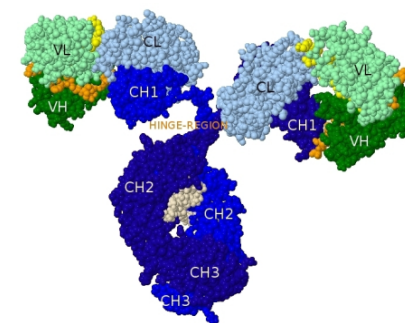


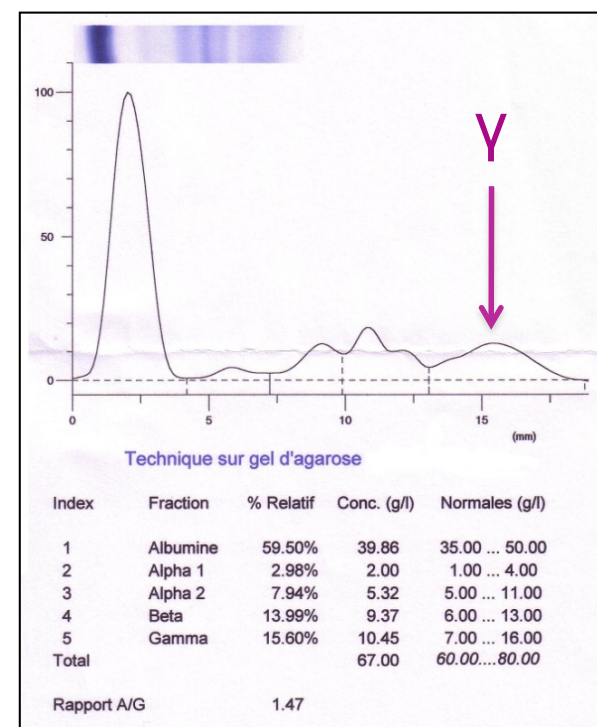
Indications des immunoglobulines pour la prévention des pneumopathies infectieuses

Frédéric Schlemmer
Pneumologie
Hôpital Saint Louis, Paris

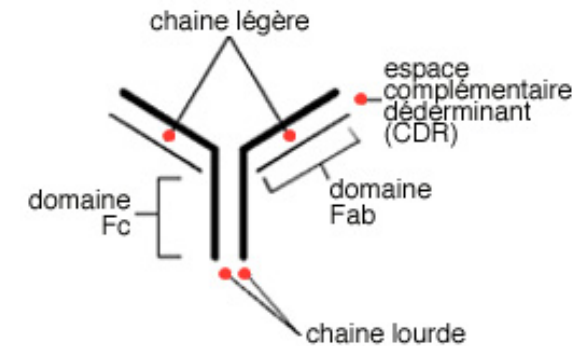
Les immunoglobulines



- Anticorps dirigés contre des antigènes protéiques et polysaccharidiques
- Famille des gammaglobulines
- **Activité**
 - anti-infectieuse
 - anti-inflammatoire
 - anti-auto-anticorps
- **Activité temporaire**



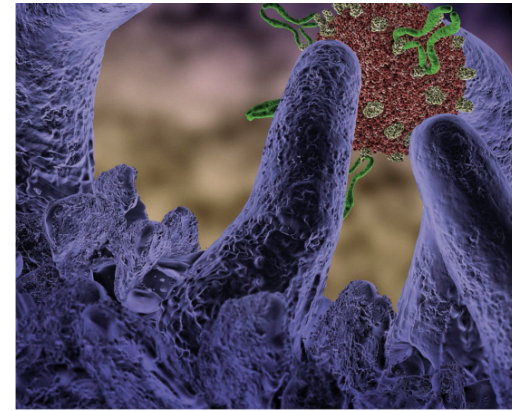
Les immunoglobulines



- 2 structures fonctionnelles
 - Fab : fixation de l'antigène
 - Fc : fixation avec des récepteurs (FcR) à la surface de certaines cellules ou avec le complément dans le plasma
 - Monomères, dimères ou pentamères
 - 5 classes : G, A, M, D et E
 - ⇒ dosage pondéral des Ig A, G et M
- IgG : 7,20 – 14,70 g/l, IgA : 1,10 – 3,60 g/l, IgM : 0,48 – 3,10 g/l.
- ⇒ dosage des IgE totales
- 4 sous classes d'IgG : IgG 1,2,3,4
 - ⇒ dosage des sous classes d'IgG

Les immunoglobulines

- Où?
 - A la surface de cellules immunitaires
 - Plasma / liquides interstitiels / sécrétions / mucus / lait
- Quels effets?
 - Activation, différenciation et prolifération des lymphocytes B en présence de l'antigène
 - Immunité cellulaire dépendante de l'antigène
 - Activation du complément
 - Dégranulation des mastocytes





Préparation des immunoglobulines

3 étapes :

1. Fractionnement des protéines plasmatiques obtenues à partir de pools de plasma (> 5000 donneurs)
 2. Purification
 3. Inactivation (réduction du risque infectieux) : traitement solvant-détergent ou pasteurisation
- +/- Nanofiltration (Clayrig/Kiovig/Privigen/Sandoglobuline/Tégéline) ou Ac neutralisants (Kiovig)



Caractéristiques des Ig polyvalentes

Pas totalement superposables

pH / répartition des sous-classes / contenu résiduel en IgA / excipients

Idéalement :

- IgG monomériques
- Répartition physiologique en sous-classes
- Spectre entier des activités anticorps des IgG d'un pool de donneurs sains
- Dépourvues d'agents infectieux, agrégats ou autres substances favorisant une intolérance

Caractéristiques des Ig polyvalentes

Immunoglobulines par voie intraveineuse

NOM COMMERCIAL	GAMMAGARD	KIOVIG	OCTAGAM	TÉGÉLINE
Laboratoires	Baxter	Baxter	Octapharma	LFB Biomédicaments
Formulation	Lyophilisée	Liquide	Liquide	Lyophilisée
Concentration (%)	5	10	5	5
Rythme de perfusion (mL/kg/h)	8	6-8	4	4
Durée de perfusion (35 g)	2,5 heures	1,5 heures	2,4 heures	2,5 heures
Contenu en sucre	Glucose 20 mg/mL	Absent	Maltose 100 mg/mL	Saccharose 2 g/g IgG
Contenu NaCl (meq/mL)	0,145	Absent	0,15	0,014
Osmolalité (mOsmol/kg)	636	240-300	310-380	375
pH	6,4-7,2	4,6-5,1	5,7	6,5
Contenu IgA (µg/mL)	< 2,2	140	100	850

+ PRIVIGEN (10%, L-proline, IgA < 25µg/mL)

+ CLAIRYG (5%, mannitol, glycine, polysorbate 80, IgA<22µg/mL)



Pharmacocinétique

- Distribution non limitée au secteur plasmatique
- Pic proportionnel à la dose administrée
- Echange intercompartmental
 - => Equilibre atteint en 3 à 5 jours
 - => Décroissance exponentielle de la concentration plasmatique sur 3-4 semaines

Demi-vie moyenne = 30-40 jours

- Turn-over différent selon les sous-classes
- Importantes variations inter-individuelles



Mode d'action des immunoglobulines

- Action anti-infectieuse
 - Bouquet d'Ac neutralisants, anti-toxines et opsonisants
 - Taux cible
 - > 5-6 g/L chez l'adulte, > 8g/l chez l'enfant
 - Celui qui prévient efficacement les infections+++
 - But
 - Favoriser la lyse bactérienne et la phagocytose par les PNN et macrophages
 - Neutralisation des virus
 - Elimination des cellules infectées par des virus



Mode d'action des immunoglobulines

- Action immunomodulatrice
 - Blocage des récepteurs du fragment Fc des Ig
 - Interaction avec les lymphocytes T
 - Interaction avec le système du complément
 - Interaction avec le réseau des cytokines
 - Neutralisation d'auto-anticorps



Indications des Ig spécifiques

Traitement anti-infectieux CURATIF

= sérothérapie (Ig spécifiques > polyvalentes)

- Rougeole
- Oreillons
- Hépatite A et B
- Varicelle
- Virus respiratoire syncytial
- Tétanos
- Rage
- Venin
- ...



Indications des Ig polyvalentes

Traitement anti-infectieux PROPHYLACTIQUE

But = corriger un déficit immunitaire favorisant les infections

Infections à répétition

Infections sévères

Infections de présentation ou d'évolution atypique

Infections opportunistes

=> Déficits de l'immunité humorale
congénitaux ou acquis



Indications des Ig polyvalentes

- Déficits immunitaires primitifs
- Déficits immunitaires secondaires
- Autres indications



Indications des Ig polyvalentes

- **Déficits immunitaires primitifs**
 - Origine génétique
 - Hypogammaglobulinémie fréquente
 - Absence +/- complète d'Ig ou de sous-classes d'IgG
 - Substitution en Ig dépend :
 - Sévérité clinique
 - Importance du déficit
 - Type de déficit



Indications des Ig polyvalentes

- **Déficits immunitaires primitifs**
 - **Déficit immunitaire commun variable (DICV)**
 - 1/20000 en France
 - Groupe de maladies hétérogènes
 - Trouble de maturation des lymphocytes B
 - Défaut de production d'IgG (<5g/L) +/- IgA +/- IgM
 - Révélé au cours 2^{ème}/3^{ème} décennie
 - Infections ORL/pulmonaires/digestives



Indications des Ig polyvalentes

- **Déficits immunitaires primitifs**
 - Avec normogammaglobulinémie
 - Déficit sélectif en IgA
 - Si associé à un déficit de la fonction anticorps et/ou avec un déficit en sous-classe IgG2
 - Déficit sélectif en IgG2 et/ou IgG3
 - Déficiences immunitaires avec taux d'Ig normal mais Ig non ou peu fonctionnelles
 - Agammaglobulinémie congénitale (maladie de Bruton)
 - Syndrome d'hyper-IgM



Clin. exp. Immunol. (1979) 36, 237–243.

Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency

M. T. NOLTE, B. PIROFSKY, G. A. GERRITZ & B. GOLDING *Division of Immunology, Allergy and Rheumatology, University of Oregon Health Sciences Center, Portland, Oregon, USA*

Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Primary Humoral Immunodeficiency Disease

CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES, M.D., Ph.D.; FREDERICK P. SIEGAL, M.D.; ELIZABETH M. SMITHWICK, M.D.; ALISE LION-BOULÉ, R.N.; SUSANNA CUNNINGHAM-RUNDLES, Ph.D.; JOSEPH O'MALLEY, M.D.; SILVIO BARANDUN, M.D.; and ROBERT A. GOOD, M.D., Ph.D.

Ann Intern Med. 1984;101(4):435-439. doi:10.7326/0003-4819-101-4-435



Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients

Pierre Quartier, MD, Marianne Debré, MD, Jacques De Blic, MD, Rodolphe de Sauverzac, MD, Natacha Sayegh, MD, Nada Jabado, MD, PhD, Elie Haddad, MD, Stéphane Blanche, MD, Jean-Laurent Casanova, MD, PhD, C. I. Edvard Smith, MD, PhD, Françoise Le Deist, MD, PhD, Geneviève de Saint Basile, MD, PhD, and Alain Fischer, MD, PhD

The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia

Ann Intern Med. 2001;135:165-174.

A Randomized, Double-Blind, Multicenter Crossover Trial

Heleen W. Eijkhout, MD; Jos W.M. van der Meer, MD, PhD; Cees G.M. Kallenberg, MD, PhD; Ron S. Weening, MD, PhD; Jaap T. van Dissel, MD, PhD; Lieke A.M. Sanders, MD, PhD; Paul F.W. Strengers, MD; Henriët Nienhuis, MSc; and Peter Th.A. Schellekens, MD, PhD, for the Inter-University Working Party for the Study of Immune Deficiencies

Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
JUNE 2002

Paula Jane Busse, MD, Samiya Razvi, MD, and Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD
New York, NY

J Clin Immunol (2011) 31:315–322
DOI 10.1007/s10875-011-9511-0

Effectiveness of Immunoglobulin Replacement Therapy on Clinical Outcome in Patients with Primary Antibody Deficiencies: Results from a Multicenter Prospective Cohort Study

**Isabella Quinti • Annarosa Soresina • Andrea Guerra •
Roberto Rondelli • Giuseppe Spadaro • Carlo Agostini •
Cinzia Milito • Amelia Chiara Trombetta •
Marcella Visentini • Helene Martini •
Alessandro Plebani • Massimo Fiorilli •
IPINet Investigators**



Indications des Ig polyvalentes

- **Déficits immunitaires secondaires**
 - Leucémie lymphoïde chronique
 - Myélome
 - Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Pas de données pour une utilisation systématique

Surtout si infections répétées malgré antibioprophylaxie



Effets indésirables des IgIV

- **Réactions locales**

- Veinotoxicité : nécessité d'un abord vasculaire (risque infectieux)
- Méningite aseptique (fortes doses)

- **Réactions systémiques**

- Dans l'heure suivant le début de la perfusion
- Dépend : vitesse de perfusion, maladie sous jacente
 - céphalées, frissons, fièvre
 - myalgies, douleurs lombaires, nausées voire vomissements
 - manifestations vasomotrices et cardiovasculaires (tachycardie)
 - dyspnée et douleurs thoraciques



Effets indésirables des IgIV

- **Hypersensibilité et anaphylaxie**
 - Déficit en IgA développant des Ac anti-IgA (IgE>IgG)
 - Risque accru si maladie auto-immune
 - Prescription d'Ig appauvries en IgA (Gammagard)
- **Hémolyse**
 - Stigmates biologiques d'hémolyse > anémie hémolytique
- **Complications neurologiques**
 - Céphalées => paracétamol, antihistaminiques
 - Méningite aseptiques bénignes (enfant + PTI)
- **Complications rénales**
 - Insuffisance rénale oligoanurique rare, 4-5 jours après
 - Age, diabète, insuffisance rénale
 - Tubulopathie induite par hyperosmolarité (rôle du saccharose)



Prescription des Ig polyvalentes

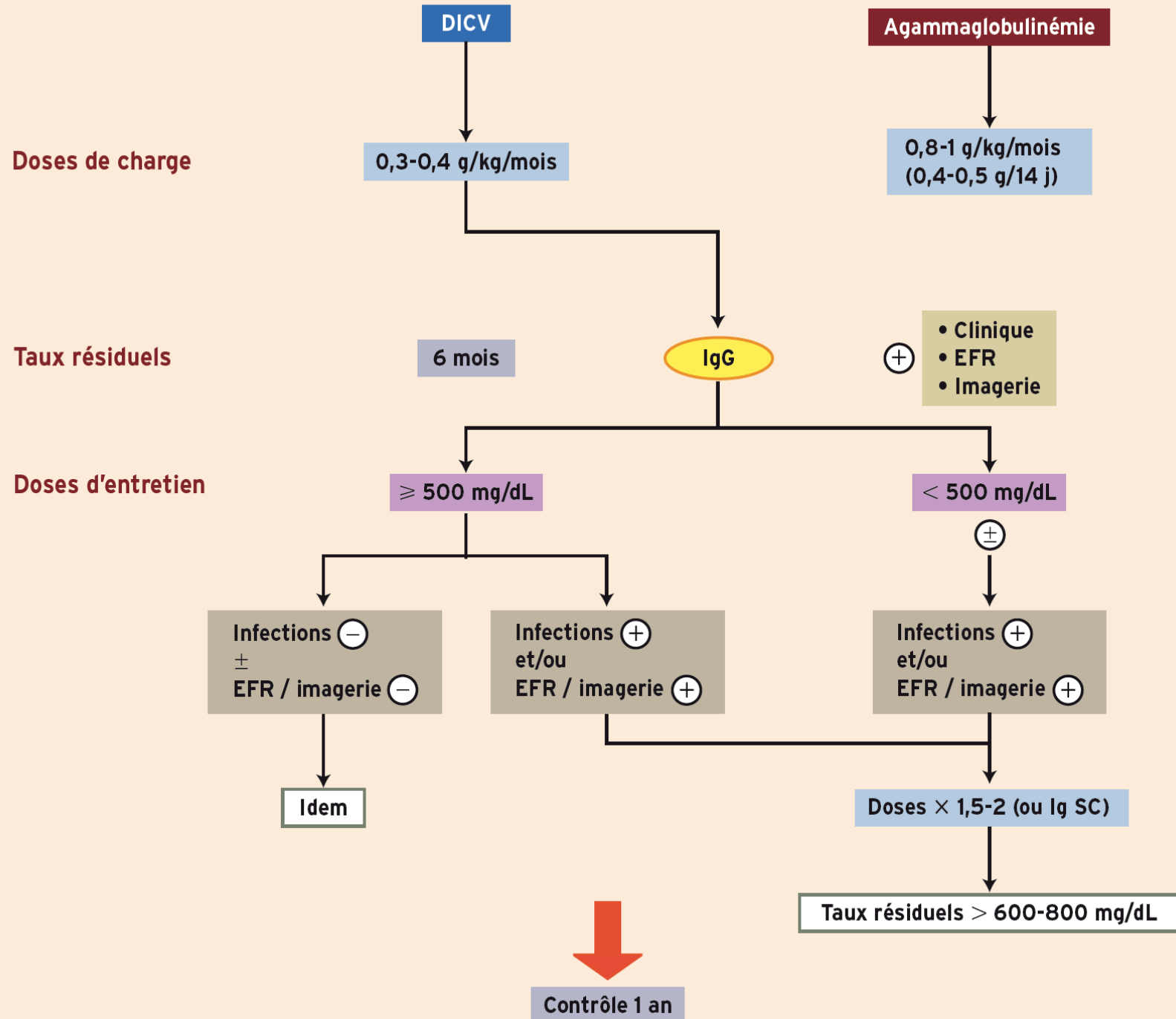
- Prescription et dispensation surtout hospitalière
- Choix de la préparation d'Ig polyvalentes
 - Disponibilité locale
 - Tolérance préalable ou attendue
- Choix de la voie d'administration
 - IgIV
 - IgSC



Schéma d'administration des IgIV

- **Objectif : taux résiduel d'IgG suffisant (> 4 à 6g/l)**
 - Equilibre atteint en quelques mois
 - Dose de charge 0,4-0,8g/kg
 - Dose d'entretien 0,2-0,8 g/kg/mois
- **Rythme : toutes les 2 à 4 semaines**
 - Fonction de l'indication/du patient
- **Débit :**
 - 0,5 à 1ml/kg/h la 1^{ère} 1/2h puis augmentation progressive jusqu' 4 à 8ml/kg/h
 - Variable selon :
 - les spécialités
 - la tolérance

Stratégie de traitement par doses individualisées





Ig polyvalentes par voie sous cutanée

- **Histoire ancienne...**

- Bruton 1952
- 1980 : USA, N-Z, scandinavie
- Durée d'injection longue
- Posologie limitée

- **Progrès réalisés**

- Amélioration du matériel d'injection
- Débit de perfusion augmenté
- Formulations + concentrées

Safety and Efficacy of Self-Administered Subcutaneous Immunoglobulin in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases

HANS D. OCHS,^{1,6} SUDHIR GUPTA,² PETER KIESSLING,³ UWE NICOLAY,⁴ MELVIN BERGER,⁵
and the Subcutaneous IgG Study Group

Journal of Clinical Immunology, Vol. 20, No. 2, 2000

The Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Versus Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy

H. M. CHAPEL,^{1,6} G. P. SPICKETT,² D. ERICSON,³ W. ENGL,⁴ M. M. EIBL,⁵ and J. BJORKANDER³

J Clin Immunol (2010) 30:734–745
DOI 10.1007/s10875-010-9423-4

Efficacy and Safety of a New 20% Immunoglobulin Preparation for Subcutaneous Administration, IgPro20, in Patients With Primary Immunodeficiency

John B. Hagan · Mary B. Fasano · Sheldon Spector ·
Richard L. Wasserman · Isaac Melamed · Mikhail A. Rojavin ·
Othmar Zenker · Jordan S. Orange

Clinical Immunology (2011) 141, 90–102



available at www.sciencedirect.com

Clinical Immunology

www.elsevier.com/locate/yclim

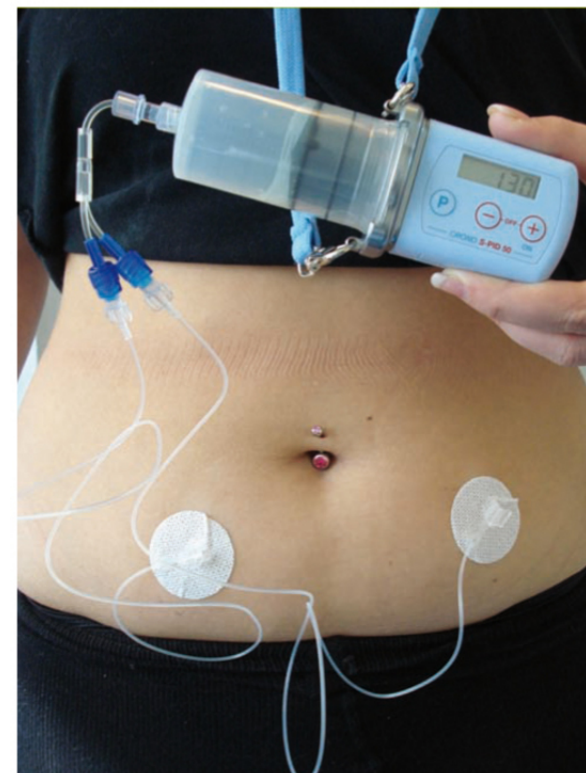


Efficacy and safety of Hizentra[®] in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy

S. Jolles^{a,*}, E. Bernatowska^{b,1}, J. de Gracia^{c,1}, M. Borte^{d,1}, V. Cristea^{e,1},
H.H. Peter^{f,1}, B.H. Belohradsky^{g,1}, V. Wahn^{h,1}, J. Neufang-Hüber^{i,1},
O. Zenker^{j,1}, B. Grimbacher^{k,1}

IgSC : avantages

- Efficacité identique
- Meilleure tolérance
 - Effets systémiques + rares
 - Préservation du capital veineux
 - Manifestations locales (rougeur, douleur)
 - s'améliore avec le temps
 - Ne persiste que chez 15-30% des patients





IgSC : avantages

- **Profil cinétique différent**
 - Diffusion lente, $\frac{1}{2}$ vie moyenne = 40 jours
 - + faibles doses administrées / injections plus fréquentes
 - Taux sériques plus stables
 - Pas d'effet fin de dose
 - Effets pic sérique réduits => meilleur tolérance
 - Diminue le besoin de prémédication (CS, anti-H1)
- **Maniabilité**
 - Education du patient aux auto-injections
 - Limite l'absentéisme professionnel et améliore la QDV
 - Réduction du coût



IgSC : limites

- **Différence de biodisponibilité**
 - Adaptation des doses?
- **Manifestations aux points d'injection**
 - Diminution du débit de perfusion
 - Changement du site d'administration
- **Nécessite**
 - Injections répétées
 - Plusieurs sites
 - Patients et/ou aidants fiables



IgSC : en pratique

- Dès l'instauration de la substitution ou en relai
- Injections hebdomadaires ou bi-hebdomadaires
- Dose de charge initiale
- Dose d'entretien
- Changement de site à chaque injection
- Différentes formulations
 - ~~Subcuvia~~ : retiré du marché en 2012
 - ~~Vivaglobin~~: retiré du marché en 2012
 - Gammanorm (IgA<80µg/ml)
 - IgPro20 (20%) Hizentra, (IgA<50µg/ml)