominales, oppression thoracique, dyspnée, myalgies
- Conduite à tenir
 - Gravité toujours modérée
 - Réduction ou arrêt temporaire de la perfusion

Ig IV: Réactions d'intolérance 2

- Réactions d'hypersensibilité
 - Réactions anaphylactiques: Ac anti-IgA
 - Fréquence: 0,1 %
 - DICV - déficit en IgG2
 - Rash; choc
 - Prévention si déficit complet en IgA
- Réactions anaphylactoïdes
 - Moins sévères
 - Rôle des agrégats Ig

Ig IV: Complications rares

❖ Insuffisance rénale aiguë

❖ Méningite aseptique

❖ Thrombose

Quelle sécurisation ?

GRIPPE AVIAIRE

La panique s'étend



Ig IV : transmission infections

- Virus non impliqués
 - VHA
 - VHB
 - VIH
 - Parvovirus B19
- Virus impliqués
 - VHC
 - Période 1977-1994
 - 7 produits impliqués
 - 450 patients concernés

Aucun cas de Kreutzfeld-Jacob décrit

Sélection donneurs, nanofiltration (35 nm)

IgIV: modifications des tests biologiques

- Hyponatrémies : fausses hyponatrémies (hyperprotidémie au moment de la perfusion).
- Augmentation de la vitesse de sédimentation (formation accrue de rouleaux). Peut persister pendant 2 à 3 semaines après la perfusion.
- Positivation transitoire de certaines sérologies pendant une période pouvant aller jusqu'à trente jours après la perfusion.

**Quelles alternatives
au traitement à
l'hôpital ?**

Traitement substitutif par IgIV a domicile

Administration intraveineuse

- US 1986
- UK 1988
- France 1991 (30 malades)

Administration sous cutanée

- UK, pays scandinaves

IgIV sous cutanées

Karolinska Institute (Stockholm)

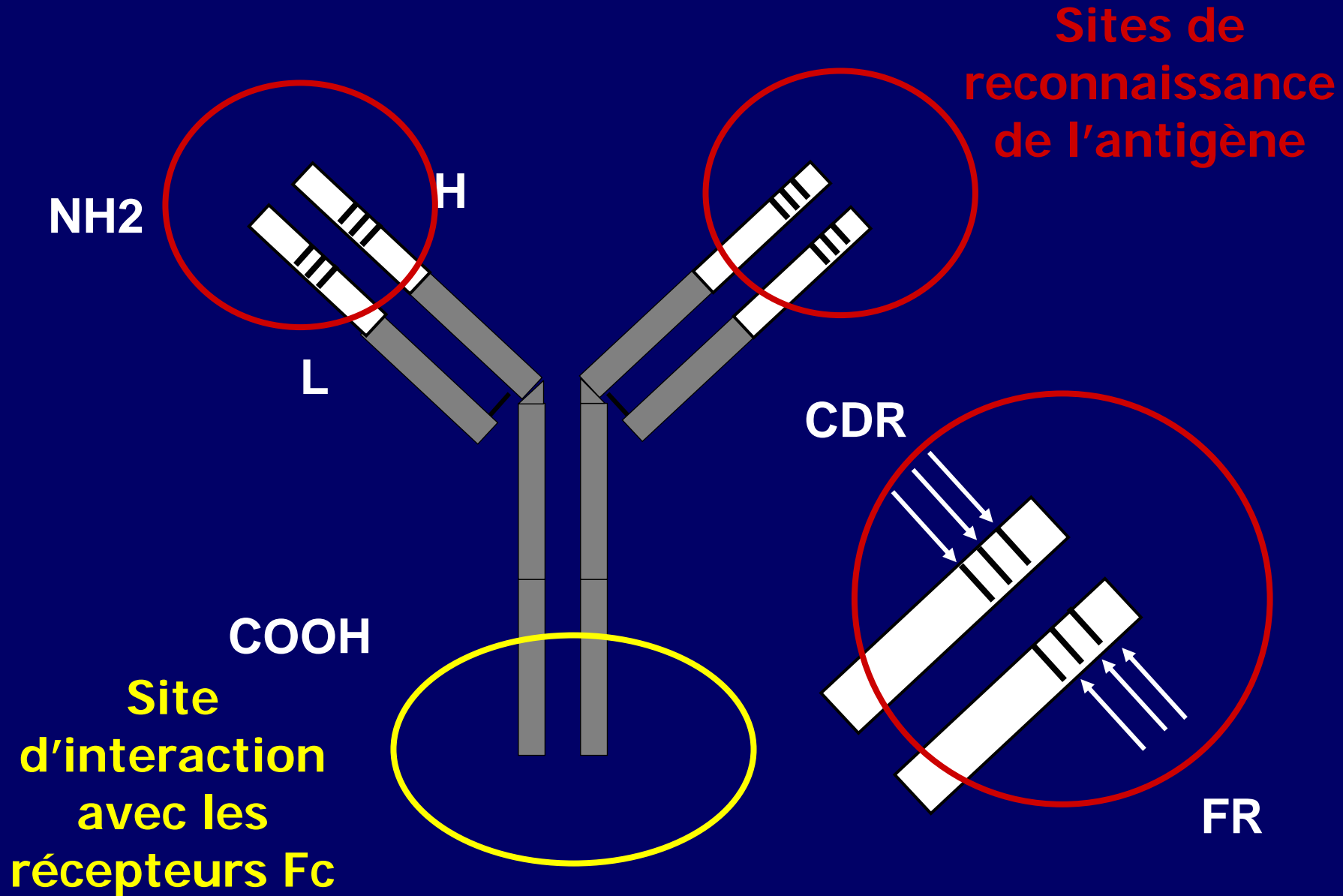
- 270 malades adultes traités par IgIV en substitution dans le contexte de la prophylaxie d'infections à répétition.
- DICV, déficit en sous classes d'IgG (IgG1 ou IgG2) ou en IgA.
- Plus de 250 reçoivent des IgIV par voie sous cutanée,

IgIV sous cutanées

- Pas de transmission documentée de maladie infectieuse ;
- Pas de réactions d'intolérance ;
- Cette voie peut être utilisée chez les malades qui ont eu précédemment des réactions d'intolérance par IV.
- Taux résiduel d'IgG sériques de 8,5/9 g/l.
- Les pompes utilisées permettent d'injecter 10 ml en une heure par voie sous-cutanée.
- Le débit est de 100 mg/kg/semaine.

Mécanismes d'action des IgIV

Structure des IgG humaines normales



Mécanismes d'action des IgIV dans le traitement des infections bactériennes

- Chez les patients déficitaires en Ac les IgG perfusées :
 - Contiennent des quantités importantes d'anticorps opsonisants vis-à-vis d'un grand nombre de bactéries.
 - Fixent et neutralisent les agents microbiens, empêchent leur fixation à la surface de leurs cellules cibles.

L'efficacité anti-bactérienne des Ig IV est d'autant plus importante que le nombre de donneurs participant au pool est grand.

Principales spécificités des anticorps neutralisants, anti-toxines et opsonisants contenus dans les préparations d'Ig IV disponibles sur le marché

- Virus

- Hépatite A, B
- Virus d'Epstein-Barr
- Cytomégalovirus
- Poliomyélite
- Rougeole
- Oreillons
- Myxovirus influenzae
- Adénovirus
- Herpes simplex
- Varicelle-Zona
- Coxsackie
- Rubéole

- Bactéries

- Staphylocoque doré
- Streptocoque du groupe B
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenza
- Pseudomonas aeruginosa
- Salmonelles
- Shigelles
- Klebsiella pneumoniae
- Escherichia coli
- Bordetella pertussis
- Toxine diphtérique
- Toxine tétanique

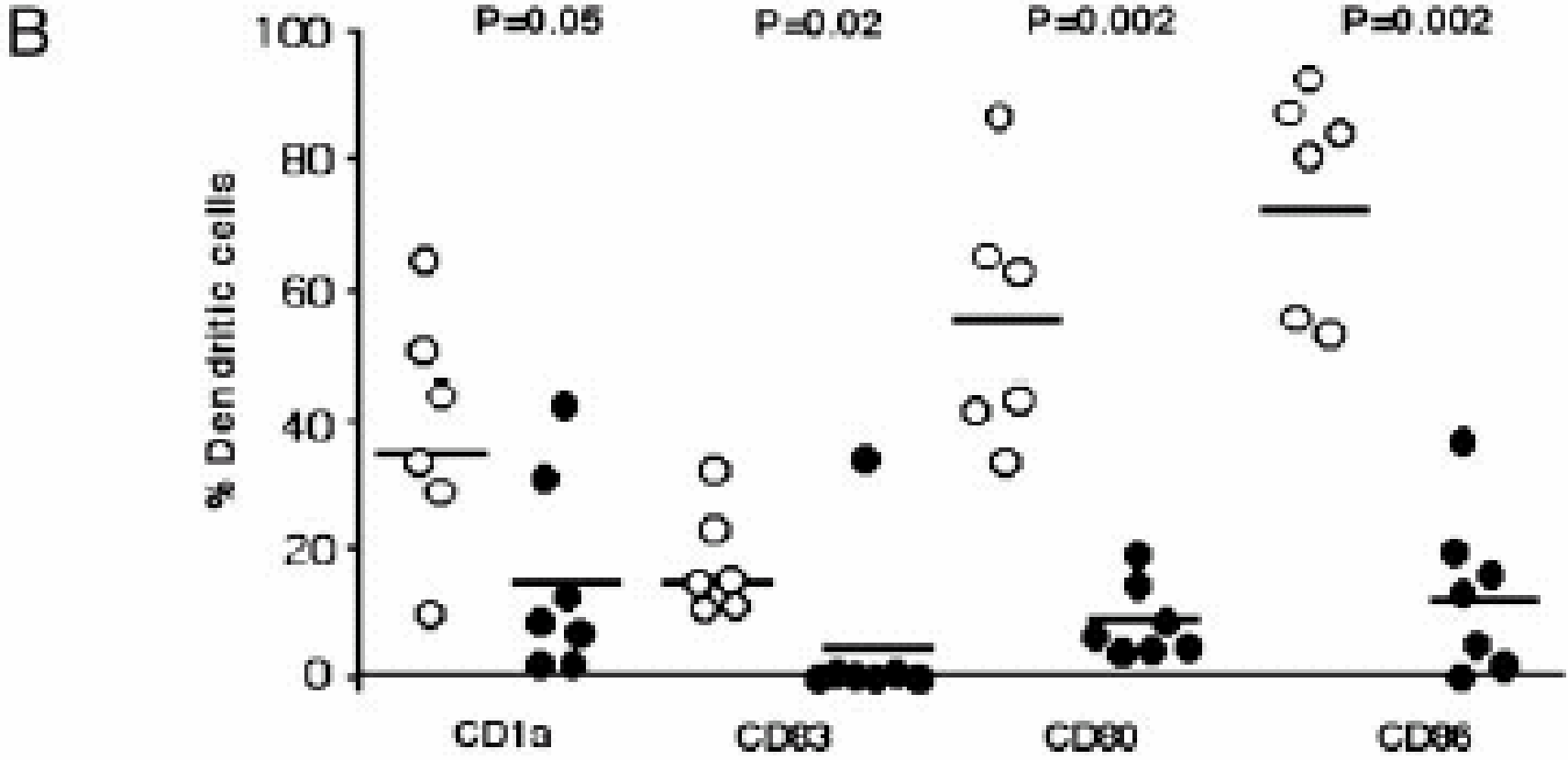
Mécanismes d'action des IgIV dans le traitement des infections bactériennes

Les IgIV contiennent des anticorps capables de neutraliser de manière spécifique des toxines bactériennes superantigéniques :

- Toxine streptococcique (TSST1) au cours du choc toxique streptococcique
- Toxine staphylococcique (Enterotoxine staphylococcique B) dont la responsabilité est suspectée au cours de la maladie de Kawasaki.

Natural antibodies sustain differentiation and maturation of human dendritic cells

Jagadeesh Bayry*, Sébastien Lacroix-Desmazes*, Vladimira Donkova-Petrini*, Cédric Carbonneil*, Namita Misra*, Yves Lepelletier†, Sandrine Delignat*, Sooryanarayana Varambally*‡, Eric Oksenhendler§, Yves Lévy¶, Marianne Debré†, Michel D. Kazatchkine*, Olivier Hermine†, and Srinivasa V. Kaveri*.*.*



Gammaglobulines
hyperimmunes

Préparations d'immunoglobulines hyperimmunes

- Immunoglobulines anti-VRS
- Immunoglobulines anti-cytomégalovirus
- Immunoglobulines anti-VZV
- Immunoglobulines anti-*Parvovirus B19*
- Immunoglobulines anti-VIH
- Ig anti-VHB
- Ig anti-VHA
- Immunoglobulines anti-tétaniques
- Immunoglobulines anti-toxine botulique

Immunoglobulines anti-tétaniques

- Ig anti-tétaniques humaines: fractions de plasma d'adultes hyper-immuns, demi-vie de 28 jours.
- Dose efficace: 250 UI, voie IM (non établie).
- Les règles d'utilisation :
 - plaie à risque important chez un sujet ayant été vacciné, Ig anti-tétaniques + rappel si > 5 ans ;
 - plaie à risque modéré ou important, Ig anti-tétaniques + une vaccination complète si cette dernière est incomplète ou absente si > 10 ans.

Immunoglobulines anti-VHB

- Ig anti-VHB administrées en prévention de la réinfection du greffon après transplantation hépatique chez les malades Ag HBs +.
- 10000 unités d'Ig anti-VHB en post opératoire, puis une perfusion/j pendant 6 j puis intermittente (maintenir un titre d'Ac anti-HBs > 100 UI)
- Survie comparables à celle des malades transplantés du foie pour une autre pathologie.
- A vie.

Immunoglobulines anti-CMV

- **Allogreffe de moelle: pas de différence significative sur la fréquence des infections à CMV entre une immunoprophylaxie par IgIV à forte dose (400 mg/kg/semaine) et une immunoprophylaxie par IgG-CMV à 100 mg/kg/semaine.**
- **Transplantés d'organe: les IgG-CMV diminuent la virémie dans les infections à CMV mais utilisation prophylactique controversée.**
- **Association avec ganciclovir: réponse clinique favorable dans le traitement des pneumopathies à CMV.**

Immunoglobulines anti-toxine botulique

- Traitement d'un botulisme déclaré: support ventilatoire, Ac anti-toxine botulique et prévention des complications de décubitus.
- Ig anti-toxine botulique humaines IV chez l'enfant, Ig anti-toxine botulique origine équine encore très récemment administrés chez l'adulte.

Immunoglobulines anti-VHA

- Ig anti-VHA: prévention dans le contexte d'épidémies d'hépatite A chez des sujets contacts.
- Etude thaïlandaise, 0/15 patients n'ont développé d'hépatite A ; concentrations sériques d'Ac anti-VHA 3 fois supérieures à celles observées après administration d'IgG humaines polyvalentes par voie IM.

Immunoglobulines anti-VIH

- IgHI anti-VIH (VIH-Ig): développées à visée curative chez les patients séropositifs, à visée préventive chez les enfants nés de mères infectées.
- In vivo, chez l'adulte et l'enfant séropositif, en échappement thérapeutique, bénéfice clinique et biologique.
- Pas de prévention de la transmission materno-foetale du VIH.

CONCLUSIONS

- Les IgIV ont fait la preuve de leur efficacité dans un grand nombre de maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques.
- Etudes randomisées (cross over...)
- Les mécanismes d'action des IgIV sont multiples et intriqués.
- Substitution: IgIV avec taux résiduel d'IgG > 8 g/l
- IgIV SC !