

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1990

Thèse n° 192/11



106 008176 4

**EFFETS ADVERSES DES IMMUNOGLOBULINES
ANTI-ALLERGIQUES
A PROPOS DE NEUF CAS**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 7 Décembre 1990

PAR

Patrick HILAIRE

né le 27 Septembre 1961 à PERIGUEUX (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Messieurs **BONNAUD**, Professeur _____ Président

BOQUIER, Professeur _____ Juge

MALINVAUD, Professeur _____ Juge

NICOT, Professeur _____ Juge

VERGNENEGRE, Docteur _____ Membre invité

THESE MED LIMOGES 1990

ETUDES DES IMMUNOGLOBULINES ANTI-ALLERGIQUES - A PROPOS DE NEUF CAS

1990

ABC

A



Ex 2

Sibip: 265 325

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1990

Thèse n° 92

**EFFETS ADVERSES DES IMMUNOGLOBULINES
ANTI-ALLERGIQUES
A PROPOS DE NEUF CAS**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 7 Décembre 1990

PAR

Patrick HILAIRE

né le 27 Septembre 1961 à PERIGUEUX (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Messieurs **BONNAUD**, Professeur _____ Président
BOUQUIER, Professeur _____ Juge
MALINVAUD, Professeur _____ Juge
NICOT, Professeur _____ Juge
VERGNENEGRE, Docteur _____ Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

-DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
-ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
: Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT :

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie Infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPRODES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle

LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A CAROLINE

A MES PARENTS

A MA TANTE

A TOUTE MA FAMILLE

A BABE

A TOUS MES AMIS

Que ce travail soit pour vous
l'aboutissement de tous vos
encouragements.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BONNAUD

Professeur des Universités de Pneumologie

Médecin des hôpitaux

Doyen de la Faculté de Médecine

Vous nous faites l'honneur de
présider cette thèse.

Trouvez dans ce travail l'expression
de notre admiration et de notre
profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BOUQUIER

Professeur des Universités de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger
cette thèse.

Que ce travail soit le témoin de
notre respect et de notre admiration
pour la qualité de votre
enseignement.

Monsieur le Professeur MALINVAUD

Professeur des Universités d'Hématologie

Biologiste des hôpitaux

Chef de service

Recevez nos remerciements pour avoir
accepté de juger cette thèse et
veuillez croire en notre sincère
reconnaissance.

Monsieur le Professeur NICOT

Professeur des Universités de Pharmacologie

Consultant des hôpitaux

Nous vous remercions d'accepter de
juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage
de notre respectueuse considération.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur VERGNEGRE

Praticien hospitalier

Chef de service de Pneumologie

Vous nous faites le grand plaisir de
siéger à cette thèse.

Nous vous remercions de l'aide
précieuse que vous nous avez
apportée, et vous prions de croire
en notre considération et notre
amitié.

A Monsieur le Docteur CHEVALLIER

Chef du service de Réanimation du
Centre Hospitalier de BRIVE

Votre compétence et votre intuition
clinique ont été pour moi un
exemple. Avec toute mon admiration
et mon amitié.

A Monsieur le Docteur NAUCHE

Chef du service des Urgences-SMUR du
Centre Hospitalier de BRIVE

Vous êtes à l'origine de ma
formation et de mon intérêt pour la
médecine d'urgence. Soyez-en ici
remercié. Avec toute mon amitié.

A Monsieur le Docteur NOAILLE

Avec tous mes remerciements pour
votre aide précieuse.

A Madame le Docteur GALY-EYRAUD

du département de Pharmaco-vigilance de
l'Institut MERIEUX.

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

**A - STRUCTURE ET COMPOSITION DES IMMUNOGLOBULINES
ANTI-ALLERGIQUES**

I - RAPPEL BIOCHIMIQUE

I-1 - Généralités sur les immunoglobulines

- 1-1 - Structure des immunoglobulines*
- 1-2 - Rôle et diversité des immunoglobulines*
- 1-3 - Hétérogénéité antigénique*

I-2 - Spécificité des Iga

2-1 - Mise en évidence

- 2-1-1 - Pouvoir histamino protecteur
du sérum*
- 2-1-2 - Pouvoir histamino-pexique
du sérum*

2-2 - Responsabilité des immunoglobulines

II - ISOLEMENT ET CONDITIONNEMENT DES IMMUNOGLOBULINES

II-1 - Isolement des immunoglobulines

- 1-1 - Origine des immunoglobulines*
- 1-2 - Evolution des schémas d'obtention*
- 1-3 - Cas particulier des IgaA*

II-2 - Conditionnement des immunoglobulines

B - LES IMMUNOGLOBULINES : AGENTS THERAPEUTIQUES

I - PHARMACOLOGIE

I-1 - *Forme galénique*

I-2 - *Pharmacocinétique*

2-1 - *Evolution de la concentration
 plasmatique*

2-2 - *Détermination du temps de demi-vie*

2-3 - *Doses utilisées*

I-3 - *Mécanismes d'action*

3-1 - *Immunoglobulines standards ou
 spécifiques*

3-2 - *Immunoglobulines anti-allergiques*

I-4 - *Préparations commerciales*

4-1 - *Immunoglobulines polyvalentes*

4-1-1 - *Ig polyvalentes plasmatiques*

4-1-2 - *Ig polyvalentes placentaires*

4-2 - *Immunoglobulines spécifiques*

4-2-1 - *Ig spécifiques plasmatiques*

4-2-2 - *Ig spécifiques placentaires*

II - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

II-1 - *Pathologies non allergiques*

1-1 - *Immuno-déficiences primitives*

1-2 - *Immuno-déficiences secondaires*

1-2-1 - Infections bactériennes

1-2-2 - Infections virales

1-3 - Désordres immunitaires

1-3-1 - Purpura thrombopénique
idiopathique

1-3-2 - Thrombocytopénie

1-3-3 - Autres indications

1-4 - Pathologies spécifiques sans
immuno-déficience

1-4-1 - Infections bactériennes

1-4-2 - Infections virales

1-4-3 - Prévention de l'immunisation
Rhésus

II-2 - Pathologies allergiques non asthmatiques

2-1 - Otorhinolaryngologie

2-1-1 - Coryza spasmodique périodique

2-1-2 - Coryza spasmodique apériodique

2-1-3 - Evolution et formes cliniques

2-1-4 - Thérapeutique

2-1-5 - Cas particulier du rhume
des foins

2-1-6 - Autres pathologies O.R.L

2-2 - Dermatologie

2-2-1 - Urticaire et odémène de Quincke

2-2-2 - Prurigo

2-2-3 - Dermatite atopique

2-3 - Ophtalmologie

II- 3 - L'asthme

- 3-1 - *Physiopathologie*
- 3-2 - *Etiologies*
- 3-3 - *Thérapeutique*
- 3-4 - *Place des Ig anti-allergiques*

C - LES EFFETS ADVERSES DES IMMUNOGLOBULINES

I - IMMUNOGLOBULINES INTRA-VEINEUSES

I-1- Réactions locales

I-2- Réactions systémiques

- 2-1 - *Réactions générales allergiques*
- 2-2 - *Réactions anaphylactiques sévères*
- 2-3 - *Réactions cutanées*

- 2-3-1 - *Rash cutané*
- 2-3-2 - *Erythème polymorphe*
- 2-3-3 - *Eczéma*
- 2-3-4 - *Alopécie*

2-4 - *Infections*

- 2-4-1 - *Hépatite non-A, non-B*
- 2-4-2 - *S.I.D.A.*

2-5 - *Thromboses vasculaires*

2-6 - *Facteur Rhésus*

II - IMMUNOGLOBULINES ANTI-ALLERGIQUES

II-1- Réactions systémiques

II-2- Réactions locales

- 2-1 - Douleur au point d'injection
- 2-2 - Réaction allergique locale
- 2-3 - Diminution de la vitesse d'absorption
du produit injecté

II-3 - Fréquence des réactions adverses

- 3-1 - Immunoglobulines intra-veineuses
- 3-2 - Immunoglobulines anti-allergiques

II-4 - Théories étiologiques des effets adverses
des immunoglobulines

- 4-1 - Réaction de l'hôte contre le produit
- 4-2 - Produits allergéniques présents dans les
préparations
- 4-3 - Conclusion

D - OBSERVATIONS CLINIQUES

E - DISCUSSION

I - INDICATION DU TRAITEMENT

II - REACTIONS OBSERVEES

II-1 - Les types de réactions

II-2 - Les traitements entrepris

II-3 - Délai d'apparition

III - CORRELATION AVEC LES ARTICLES ETUDIES

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

- Ig** : Immunoglobuline
- IgaA** : Immunoglobuline Anti-Allergique
- C.M.V.** : Cytomégalovirus
- S.I.D.A.** : Syndrome d'Immuno-DéficiencE AcquisE
- H.I.V.** : Human Immuno-deficiency Virus
- Rh** : Facteur Rhésus
- O.R.L.** : Otorhinolaryngologie
- N.F.S.** : Numération Formule Sanguine
- R.A.S.T.** : Radio-Allergo-Sorbent Test

INTRODUCTION

Parmi les nombreux produits dérivés du sang humain, les immunoglobulines ont été depuis longtemps utilisées dans un nombre très important d'indications.

Cependant, de nombreux effets aderses sont apparus lors de l'utilisation de ces préparations. Les modifications progressives du mode d'isolement des immunoglobulines a fait reculer de manière sensible le pourcentage de ces réactions. Néanmoins, il en subsiste encore un nombre non négligeable.

Cette étude a donc pour but, à partir d'observations cliniques, de répertorier et d'expliquer les effets aderses qui surviennent lors de l'utilisation de certaines d'entre-elles : les immunoglobulines anti-allergiques.

Pour celà, nous rappellerons tout d'abord les bases biochimiques et physiologiques inhérentes aux immunoglobulines en général, puis après une revue détaillée des indications des traitements par les immunoglobulines, tant standards que spécifiques, nous aborderons le chapitre des effets aderses. Nous y étudierons les différentes réactions d'intolérance vis-à-vis des immunoglobulines utilisables par voie intra-veineuse, puis par voie intramusculaire, ainsi que leur fréquence d'apparition, en les comparant aux différents cas issus des observations.

Enfin, nous passerons en revue l'ensemble des hypothèses étiologiques des effets adverses liés à l'utilisation des immunoglobulines anti-allergiques.

A - STRUCTURE ET COMPOSITION DES IMMUNOGLOBULINES
ANTI-ALLERGIQUES

I - RAPPEL BIOCHIMIQUE

I-1 - Généralités sur les immunoglobulines

1-1 - Structure des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des protéines synthétisées par les lymphocytes B et constituent l'arme de la défense humorale du système immunitaire (5). Les immunoglobulines se rencontrent à l'état soluble sous forme libre ou de complexes antigène-anticorps, dans différents milieux :

- sérum,
- certaines sécrétions de l'organisme
- dans les cellules qui les fabriquent (lignée lympho-plasmocytaire),
- dans les cellules qui les véhiculent, adsorbées à leur surface : macrophages, polynucléaires, lymphocytes....

Les immunoglobulines sériques normales appartiennent à une famille hétérogène de protéines qu'un certain nombre de propriétés (constantes de sédimentation, poids moléculaire, mobilité électrophorétique), ont permis de grouper en différentes classes. Elles appartiennent toutes au groupe des **glycoprotéines sériques**.

Il existe cinq classes d'immunoglobulines, mais leur structure est calquée sur celle dont la concentration sérique est la plus importante : l'immunoglobuline G (IgG) : 10 g/l environ (9). Elle est constituée de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux (figure 1) :

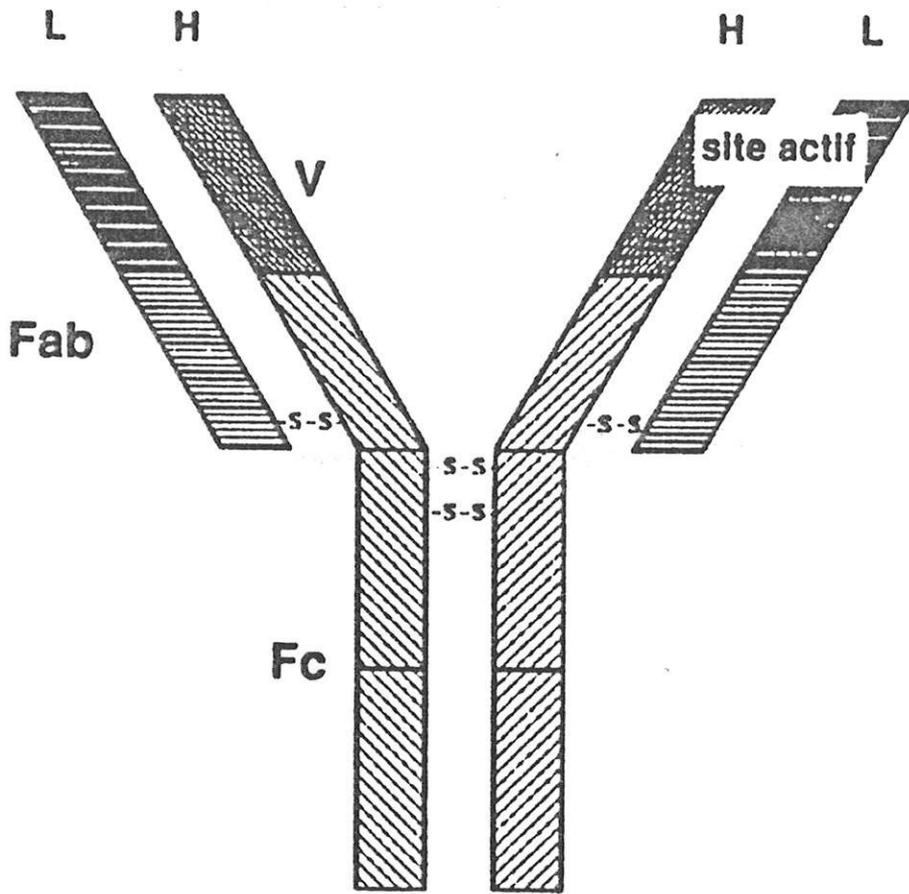
- deux chaînes légères : kappa ou lambda ;
- deux chaînes lourdes : gamma (pour l'IgG).

C'est en fait la nature des chaînes lourdes qui définit la classe de l'immunoglobuline :

- IgG ----> chaînes lourdes gamma
- IgM ----> chaînes lourdes mu
- IgA ----> chaînes lourdes alpha
- IgD ----> chaînes lourdes delta
- IgE ----> chaînes lourdes epsilon

L'agencement des chaînes légères et des chaînes lourdes polypeptidiques définit deux structures (1,9) :

- d'une part, deux régions identiques (fragments Fab) auxquelles se lie l'antigène ;
- d'autre part, une région (fragment Fc) qui est responsable des fonctions effectrices des anticorps : fixation à des récepteurs cellulaires, ancrage du composant C1q du complément (activation de la voie classique du complément).



**Structure d'une immunoglobuline
(modèle de Porter)**

FIGURE 1 (8)

- L : Chaîne lourde
- H : Chaîne légère
- V : Partie variable

1-2 - Rôle et diversité des immunoglobulines

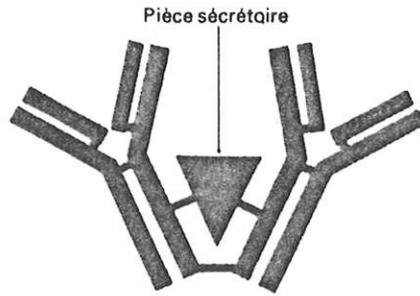
Les immunoglobulines jouent pour l'essentiel le rôle d'anticorps. Les extrémités des chaînes lourdes et légères qui constituent chaque région Fab, sont composées de régions dites "variables" qui s'adaptent à l'antigène que reconnaît l'anticorps.

Cette diversité des anticorps est régie par des phénomènes d'agencement des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères.

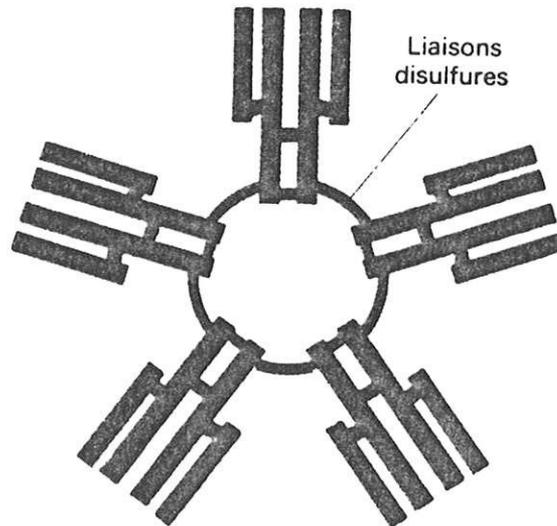
De plus, la diversité des immunoglobulines est encore augmentée par la structure polymérique de certaines d'entre elles. Si on considère que l'ensemble : deux chaînes lourdes + deux chaînes légères, qui compose les IgG, constitue une unité monomérique, certaines IgA sont des dimères (IgA sécrétoires) et les IgM sont des pentamères, ce qui leur confère un pouvoir agglutinant d'autant supérieur (Figure 2).

Enfin, la réponse à une agression antigénique est variable dans le temps. En effet, si les IgM sont les anticorps les plus abondants lors d'une première rencontre avec un antigène précis, les anticorps synthétisés lors de contacts ultérieurs avec le même antigène seront surtout des IgG.

Cette différence de classe des immunoglobulines synthétisées au cours des réponses immunes primaire et



STRUCTURE SCHEMATIQUE DES IgA SECRETOIRES
(DIMERE)



STRUCTURE SCHEMATIQUE DES IgM
(PENTAMERE)

FIGURE 2

secondaire, est mise à profit dans certaines situations cliniques pour dater l'ancienneté d'une infection.

1-3 - Hétérogénéité antigénique

Les immunoglobulines possèdent aussi des déterminants antigéniques ; elles peuvent donc induire la synthèse d'anticorps dirigés contre elles (9).

Les déterminants antigéniques reconnus peuvent être de trois types :

- **les isotypes** : ce sont les déterminants antigéniques rencontrés chez tous les individus d'une même espèce animale ;

- **les allotypes** : ils sont présents chez un certain nombre d'individus au sein d'une espèce et non chez tous. Il existe ainsi, 28 variants allotypiques pour les chaînes lourdes des IgG humaines ;

- **les idiotypes** : ce sont les déterminants antigéniques spécifiques de chacun des anticorps chez un individu donné.

Il semble qu'il existe de façon naturelle chez un même individu des anticorps capables de reconnaître ces déterminants idiotypiques. Ces anticorps anti-anticorps possèdent eux-mêmes des déterminants antigéniques aboutissant à la formation d'anticorps...

Il existe donc un véritable réseau d'anticorps appelé réseau idiotypique, dont le rôle dans la régulation de la formation des immunoglobulines, est considérable.

I-2 - Spécificité des immunoglobulines anti-allergiques

2-1 - Mise en évidence

2-1-1 - Pouvoir histamino-protecteur du sérum

Le principe de la thérapeutique par IgAA est fondé sur les travaux de BENDA et URQUIA datant de 1967 (2).

Ils démontrent que l'injection sous-cutanée de 2 ml de sérum humain ou animal, confère au cobaye une protection certaine contre les doses minima mortelles d'histamine. De plus, ils observent que le pouvoir anti-histaminique de l'injection de sérum humain est plus durable que celui réalisé par les anti-histaminiques de synthèse.

Dans une deuxième étape, ils démontrent deux ans plus tard que, si l'injection est réalisée avec le sérum d'un sujet asthmatique, il n'apparaît aucun effet protecteur.

Enfin, s'il s'agit de sérum de sujets dyspnéiques, mais non asthmatiques, l'effet protecteur contre l'histamine sera partiel et transitoire.

2-1-2 - Pouvoir histamino-pexique du sérum

Avant ces expériences in vivo, PARROT et Coll (2), montrèrent en 1951 que le sérum humain normal, mis en contact

in vitro avec une solution d'histamine, réduit l'activité de celle-ci ; le sérum provenant de sujets atteints d'asthme typique étant totalement dépourvu de cette propriété.

Ces conclusions ont été confortées par MIKOL et RENOUX en 1964, qui montrent par la première réaction au latex-histamine, la diminution de la capacité du sérum des asthmatiques à agglutiner des particules de latex chargées d'histamine (2).

Tout ceci conduisait à l'idée que certains sérums humains dits "protecteurs" pouvaient avoir un effet thérapeutique chez les allergiques.

2-2 - Responsabilité des immunoglobulines

C'est en 1958 que BENDA et CARVAILLO (2), désignent les immunoglobulines comme étant probablement la fonction du sérum intervenant dans le mécanisme de protection, aussi bien dans les épreuves de laboratoires qu'en clinique, dans le traitement de l'asthme.

Enfin, depuis 1961, les travaux d'HALPERN ont prouvé que les immunoglobulines jouent un rôle compétitif pour les anticorps allergiques au niveau des récepteurs cellulaires. Cette concurrence s'explique par une identité de **structure stéréo-spécifique**.

II - ISOLEMENT ET CONDITIONNEMENT DES IMMUNOGLOBULINES

II-1 - Isolement des immunoglobulines

1-1 - Origine des immunoglobulines

Les immunoglobulines actuellement utilisables, sont préparées par fractionnement à l'alcool, selon la méthode de COHN, à partir de pools de plasma provenant d'un grand nombre de sujets normaux, parfois à partir du tissu placentaire particulièrement riche en immunoglobulines (12).

1-2 - Evolution des schémas d'obtention

Historiquement, l'isolement des immunoglobulines a évolué en plusieurs phases (17) :

- la première génération était obtenue par addition de pepsine ou de plasmine, qui provoquait un clivage enzymatique des molécules d'IgG ;

- la deuxième génération consistait en un traitement chimique complexe des préparations aboutissant à un affaiblissement des fonctions effectrices portées par les fragments Fc des immunoglobulines ;

- actuellement, les immunoglobulines utilisables sont dites de troisième génération. Elles subissent un traitement chimique équivalent à celui de la

deuxième génération, mais sont en plus, débarassées d'agrégats activant le complément par deux méthodes :

- * utilisation de faibles doses de pepsine en milieu acide (pH = 4) ou de polyéthylèneglycol (PEG),
- * ou adsorption sur résine échangeuse d'ions.

Le choix du traitement du plasma par cette méthode de troisième génération, s'explique par la conservation de plusieurs qualités des immunoglobulines obtenues (17) :

- efficacité de toutes les fonctions normalement attribuées aux immunoglobulines sériques ;
- décontamination vis-à-vis d'éventuels virus présents dans un ou des plasmas d'origine. Ceci étant attribué à l'activité anti-virale de l'éthanol lors du fractionnement (méthode de COHN) ;
- respect de la distribution des différentes classes d'immunoglobulines normalement présentes dans le sang ;
- maintient d'une demi-vie physiologique après injection parentérale.

1-3 - Cas particulier des Immunoglobulines Anti- Allergiques

Ce sont des immunoglobulines humaines d'origine placentaire, sélectionnées pour leur haut pouvoir anti-allergique (12,2).

Lors des expérimentations en vue de l'obtention de solutions à forte concentration en immunoglobulines, une différence de qualité en fonction de l'origine du plasma est apparue :

- plasma du sujet sain de l'échantillonnage classique,
- plasma de femme enceinte.

En effet, certaines immunoglobulines isolées du sang maternel, possédaient entre autre, un pouvoir protecteur important. Rapidement et afin de limiter la déperdition plasmatique, ces immunoglobulines ont été isolées du placenta.

De plus, il a été nécessaire de les sélectionner, toutes les préparations n'ayant pas un pouvoir anti-allergique équivalent. Cette sélection se fait, même actuellement, par contrôle sur le cobaye.

II-2 - Conditionnement des immunoglobulines

On dispose actuellement de trois variétés

d'immunoglobulines (1) :

- les immunoglobulines standards, extraites du sang ou du placenta humain contiennent essentiellement des IgG sans IgM, ni IgA. Ce sont les immunoglobulines polyvalentes ;

- les immunoglobulines spécifiques, provenant de sujets hyper-immunisés par des vaccinations répétées, de convalescents de maladies infectieuses ou de donneurs sélectionnés pour leur titre élevé en anticorps ;

- les immunoglobulines standards à usage intra-veineux.

Dans le cas des immunoglobulines anti-allergiques, il s'agit encore d'IgG qui se présentent en général en ampoule de 5 millilitres, contenant 500 mg d'immunoglobulines (22). Sont associés :

- du glyco-colle : afin d'assurer l'isotonie et le pH par rapport au plasma, avec aussi un effet stabilisant ;
- du chlorure de sodium : isotonie et maintien du pH ;
- du mercurothiolate sodique : en tant que conservateur ;
- enfin, un solvant : en général de l'eau pour préparation injectable.

B - LES IMMUNOGLOBULINES : AGENTS THERAPEUTIQUES

I - PHARMACOLOGIE

I-1 - Forme galénique

Du fait de la fixation spécifique des immunoglobulines à la surface cellulaire et des propriétés anti-complémentaires de leurs agrégats, les solutions standards d'immunoglobulines ne peuvent être injectées que par voie intra-musculaire.

Ceci constitue la meilleure voie d'administration lorsque la quantité d'immunoglobulines à injecter est relativement faible.

Il n'en est pas de même lorsque la prophylaxie ou le traitement nécessite l'apport d'anticorps en grandes quantités. Ceci, d'autant plus qu'il s'agit de jeunes enfants, du fait de la fréquence importante des réactions locales et des phénomènes douloureux observés, dus essentiellement à l'augmentation sensible du volume de liquide injecté (1).

L'intérêt d'une préparation injectable par voie endoveineuse a donc conduit à préparer des solutions d'immunoglobulines modifiées par divers systèmes enzymatiques, afin d'assurer une innocuité et une tolérance suffisante pour l'usage intra-veineux, même à forte dose.

I-2 - Pharmacocinétique

2-1 - Evolution de la concentration plasmatique

Le pic sérique d'immunoglobuline mesuré immédiatement après injection intra-veineuse, est étroitement corrélé à la dose injectée. Une dose de 100 mg/kg provoque une augmentation sérique allant jusqu'à 200 mg/dl. Ce chiffre correspond en général, à la concentration thérapeutique recherchée (5,38).

Après l'injection, les concentrations plasmatiques en immunoglobulines décroissent rapidement :

- 70 à 50% du taux initial au bout de 24 heures,
- 50% du taux initial au bout de 72 heures.

Il s'ensuit un palier, puis une décroissance exponentielle, le taux de base étant à nouveau rejoint au bout de 21 à 28 jours. L'essentiel de la diminution initiale s'explique par la redistribution extra-vasculaire des immunoglobulines. De plus, s'ajoutent d'autres facteurs, tels que le métabolisme de molécules d'immunoglobulines dénaturées et la clearance des immuns-complexes formés après rencontre avec un ou des antigènes (5,38).

Enfin, le catabolisme des immunoglobulines est bien sûr corrélé au taux sérique des immunoglobulines totales. Lors de l'utilisation de préparations d'immunoglobulines à usage intra-musculaire, le taux de recouvrement intra-

vasculaire est de 30 à 40% en moyenne. En général, le taux circulant maximum est atteint en 3 à 5 jours.

2-2 - Détermination du temps de demi-vie

La demi-vie de la plupart des préparations d'immunoglobulines intra-veineuses ou intra-musculaires, se situe entre 18 et 32 jours, superposable à celle des immunoglobulines endogènes. Cependant, il existe une variabilité individuelle considérable qui est le reflet de nombreux facteurs dont :

- la concentration initiale en immunoglobulines,
- le pic sérique après injection,
- la présence d'infections ou de brûlures,
- la fiabilité dans la détermination des taux sériques...

2-3 - Les doses utilisées

Les doses classiquement injectées ont été calculées pour aboutir à une augmentation portant la concentration sérique en immunoglobulines à 200 mg/dl.

Cependant, des doses plus importantes furent utilisées par quelques cliniciens, afin d'obtenir des effets

thérapeutiques supérieurs ; ceci en particulier chez des sujets présentant des taux initiaux élevés.

Ces hypothèses n'ont, pour le moment, pas été confirmées de manière convaincante par les études réalisées avec des doses élevées (5).

I-3 - Mécanismes d'action

3-1 - *Les immunoglobulines standards ou spécifiques*

Que ce soit dans le cadre des déficits immunitaires ou dans celui des désordres de la réponse immune, les mécanismes d'action des immunoglobulines sont complexes et variés.

Dans les déficiences immunitaires, l'effet principal semble être le remplacement des immunoglobulines manquantes ou défectueuses. Dans les désordres de la régulation immunitaire, plusieurs mécanismes ont été proposés:

- blocage du système réticulo-endothélial,
- augmentation de la production de lymphocytes T suppresseurs ou de cellules tueuses "physiologiques",
- diminution de la synthèse des anticorps.

Le dernier effet proposé semble faire intervenir des anticorps anti-idiotypes présents dans les préparations d'immunoglobulines. Ces anticorps anti-idiotypes diminueraient la synthèse d'auto-anticorps, qui sont la cause de certaines pathologies (purpura thrombopénique idiopathique par exemple).

3-2 - Les Immunoglobulines Anti-Allergiques

Dans le cas particulier des immunoglobulines anti-allergiques, il semble que le mécanisme d'action fasse intervenir, non seulement les propriétés communes à toutes les immunoglobulines, mais de plus, leur pouvoir histaminopexique spécifique (l'histamine, issue de la dégranulation des mastocytes, étant à la base de la réaction allergique). Il semble que ces préparations d'immunoglobulines anti-allergiques soient plus riches en certaines sous-classes d'immunoglobuline G (IgG4) et en anticorps dits "bloquants".

Ces substances entrent en compétition avec les IgE pour la fixation sur l'allergène et de ce fait, diminuent voire, annulent la réaction initiale de la réponse allergique face à la pénétration d'un antigène.

Enfin, certaines immunoglobulines à visée anti-allergique sont plus spécifiques, se comportant comme des anticorps anti-acariens ou anti-pollens.

Dans le cas des immunoglobulines anti-allergiques, il ne s'agit donc plus d'une immunothérapie supplétive (absence de déficience immunitaire quantitative), mais d'un traitement de fond visant à apporter régulièrement à un sérum qui en est dépourvu, les moyens de lutter contre la réaction allergique. Ceci explique donc, du fait de la faible quantité à injecter et de la fréquence espacée des injections, le choix de la voie intra-musculaire (cf B-I-1).

I-4 - Les préparations commerciales

La pharmacopée française possède actuellement de nombreux produits comprenant des immunoglobulines, qu'elles soient le seul composé ou bien associées à d'autres principes actifs.

On peut les classer en deux grands groupes thérapeutiques : les **immunoglobulines polyvalentes** et les **immunoglobulines spécifiques**.

4-1 - Les immunoglobulines polyvalentes (tableau 1)

Elles s'utilisent par voie intra-musculaire ou intra-veineuse ; cependant, leurs caractéristiques varient selon leur origine.

IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES

Tableau 1

NOM COMMERCIAL	VOIE D'ADMINISTRATION	ORIGINE	INDICATIONS
GAMMA 16 ^R	Intra-Musculaire	Placentaire	Ig Polyvalentes
POLYGAMMA ^R	Intra-Musculaire	Plasmatique	Ig Polyvalentes
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POLYVALENTES ^R	Intra-Veineuse	Plasmatique	Ig Polyvalentes
VEINOGLOBULINE ^R	Intra-Veineuse	Placentaire	Ig Polyvalentes
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES IgGAM ^R	Intra-Musculaire	Plasmatique	Ig Polyvalentes

4-1-1 - Les immunoglobulines polyvalentes
plasmatiques

Elles sont issues du plasma de nombreux donneurs sains et sont obtenues par fractionnement de l'éthanol, ce qui assure l'inocuité virale (hépatite, SIDA).

- Pour les formes intra-veineuses, elles subissent un traitement par acidification pH4 et pepsine, qui assure une bonne tolérance et une diminution du pouvoir anti-complémentaire indésirable.

- Pour les formes intra-musculaires, les immunoglobulines sont aussi extraites d'un pool de plasma par fractionnement selon la méthode de COHN.

Il existe une exception pour les immunoglobulines humaines : IgGAM* qui, après fractionnement à l'éthanol, subissent un traitement par l'acide Caprylique.

Enfin, contrairement aux autres solutions qui contiennent environ 95 à 98% d'immunoglobulines G, celle-ci est un amalgame formé de :

- 60 à 80% d'IgG,
- 5 à 15% d'IgA,
- 15 à 25% d'IgM.

*4-1-2 - Les immunoglobulines polyvalentes
placentaires*

Elles sont extraites, selon le schéma classique de COHN. Seule la forme intra-veineuse possède une caractéristique particulière. Elle est, après fractionnement, traitée par fibrinolyse par plasmine humaine, afin de diminuer son pouvoir anti-complémentaire.

4-2 - Les immunoglobulines spécifiques (tableau 2)

*4-2-1 - Les immunoglobulines spécifiques
plasmatiques*

Elles sont obtenues à partir de plasmas sélectionnés pour leur taux élevé d'anticorps spécifique. Le procédé de fractionnement reste toujours le même (éthanol) et assure de même, l'inocuité virale des préparations.

- Pour les préparations spécifiques à usage intra-veineux : anti-cytomégalovirus, anti-D et anti-HBs, la sélection des plasmas est réalisée par technique immuno-enzymatique ELISA.

De plus, de la même manière que pour les immunoglobulines polyvalentes à usage intra-veineux, les préparations subissent un traitement par pepsine-pH4, toujours pour les mêmes raisons d'inocuité et de tolérance.

IMMUNOGLOBULINES SPECIFIQUES

Tableau 2

NOM COMMERCIAL	VOIE D'ADMINISTRATION	ORIGINE	INDICATIONS
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES SPECIFIQUES R	Intra-Musculaire	Plasmatique	Ig Anti-Rubéole Ig Anti-Oreillons Ig " Vaccine-Variole Ig " Varicelle-Zona Ig Anti-Hépatite B Ig Anti-Hépatite A Ig Anti-Rabique
GAMMA - COQ R	Intra-Musculaire	Plasmatique	Ig Anti-Coqueluche
GAMMA - TETANOS R	Intra-Musculaire	Plasmatique	Ig Anti-Tétanos
ALLERGAMMA R	Intra-Musculaire	Plasmatique	Ig Anti-Allergène
ALLERGLOBALINE R	Intra-Musculaire	Placentaire	Ig Anti-Allergique
HISTAGLOBINE R	Intra-Musculaire	Placentaire	Ig Anti-Allergique
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES SPECIFIQUES ANTI-CYTOMEGALOVIRUS R	Intra-Veineuse	Plasmatique	Ig Anti-C.M.V.
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES SPECIFIQUES ANTI-D R	Intra-Veineuse	Plasmatique	Ig Anti-D
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES SPECIFIQUES ANTI-HEPATITE B R	Intra-Veineuse	Plasmatique	Ig Anti-Hépatite B

Dans les immunoglobulines plasmatiques à usage intra-musculaire, on notera le cas particulier d'ALLERGAMMA^R, immunoglobine anti-allergène.

En effet, elle est issue de plasmas sélectionnés, fractionnés par l'éthanol et l'acide caprylique. Cette sélection se fait par méthode radio-immunologique et assure une concentration en anticorps bloquants, titrant au minimum:

- anti-pollens : 12 UI/ml,
- anti-acariens : 18 UI/ml.

De plus, cette préparation contient aussi, outre des anticorps polyvalents, des anticorps dirigés contre des allergènes fréquemment rencontrés : phanères de chat, de chien et moisissures.

4-2-2 - Immunoglobulines spécifiques placentaires

Il en existe deux formes à usage intra-musculaire. Toutes deux sont des immunoglobulines anti-allergiques. Contrairement à l'immunoglobuline anti-allergène précédente, ciblée essentiellement sur l'allergie aux pollens et acariens, ces deux préparations sont composées d'immunoglobulines humaines d'origine placentaire, sélectionnées pour leur haut pouvoir anti-allergique sans distinction d'allergènes, Leur action étant maximale face à des allergies de type I, IgE dépendantes.

Enfin, il existe une particularité pour l'une des deux (HISTAGLOBINE^R), car, en plus des immunoglobulines et de leurs solvants classiques, elle contient du dichlorhydrate d'histamine. Cette association vise à diminuer le taux des anticorps sensibilisants et à réduire l'histamino-libération immunologique.

II - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les effets thérapeutiques des immunoglobulines injectables couvrent un vaste champ de pathologies diverses que l'on peut classer en deux groupes bien distincts : d'une part la substitution en anticorps et d'autre part, l'immuno-modulation.

- Le champ d'application des immunoglobulines en tant que substitut s'étend des déficiences en anticorps partielles ou généralisées, chez un patient présentant des pathologies d'ordre immunitaire, aux déficits sélectifs ne présentant pas obligatoirement de signe pathologique.

Ces effets résultent d'un apport spécifique face à une déficience antigénique lors de la reconnaissance et surtout de la réaction contre des structures non-antologues.

- Le champ d'application des immunoglobulines utilisées comme agent d'immuno-modulation, couvre l'usage thérapeutique des interactions entre les immunoglobulines

elles-mêmes et entre immunoglobuline et récepteur Fc. Ces effets sont limités par l'allègement temporaire des symptômes dus aux interactions immunoglobulines-réseau idiotypique ou aux interactions des immunoglobulines avec les fragments Fc récepteurs (17).

II-1 - Les pathologies non allergiques

Le traitement de ces pathologies (immuno-déficiences ou troubles de l'immuno-régulation), fait appel aux préparations d'immunoglobulines polyvalentes, administrées la plupart du temps, par voie intra-veineuse.

1-1 Les immuno-déficiences primitives

Le spectre du déficit en anticorps s'étend de l'absence complète de toutes les classes d'immunoglobulines aux déficits partiels d'une seule classe, voire d'une sous-classe d'immunoglobuline. Ces désordres peuvent se reclasser en deux groupes :

- les affections primitives : agammaglobulinémies ou hypogamma-globulinémies isolées ou associées à d'autres désordres dans le cadre de grands syndromes (WISKOTT-ALDRICH, ataxie-télangiectomie...)

- les affections secondaires : dans ce cas, le déficit immunitaire est la conséquence d'une pathologie pré-

existante : syndrome néphrotique, myélome multiple, entéropathies...), quel que soit d'ailleurs le mécanisme.

La plupart du temps, la suspicion de déficience immunitaire se fait, face à des patients présentant des infections récurrentes graves, dans un contexte familial et/ou clinique concordant (tableau 3).

Le diagnostic peut être simplement fait en retrouvant un faible taux d'immunoglobulines sériques. Cependant, dans certains cas, le dosage des immunoglobulines s'avère normal ; seule la "fonction anticorps" est faible.

Le traitement de ces immuno-déficiences consiste en un apport simple d'immunoglobulines manquantes et/ou inefficaces. Après avoir été utilisées par voie intramusculaire à la dose moyenne de 100 mg/kg mensuels, les préparations d'immunoglobulines sont maintenant utilisées par voie intra-veineuse à la dose maximum de 500 mg/kg (40).

1-2 Les immuno-déficiences secondaires

Elles se retrouvent dans certaines pathologies ou certains contextes particuliers. Elles provoquent en général, une fragilité particulière, et donc l'apparition d'infections bactériennes ou virales parfois atypiques.

**INFECTIONS SPECIFIQUES FREQUEMMENT
ASSOCIEES AUX HYPOGAMMAGLOBULINEMIES**

Tableau 3

S I T E	G E R M E S
<i>TRACTUS PULMONAIRE</i>	<ul style="list-style-type: none">- Mycoplasmes- Pneumocoques- Hémophilus Influenzae
<i>TRACTUS DIGESTIF</i>	<ul style="list-style-type: none">- Campylobacter- Giardia- Rotavirus
<i>TRACTUS URINAIRE</i>	<ul style="list-style-type: none">- Mycoplasme- Ureaplasma urealytica
<i>TRACTUS O.R.L.</i>	<ul style="list-style-type: none">- Hémophilus Influenzae- Pneumocoque
<i>SYSTEME NERVEUX CENTRAL</i>	<ul style="list-style-type: none">- Echo-Virus

1-2-1 - Les infections bactériennes

* nouveau-nés et prématurés

La raison de l'utilisation des immunoglobulines chez les nouveau-nés et les enfants prématurés est basée sur leur risque d'infection qui a plusieurs causes :

- acquisition incomplète des anticorps d'origine maternelle,
- défaut de la réponse immune à certains antigènes,
- hypogammaglobulinémie physiologique (surtout dans le cas des grandes prématurités),
- immaturité des systèmes d'activation du complément et de phagocytose.

Les études initiales chez les prématurés avec les immunoglobulines intra-musculaires, se sont avérées négatives, probablement du fait des faibles doses injectées (). Parmi les nombreux germes rencontrés, responsables des sepsis, il semble que les Streptocoques du groupe B occupent une place prépondérante.

Les études récentes (5) chez les nouveau-nés et les prématurés montrent que l'incidence et la sévérité des infections par Streptocoque B sont réduites par le traitement par immunoglobulines intra-veineuses.

Cependant, toutes les préparations n'ont pas une activité équivalente, d'où l'apparition de la notion de taux d'anticorps hyper-immuns anti-Streptocoque B. Actuellement, aucune étude n'a été réalisée vis-à-vis des sepsis chez les nouveau-nés et prématurés avec des anticorps hyper-immuns (5).

Enfin, si on utilise des immunoglobulines intraveineuses dans les sepsis des nouveau-nés pour améliorer le pronostic vital, il faut retenir deux points essentiels (14):

- le taux des anticorps hyper-immuns anti-Streptocoque B ou dirigés contre tout autre agent pathogène, n'est pas connu pour chaque lot ;

- la dose thérapeutique ne doit en aucun cas être excessive : 500 mg à 1 g/kg ont, jusqu'à présent, été utilisés avec succès dans les études actuelles.

** les brûlés :*

Les infections par des germes opportunistes sont fréquentes chez les patients brûlés. On retrouve le plus souvent : *Pseudomonas Aeruginosa*, *Escherichia Coli*...

Les thérapeutiques antibiotiques sont largement utilisées pour prévenir et traiter ces infections avec, par ailleurs, une efficacité inconstante.

Dans tous les cas de brûlure, le taux des immunoglobulines plasmatiques est abaissé. Par ailleurs, il

est étroitement en rapport avec la surface de la brûlure et avec l'intervalle entre la brûlure et le prélèvement.

Qualitativement, ce sont les immunoglobulines G qui décroissent le plus rapidement (en général dans les 48 premières heures), puis les immunoglobulines M diminuent plus lentement. Cette déplétion en immunoglobulines est le résultat:

- de l'augmentation du catabolisme due à la brûlure ;
- de la redistribution des éléments circulants et des immunoglobulines ;
- de la diminution de leur synthèse.

Les premières études animales ont montré une augmentation de la survie chez les sujets ayant reçu de fortes doses d'immunoglobulines intra-veineuses. Toutefois, les études réalisées sur les humains avec des immunoglobulines standards ou hyper-immunes anti-Pseudomonas, par voie intra-musculaire ou intra-veineuse, retrouvent des résultats contradictoires (pas de diminution significative de la mortalité dans les brûlures étendues et une incidence et une sévérité équivalentes des infections associées).

Malgré l'utilisation classique des immunoglobulines dans les brûlures, il n'existe actuellement pas d'argument reconnu pour en confirmer l'efficacité (5).

** les opérés et les traumatisés*

Les immunoglobulines par voie intra-veineuse ont aussi été utilisées chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale, ou qui sont victimes de traumatismes. Les études effectuées dans les traumatismes sévères et les interventions de chirurgie thoracique et abdominale, quelle que soit la dose utilisée, montrent une efficacité réelle sur la survie des malades et la morbidité due aux infections. Cependant, ces études n'ont pas été retenues du fait d'erreurs méthodologiques (5).

En fait, elles ont permis de différencier un sous-groupe de personnes dites "à haut risque", pour lesquelles, le traitement par immunoglobulines a montré son efficacité :

- diminution du temps d'assistance respiratoire (ventilation assistée sur sonde d'intubation ou au masque) ;

- diminution du nombre de jours d'hospitalisation dans les unités de soins intensifs.

** La leucémie lymphoïde chronique*

Une hypogammaglobulinémie apparaît dans 10 à 60% des patients porteurs d'une leucémie lymphoïde chronique à cellules B. On retrouve alors une diminution des concentrations en immunoglobulines G, A et M. Cette déplétion est d'autant plus fréquente, que le stade clinique est avancé. Les infections sont des causes fréquentes de

morbidité et de mortalité dans les leucémies lymphoïdes chroniques. L'apparition de ces infections est reliée à plusieurs facteurs:

- hypogammaglobulinémie,
- granulocytopénie,
- anomalies fonctionnelles des lymphocytes T,
- diminution du taux des monocytes,
- anomalies du complément.

De plus, chez certains patients ayant des immunoglobulines normales, on retrouve des réponses immunitaires déficientes.

Enfin, les chimiothérapies cytotoxiques, traitements habituels des leucémies lymphoïdes chroniques, sont prédisposantes à l'apparition des infections du fait de la granulocytopénie qu'elles instaurent (40).

Les études initiales ont porté sur l'utilisation d'immunoglobulines par voie intra-musculaire ; elles ne montrent aucun bénéfice du fait des faibles doses injectées. Des études récentes retrouvent, après un traitement par immunoglobulines intra-veineuses, une réduction d'environ 50% du nombre d'infections bactériennes de gravité moyenne, le nombre d'infections bénignes ou graves n'étant pas modifié de manière significative (5).

** Le myélome multiple*

Les patient porteurs d'un myélome multiple ont une concentration élevée en immunoglobulines totales ; paradoxalement, la réponse immunitaire est sensiblement déficiente, ce qui explique les fréquentes infections. Les études effectuées avec les immunoglobulines intra-veineuses montrent d'abord une augmentation au-delà des chiffres physiologiques du taux d'immunoglobulines totales. De plus, des études croisées entre patients porteurs de myélome multiple et porteurs de leucémie lymphoïde chronique, retrouvent une efficacité supérieure dans la prophylaxie et le traitement des infections chez les porteurs de myélome multiple.

Néanmoins, la limitation majeure à cette approche, reste l'accélération du métabolisme des immunoglobulines chez les patients porteurs d'un myélome avec un taux très élevé de protéines atypiques (5).

1-2-2 - Les infections virales

De la même manière que pour les infections bactériennes, les immuno-déficiences secondaires sont à l'origine d'infections virales multiples dont nous étudierons ici les principales.

** Le cytomégalovirus*

L'infection par le cytomégalovirus est commune chez les personnes ayant une fonction immunitaire normale, mais ne produit que rarement une symptomatologie dans ce cas. Chez les patients immuno-déficients, les infections développées sont souvent graves et parfois fatales. Ces sepsis sont particulièrement sévères chez les receveurs de transplants (surtout osseux). Dans ce cas, l'infection par cytomégalovirus est amenée par le sang ou les fragments transplantés, ou bien résulte de l'activation de virus latents chez le receveur.

Dans le cas d'une transplantation de tissu osseux, les receveurs développent souvent des pneumopathies interstitielles.

Les immunoglobulines ont été rapidement utilisées pour prévenir ces infections virales. Les études initiales réalisées avec des immunoglobulines issues de plasmas sélectionnés pour leur taux élevé en anticorps anti-CMV, ne montrent pas de diminution de l'incidence des infections à cytomégalovirus, mais une diminution significative du nombre de pneumopathies interstitielles et de décès liés à l'infection virale.

Il est donc clair que la prophylaxie par immunoglobulines ne prévient pas l'infection par le cytomégalovirus, mais réduit significativement les risques pulmonaires et à terme, la mortalité de ces infections.

L'importance de ces effets est corrélée à l'éventuelle contamination antérieure du donneur ou du receveur, par le virus. Il en est de même pour tous les produits sanguins.

Une étude récente sur la prophylaxie par immunoglobulines intra-veineuses chez les receveurs des transplants osseux, montre une réduction de l'incidence des réactions aiguës greffon-versus-hôte. Ceci semble être en relation avec les effets immuno-modulateurs propres des immunoglobulines (40,5).

Enfin, les immunoglobulines ont aussi été utilisées de manière prophylactique dans les transplantations rénales.

En conclusion, toutes les études suggèrent que les immunoglobulines intra-veineuses peuvent modifier ou prévenir les infections à cytomégalovirus chez les patients porteurs d'immuno-déficiences primaires ou secondaires (receveurs de greffe osseuse ou rénale en particulier).

L'activité est supérieure si le traitement est prophylactique et si la source de contamination est exogène. Dans le cas des transplantations, une partie de l'activité thérapeutique des immunoglobulines semble être en relation avec leurs effets immunorégulateurs.

** La maladie de KAWASAKI*

Cette maladie, qui se présente comme une affection

fébrile de l'enfant associe :

- rash cutané,
- conjonctivite,
- oedème et érythème des mains et des pieds,
- anévrysmes coronariens.

L'aspect clinique et l'épidémiologie ont fait suspecter une origine infectieuse et on a récemment impliqué un Rétrovirus. Les complications majeures sont le fait des anévrysmes coronariens et de leur thrombose. Les immunoglobulines ont ici été utilisées du fait de la présence, chez les porteurs de cette maladie, d'immuns-complexes circulants, connaissant aussi les propriétés modulatrices sur le fragment Fc des immunoglobulines (40).

Les analyses rétrospectives récentes montrent l'efficacité des immunoglobulines dans la maladie de Kawasaki, associées ou non au traitement conventionnel (Aspirine), cette activité pouvant être expliquée par la suppression de l'activation des lymphocytes B et T typique de cette pathologie (5).

** Le Syndrome d'Immuno-Déficiencce Acquis*

Bien que les préparations d'immunoglobulines ne contiennent pas d'anticorps anti-HIV, il existe plusieurs raisons pour considérer leur utilisation chez les patients présentant ce syndrome.

Le SIDA est habituellement caractérisé par une diminution des fonctions de défense des lymphocytes T ; cependant, il existe aussi une déficience de l'immunité humorale.

Typiquement, les porteurs du SIDA présentent une concentration élevée des immunoglobulines, mais la réponse immune est sensiblement déficiente, les rapprochant donc des autres immuno-déficiences primaire ou secondaire, des leucémies lymphoïdes chroniques ou encore, des myélomes multiples.

En somme, quelques porteurs du SIDA, de la même manière que pour ces autres syndromes d'immuno-déficiencce, peuvent réagir positivement à une suppléance en immunoglobulines.

Une autre raison de considérer cette thérapeutique dans le cas du SIDA est en rapport avec l'apparition d'infections multiples associées. Comme nous l'avons vu, les immunoglobulines sont un bon traitement prophylactique dans les infections par les cytomégalo virus, particulièrement fréquentes dans le SIDA. Dans ce cas précis, l'infection résulte de l'activation du virus latent et se déclare en général, toujours avant l'utilisation d'immunoglobulines. De

plus, les immunoglobulines semblent modifier l'incidence des infections à *Pneumocystis Carinii* (certaines préparations contiennent en effet, un taux élevé d'anticorps dirigés contre cette bactérie).

La plupart des études effectuées sur le rôle des immunoglobulines dans le SIDA montrent une diminution du nombre et de l'incidence des infections secondaires à l'immuno-déficience. Cependant, aucune n'a jusqu'à présent convaincu, quant à son efficacité réelle dans le traitement même du SIDA (5).

** Les autres virus*

Plusieurs autres infections d'origine virale répondent bien au traitement par les immunoglobulines :

- méningo-encéphalite à Echovirus,
- polymyosite à Echovirus,
- infections chroniques par virus d'Epstein
-Barre
- infections par :
 - * adénovirus,
 - * influenzae virus,
 - * para-influenza virus,
 - * virus respiratoire syncitial.
 - * Herpès simplex virus,
 - * Varicelle-zona virus,
- Hépatite non A - non B post
transfusionnelle..

Dans la plupart des cas pourtant, aucune étude poussée n'a pu prouver réellement l'efficacité du traitement par immunoglobulines parentérales (40,5).

1-3 - Les désordres immunitaires

1-3-1 - Le Purpura Thrombopénique Idiopathique

** Le choix du traitement*

Les immunoglobulines ont été, ici, largement utilisées. Cette pathologie à médiation immune, est associée à une thrombocytopénie sévère. Elle se présente sous forme aiguë ou chronique et est fréquemment en relation avec une infection virale aiguë ou sub-aiguë.

La rate apparait être le site primitif de synthèse des anticorps anti-plaquette et de phagocytose, et donc, de destruction des plaquettes immunologiquement marquées.

80 à 90% des enfants victimes d'un purpura thrombopénique idiopathique aigu, présentent une rémission spontanée dans les 6 à 12 mois. Par contre, chez les adultes, ces rémissions spontanées sont rares :

- 80% répondent au traitement par stéroïdes et/ou splénectomie,
- 20% progressent vers une forme chronique.

Ces deux modes thérapeutiques (corticostéroïdes et splénectomie) sont connus pour induire une immuno-dépression,

qui est un argument de plus pour utiliser les immunoglobulines.

De plus, dans un certain nombre de cas, le nombre des plaquettes doit être augmenté rapidement (thrombopénie majeure, . nécessité chirurgicale...), car, les immunoglobulines ont un effet plus rapide que les corticostéroïdes.

Enfin, dans le cas du purpura thrombopénique idiopathique de la femme enceinte, le traitement stéroïdien prolongé peut induire une éclampsie et de plus, les splénectomies sont la cause d'environ 30% de décès foetal. Les immunoglobulines restent donc le seul traitement dans ces conditions.

** Le mécanisme d'action*

Le mécanisme d'action des immunoglobulines dans le purpura thrombopénique idiopathique est jusqu'à présent, inconnu. Une des hypothèses explique l'augmentation du nombre de plaquettes par le blocage de la phagocytose des plaquettes immunologiquement marquées dans la rate, ceci du fait de la compétition entre les anticorps injectés et les anticorps anti-plaquette endogènes, compétition vis-à-vis du fragment Fc récepteur des cellules du système réticulo-endothélial de la rate.

Une autre hypothèse fait intervenir des anticorps fixés sur les récepteurs Fc des immunoglobulines injectées et bloquant la phagocytose splénique.

Enfin, une dernière hypothèse a été soulevée, faisant intervenir des anticorps anti-anticorps

immunoglobuline-idiotype, qui supprimeraient la synthèse des anticorps anti-plaquette (5,40).

1-3-2 - La thrombocytopénie

L'efficacité des immunoglobulines dans le purpura thrombopénique idiopathique a incité les thérapeutes à les essayer dans les autres pathologies présentant une thrombocytopénie à composante immunitaire (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde...).

Les immunoglobulines ont été utilisées avec succès, chez des nouveau-nés présentant une thrombopénie avec neutropénie associée, car ayant une mère porteuse d'un lupus érythémateux disséminé (5).

Dans ce cas, les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles ont augmenté de manière significative, à la suite de l'injection d'immunoglobulines. D'autres résultats favorables ont été retrouvés chez des malades présentant une anémie avec thrombopénie d'origine auto-immune, en rapport avec une leucémie lymphoïde chronique.

Enfin, il semble que les immunoglobulines jouent un rôle favorable dans le traitement des thrombopénies avec anticorps anti-plaquette, résultant d'une immunisation après transfusion de concentrés plaquettaires. Dans ce cas, les immunoglobulines favorisent la réponse par élévation du nombre de plaquettes après une transfusion plaquettaire, en

empêchant la réaction d'allo-immunisation vis-à-vis des plaquettes injectées.

1-3-3 - Les autres indications

Les immunoglobulines ont été utilisées dans de nombreuses maladies auto-immunes et ce, souvent de manière anecdotique. Dans la grande majorité des cas, aucune étude sérieuse n'a été rapportée.

Nous ne dresserons ici que la liste non-exhaustive de ces pathologies (Tableau 4).

1-4 - Pathologies spécifiques sans immuno-déficience

Dans ces circonstances, et contrairement à ce qui a été écrit auparavant, le traitement par immunoglobulines ne fait plus appel aux préparations polyvalentes, mais à des préparations d'immunoglobulines spécifiques d'utilisation intra-veineuse ou intra-musculaire et d'origine plasmatique. Ces immunoglobulines sont utilisées, non seulement dans le traitement, mais aussi et surtout, dans la prévention de certaines maladies infectieuses (virales ou bactériennes), ainsi que dans la prévention de certaines pathologies causées par une immunisation antérieure éventuelle.

En voici la liste, en fonction de l'origine de l'infection et avec la voie d'administration.

**PATHOLOGIES PAR DESORDRES DE
L'IMMUNO-REGULATION AYANT
BENEFICIE DE TRAITEMENTS PAR
IMMUNOGLOBULINES
(5)**

Tableau 4

- DIABETE
- LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ
- POLYMYOSITE CHRONIQUE
- POLY-NEUROPATHIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE
- MALADIE DE CROHN
- ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE
- NEUTROPENIE
- SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE
- MYASTHENIE
- EPILEPSIE DE L'ENFANCE
- APLASIE AUTO-IMMUNE
- SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE
- POLYARTHRITE RHUMATOIDE
- ANTICORPS ANTI-FACTEUR VIII, HEMOPHILIE
- ...

1-4-1 - Infections bactériennes

- Tétanos : préparation intra-musculaire,
- Coqueluche : préparation intra-musculaire.

1-4-2 - Infections virales

- Rubéole : préparation intra-musculaire,
- Oreillons : préparation intra-musculaire,
- Vaccine-Variole : préparation intra
-musculaire
- Varicelle-zona : préparation intra
-musculaire,
- Rage : préparation intra-musculaire,
- Hépatite A : préparation intra-musculaire,
- Hépatite B : préparation intra-musculaire et
préparation intra-veineuse,
- Cytomégalovirus : préparation intra
-veineuse.

1-4-3 - Prévention de l'immunisation Rhésus

Les immunoglobulines anti-D, intra-veineuses, évitent la maladie hémolytique du nouveau-né Rhésus - issu d'une mère Rhésus +, ainsi que la sensibilisation primaire maternelle (1).

II-2 - Pathologies allergiques non asthmatiques

Dans de nombreuses maladies allergiques, les immunoglobulines ont été utilisées avec succès. Il s'agit cette fois d'immunoglobulines spécifiques anti-allergiques. Elles se présentent sous forme intra-musculaire et sont d'origine plasmatique ou placentaire. On peut classer ces pathologies allergiques non placentaires en quatre grands chapitres.

2-1 - Otorhinolaryngologie

L'allergie naso-pharyngée réalise deux grands tableaux cliniques différents : le coryza spasmodique périodique et le coryza spasmodique apériodique. Il s'y ajoute quelques formes cliniques.

2-1-1 - Le coryza spasmodique périodique

Aussi appelé rhinite spasmodique, c'est la manifestation la plus pure de l'allergie qui se rencontre de moins en moins dans sa forme isolée.

** Circonstances de survenue*

Ce coryza survient à des périodes fixes pour chaque malade, avec un maximum de fréquence aux mois de Mai et Juin, d'où le nom de périodique. La crise coïncide avec l'époque de floraison d'un ou de plusieurs types de plantes ou d'arbres.

Mais, tous les pollens n'apparaissant pas en même temps en un lieu précis et pour un végétal précis, certains sujets sensibilisés pourront être victimes de plusieurs accès de coryza, s'ils voyagent.

Enfin, certains malades sont polysensibilisés ; en effet, les allergènes peuvent être :

- végétaux,
- animaux,
- pulvérulents,
- fungiques,
- microbiens.

* *Clinique*

Les symptômes sont de trois ordres :

- éternuements en salve, surtout matinaux,
- hydrorrhée nasale, parfois considérable, difficile à évacuer, causant des mouchages fréquents et donc, une irritation du seuil narinaire. L'écoulement est clair et fluide. Son étude microscopique retrouve une grande quantité de cellules éosinophiles et cellules au cytoplasme turgescents (GOBLET CELLS),
- obstruction nasale, plus ou moins complète, souvent bilatérale.

D'autres signes sont fréquents :

- conjonctivite catarrhale avec larmoiement et photophobie,
- céphalées à type de sensations de plénitude sinusienne,
- sensation de cuisson pharyngée et de langue sèche.

Toute cette symptomatologie est atténuée par le sommeil et évolue au cours de la journée par vagues successives. En un ou deux mois, les crises s'espacent, puis disparaissent pour réapparaître l'année suivante.

2-1-2 - Coryza spasmodique apériodique

L'arbre respiratoire, les cavités sinusiennes et le pharynx sont au moins histologiquement atteints, mais ce sont les fosses nasales qui participent au maximum. Tout ceci s'apparente à une **rhinopharyngite chronique**.

Dans les cas les plus sérieux, la rhinite peut constituer une véritable infirmité. Elle peut être déclenchée par la moindre variation thermique, un simple courant d'air ou des changements climatiques fréquents.

Elle ressemble, du moins au début, au coryza spasmodique périodique. Cependant, elle se surinfecte

rapidement, provoquant une rhinorrhée jaunâtre difficile à évacuer.

L'obstruction nasale est constante et les éternuements sont multiples le matin, sporadiques dans la journée ; les céphalées frontales s'accompagnent d'une sensation de tension des sinus maxillaires. Ce tableau clinique du rhume banal est atypique, car il se prolonge : débutant dès l'automne, il persiste jusqu'au printemps.

L'examen objectif des fosses nasales et du pharynx, retrouve une muqueuse en général lilas, oedémateuse, souvent recouverte de muco-pus, des cornets gonflés, parfois pseudopolypoïdes, obstruant plus ou moins complètement la fosse nasale ; les amygdales sont oedémateuses.

Contrairement au coryza périodique, il est ici très difficile de retrouver l'agent causal.

2-1-3 - Evolution et formes cliniques

L'évolution des rhinites en général, se fait en trois stades cliniques (9) :

- **Stade I** :
 - rhinorrhée et/ou éternuements,
 - muqueuse normale,
- **Stade II** :
 - rhinorrhée et éternuements
 - muqueuse lilas ou chamoisée
 - pas de polypes

2-1-4 - La thérapeutique

Elle fait appel bien entendu, aux antibiotiques lors des surinfections et aux antihistaminiques, face au terrain allergique.

L'usage des décongestionnants est très fréquent, mais réalise une véritable dépendance du malade. Si une périodicité est retrouvée et si les tests cutanés retrouvent un petit nombre d'allergènes, la désensibilisation reste une thérapeutique efficace. Les immunoglobulines ont ici leur place et une étude portant sur 100 cas (24) conclut :

- la meilleure indication est constituée par le coryza spasmodique et la rhinopharyngite apériodique (bons résultats : 65%).

Pour cette dernière, il faut un traitement préventif, c'est-à-dire, avant la saison froide ;

- les résultats médiocres (24%) se rencontrent lors des traitements effectués en pleine crise ou pendant une poussée de surinfection. La polypose naso-sinusienne n'est pas une indication valable.

En règle générale, les immunoglobulines constituent un très bon traitement préventif. Elles agissent comme des modificateurs de terrain.

2-1-5 - Cas particulier du rhume des foins

Dans cette pathologie saisonnière, les immunoglobulines ont souvent été utilisées. Une étude très récente (16) en démontre l'efficacité. La réduction des symptômes est variable :

- 50% pour la rhinite,
- 66% pour la conjonctivite,

Cette efficacité réalise une véritable amélioration des conditions de vie quotidienne. Ces résultats confirment ceux obtenus pour la rhinite allergique saisonnière.

De plus, pendant la saison pollinique, la prise d'antihistaminiques a été réduite de 41%.

2-1-6 - Autres pathologies O.R.L.

Toutes les affections O.R.L. dont l'origine allergique a été objectivée, ont fait l'objet de traitements par les immunoglobulines anti-allergiques :

- sinusite,
- laryngite,
- otite,
- amygdalite.

Selon une étude portant sur 75 enfants (30), les résultats globaux retrouvent 81% de bons et très bons résultats pour 9% d'échecs.

Dans le cas des pathologies O.R.L., des résultats excellents ont été obtenus dans les amygdalites, les laryngites et les otites.

2-2 - Dermatologie

Certaines dermatoses sont d'origine allergique ; parmi celles-ci, un certain nombre a fait l'objet d'un traitement par les immunoglobulines anti-allergiques. Les indications classiquement retenues sont :

- la dermatite atopique,
- l'urticaire et l'oedème de Quincke,
- le prurigo.

2-2-1 - Urticaire et oedème de Quincke

L'urticaire est une affection commune où les mécanismes physiopathologiques allergiques, ou du moins immunologiques, sont souvent impliqués. Il s'y associe :

- des papules oedémateuses à limite nette et de taille variable (de la tête d'épingle à de larges placards

à contour géographique), mobiles et de surface variable d'un moment à l'autre et,

- un prurit constant, souvent de tonalité cuisante.

Les circonstances de survenue sont en général, toujours les mêmes pour un individu donné; les lésions apparaissant à la suite d'un contact avec l'allergène responsable (piqûre d'insecte, aliment, médicament...).

Certains aspects cliniques sont particuliers :

- l'urticaire chronique, d'évolution supérieure à deux mois. L'enquête étiologique s'avère ici particulièrement difficile ;

- l'oedème de Quincke ou urticaire profonde. En général, non prurigineuse, l'atteinte se situe au niveau des tissus sous-cutanés. Il peut prendre des formes graves, en particulier lors de l'atteinte de la muqueuse pharyngolaryngée, provoquant ainsi, une asphyxie mécanique.

Il est évident que les immunoglobulines ne sont pas ici un traitement d'urgence ou de première intention. Leur efficacité se situe dans la prévention des récidives et en association avec des traitements spécifiques (désensibilisation en particulier).

2-2-2 - Prurigo

Ce terme, pour le moins imprécis, désigne un ensemble hétérogène d'affections pour lesquelles la précession du prurit sur les lésions cutanées ou des lésions sur le prurit, n'est pas clairement établie (42).

En fait, il devrait être réservé aux lésions accompagnant les parasitoses et les piqûres d'insectes, et dont la lésion élémentaire est une papule oedémateuse.

Dans ces cas là, il semble exister une origine allergique à l'apparition et surtout, à la persistance de ces lésions. L'indication d'immunoglobulines anti-allergiques dans les prurigos n'est pas univoque et n'a jusqu'à présent, pas démontré d'efficacité réelle.

2-2-3 - Dermatite atopique

* Clinique

La dermatite atopique, autrefois appelée eczéma constitutionnel, puis eczéma atopique, est une dermatose chronique, toujours prurigineuse, évoluant par poussées, faite de lésions polymorphes érythémato-vésiculeuses, suintantes, souvent surinfectées ou lichénifiées.

Le terme d'*atopie* regroupe l'association chez un individu et/ou chez un ou plusieurs membre(s) de sa famille d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique.

Ce terrain familial, retrouvé fréquemment chez les enfants porteurs de dermatite atopique, constitue un élément diagnostique de poids, auquel s'ajoutent les critères majeurs qui sont :

- le prurit,
- le début des lésions : souvent vers l'âge de 3 à 6 mois,
- la morphologie et la topographie compatibles avec l'âge : atteinte des convexités au dessous de deux ans ; lichénifications flexurales après deux ans.

** Physiopathologie*

La physiopathogénie de cette affection est encore très largement méconnue comme l'est celle de l'atopie elle-même. Elle repose vraisemblablement sur une ou plusieurs anomalies de la fonction immunitaire, comme paraissent l'indiquer une hyper-IgE et certaines anomalies du chimiotactisme et de la phagocytose.

Parmi les hypothèses étiologiques, ont été évoqués:

- un déficit de la sous-population des T supprimeurs,
- un blocage des récepteurs bêta-adrénergiques...

Ont également pu être incriminés dans la génèse de la maladie, certains facteurs écologiques, tels le rôle des aliments et celui de l'environnement, plus particulièrement, celui des pneumallergènes (poussières, acariens, pollens).

** Thérapeutique*

L'utilisation des immunoglobulines anti-allergiques dans la dermatite atopique remonte aux années 1960. Une étude récente (31,32) a vérifié l'intérêt de ce traitement dans cette indication. Les conclusions sont nettement favorables :

- réduction des surfaces atteintes par le prurit
et les lésions,
- réduction de l'intensité du prurit et des lésions,
- moindre évolution vers la lichénification,
- réduction d'utilisation des cortico ides locaux.

Au total, un effet bénéfique dans 72,8% des cas, contre 36% avec le placébo.

2-3 - Ophtalmologie

Le traitement par immunoglobulines anti-allergiques en ophtalmologie s'adresse à des pathologies d'origine immunitaire qui touchent dans la majorité des cas, les

organes de protection de l'oeil. Il s'agit des conjonctivites, kératites, kérato-conjonctivites et des blépharites.

Les conjonctives allergiques sont le plus fréquemment rencontrées, en général saisonnières, polliniques.

La clinique associe :

- larmoieusement,
- sensation de brûlure oculaire intense, majorée par le frottement des yeux,
-  ryth me conjonctival,
- tuméfaction plus ou moins marquée des paupières.

La conjonctivite allergique est souvent bilatérale et apparait au contact avec le ou les allergènes incriminés.

La thérapeutique, outre les traitements antihistaminiques et cortico ides locaux ou généraux a fait appel aux immunoglobulines, dont l'efficacité a été vérifiée dans une étude de 1973 (37).

Sur un groupe de malades présentant des affections oculaires allergiques et non guéries par les traitements

classiques locaux ou généraux, les résultats sont favorables:

- 50% de guérison, (0% placebo),
- 30% d'amélioration, (0% placebo),
- 20% d'échec.

Malgré le petit nombre de malades, les résultats de cette étude sont statistiquement significatifs et démontrent l'utilité des immunoglobulines anti-allergiques dans le traitement des affections allergiques en ophtalmologie.

II-3 - L'asthme

Appartenant au vaste chapitre des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, l'asthme traduit l'hyper-réactivité bronchique. Les étiologies sont multiples, mais on ne peut cependant pas écarter la prédominance des causes allergiques.

3-1 - Physiopathologie (7)

La physiopathologie asthmatique résulte de trois phénomènes au niveau bronchique :

- spasme des muscles lisses péribronchiques,
- oedème du chorion et de la sous-muqueuse,
- hypersécrétion des cellules à mucus de l'épithélium bronchique et des glandes séro-muqueuses du chorion.

Le tout réalise une diminution sensible du calibre bronchique et donc une gêne importante au passage du flux aérien. Le calibre bronchique est modulé par :

- le système parasymphatique, dont le médiateur chimique est l'Acétylcholine ; sa stimulation provoque une broncho-constriction,

- le système sympathique, dont le médiateur chimique est la Noradrénaline ; sa stimulation entraîne :

* par stimulation des récepteurs Alpha, une broncho-constriction,

* par stimulation des récepteurs Bêta 2, une broncho-dilatation (effet dominant chez l'individu normal).

- les médiateurs chimiques : synthétisés par les mastocytes et les polynucléaires basophiles, ils sont responsables de nombreuses actions toxiques entrant dans le cadre du "phénomène inflammatoire" ; la synthèse de ces médiateurs chimiques est activée :

* soit par processus immunologique IgE -dépendant en présence d'un allergène,

* soit par processus direct : action des substances histamino-libératrices ou de certains éléments du système complémentaire (anaphylatoxines).

- les médiateurs préformés :

* l'histamine : sa libération provoque un oedème avec hypersécrétion et spasme bronchique. De plus, cette irritation stimule les récepteurs cholinergiques parasympathiques, ce qui aggrave le broncho-spasme,

* la sérotonine : dont le rôle est ici mal connu,

* l'E.C.F.A. ou facteur chimiotactique des éosinophiles, qui explique la présence de ces cellules au siège des réactions allergiques,

* le N.C.F. ou facteur de chimiotactisme des polynucléaires,

* la Kallicréine,

* l'Héparine,

* diverses enzymes.

Il existe enfin, des médiateurs secondaires (dérivés de l'acide arachidonique : prostaglandines et leucotriènes, ainsi que le facteur d'activation des plaquettes : P.A.F.), qui ont une action sur la broncho-motricité.

La multiplicité des cellules et des médiateurs chimiques qui entrent en jeu dans l'ensemble de ces réactions explique l'apparition des réactions inflammatoires de survenue brutale, mais dont l'extinction est lente. Certains ont une action brutale et brève, d'autres, qui apparaissent secondairement auraient une action prolongée.

3-2 - Etiologies (7)

Elles sont multiples, mais nous nous attacherons plus particulièrement à l'origine allergique.

Environ 30% des asthmes sont allergiques ; une enquête allergologique minutieuse apporte des éléments d'orientation (Tableau 5), confirmés par le bilan para-clinique :

- N.F.S. : à la recherche d'une hyper
-éosinophilie,
- IgE. totales,
- IgE. spécifiques,
- tests cutanés,
- radiographie pulmonaire et sinusienne.

Les allergènes responsables sont nombreux et souvent associés :

- acariens,
- pollens,
- poils et squames animaux,
- moisissures,
- trophallergènes : allergènes alimentaires,
- médicaments.

ENQUETE ALLERGOLOGIQUE

Tableau 5

- Age,
- Modalités d'apparition de la crise :
 - * horaires,
 - * période de l'année,
 - * lieu,
 - * activité.
- Terrain atopique :
 - * dermatite atopique,
 - * rhinite spasmodique,
 - * urticaire,
 - * oedème de Quincke.
- Antécédents familiaux allergiques,
- Conditions de vie :
 - * habitat,
 - * animaux.

3-3 - Thérapeutique

Pour l'asthme allergique et en dehors de la crise, les traitements sont nombreux et parfois associés :

- éviction de l'allergène,
- Théophylline ^R,
- inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire,
- corticoïdes,
- désensibilisation...

3-4 - Place des immunoglobulines anti-allergiques

Elles sont utilisées dans le traitement de fond de l'asthme allergique et peuvent permettre de passer, sans trop de problèmes, une période à risque.

De plus, elles sont souvent associées aux autres traitements de fond, en particulier la désensibilisation.

Une étude de 1977 (30), portant sur 75 enfants allergiques, teste l'efficacité des immunoglobulines anti-allergiques par voie intra-musculaire.

Chez ces enfants allergiques, 33% sont asthmatiques ; les résultats montrent une efficacité réelle dans 81,3% des cas, avec une action thérapeutique plus marquée pour l'atténuation des manifestations asthmatiques (meilleur score d'efficacité).

Une série plus récente (29), étudie l'efficacité des immunoglobulines anti-allergiques chez une population d'asthmatiques ; les résultats concluent sur plusieurs points:

- l'âge n'influence pas l'efficacité,
- la gravité n'influence pas non plus dans un sens défavorable.

... enfin, les résultats sont :

- bons et excellents dans 60% des cas,
- partiellement bons dans 15% des cas,
- médiocres ou nuls dans 25% des cas.

Les immunoglobulines sont donc un traitement efficace de l'asthme, qui permet, non seulement de diminuer l'intensité des crises, mais surtout, d'abaisser de manière très significative le nombre de ces crises.

Elles permettent enfin, une diminution significative de la consommation médicamenteuse au cours de l'année qui suit le traitement.

Enfin, une étude de 1973 (18) a expérimenté les immunoglobulines anti-allergiques en tant que traitement de la crise d'asthme. Les conclusions confirment l'efficacité de ce traitement dans la crise d'asthme avec de bons résultats dans 55% des cas.

Les immunoglobulines anti-allergiques semblent donc être un traitement efficace de l'asthme. Bien qu'utiles dans la crise d'asthme, les indications classiques actuelles les réservent plutôt au traitement de fond, en général en association avec le traitement oral classique et surtout, avec la désensibilisation spécifique (l'association de ces deux thérapeutiques étant synergique).

C - LES EFFETS ADVERSESES DES IMMUNOGLOBULINES

Les effets adverses apparus lors de l'utilisation d'immunoglobulines, sont de différente nature et varient selon le mode d'administration.

I - IMMUNOGLOBULINES INTRA-VEINEUSES

Les effet adverses apparus lors de l'utilisation intra-veineuse des immunoglobulines peuvent être locaux ou systémiques.

I-1 - Réactions locales

Elles sont dues essentiellement à l'extravasation du produit injecté en dehors de la veine.

De même, on peut observer des thrombophlébites si les cathéters veineux servant aux injections sont laissés "in situ" de manière trop prolongée.

Dans le cas des injections par voie intra-veineuse, ces réactions locales sont donc attribuables à la technique même d'injection et ne sont pas spécifiques au produit (35).

I-2 - Réactions systémiques

Ces réactions sont de sévérité variable, allant du simple malaise de type vagal jusqu'au choc anaphylactique.

2-1 - Réactions générales allergiques

Aussi appelées réactions inflammatoires ou réactions vaso-motrices, elles sont en général, peu graves et sont attribuables à des interactions antigène-anticorps. Le tableau clinique évoquant un syndrome grippal associe céphalées, flush, fièvre, frissons, nausées et/ou vomissements, crampes abdominales...

Ces symptômes d'apparition progressive, s'estompent à la diminution du débit de perfusion, voire à l'arrêt temporaire des injections. Des réactions plus sévères ont été décrites et sont probablement dues à une activation spontanée du système complémentaire par les immunoglobulines injectées (35).

Le tableau clinique est le même, mais majoré par une oppression thoracique avec dyspnée et tachycardie.

2-2 - Réactions anaphylactiques sévères

Elles sont dues, soit à une activation du complément par les immunoglobulines, en particulier par d'éventuels agrégats d'IgG, soit à une réaction d'hypersensibilité à un ou plusieurs des composants de la préparation injectable, voire à la présence d'immunoglobulines d'autres classes (IgE, IgA).

Les effets apparaissent en général plus brutalement. Ils sont au début de même ordre (céphalée, flush, nausées...), mais ils se majorent rapidement en

évoluant vers une dyspnée avec sibilants diffus, associée à un rash cutané.

De plus, dans les cas les plus graves, un véritable état de choc avec collapsus est possible (6). Cet état de choc est la conséquence de la réaction anaphylactique classique, associée aux effets aderses hypotensifs parfois observés lors des injections d'immunoglobulines et dont nous étudierons plus loin la physiopathologie.

2-3 - Réactions cutanées

Les réactions observées sont de quatre ordres :

2-3-1 - *Rash cutané*

Il apparait assez brutalement et accompagne les autres signes du tableau classique de la réaction allergique. Il s'agit d'une urticaire typique : larges placards aux courbes géographiques et à limites nettes, variables et mobiles, en général très prurigineuse.

2-3-2 - *Erythème polymorphe*

Une communication de 1988 (34) décrit un cas d'apparition au huitième jour d'un érythème polymorphe extensif (80% de la surface corporelle en 24 heures). Les lésions épidermiques évoluaient : vésicules, puis bulles et enfin, nécrose épidermique, associées à des lésions oculaires, sans lésion muqueuse ou viscérale.

Malgré une importante batterie de tests sérologiques, aucune cause n'a pu être scientifiquement retrouvée. Cependant, devant l'absence d'antécédent et le mode d'apparition de cet érythème polymorphe, il semble évident que sa déclaration est liée à la mise en place du traitement par immunoglobulines.

2-3-3 - Eczéma

Malgré la rareté des réactions cutanées lors de l'utilisation des immunoglobulines, il est décrit chez un patient de 75 ans traité pour purpura thrombopénique idiopathique, l'apparition d'un eczéma extensif sévère (). L'histoire clinique se déroule en trois temps :

- une première injection sans effet adverse ;
- deuxième injection à 7 semaines ; apparition trois semaines après l'injection d'un rash cutané traité et guéri à domicile ;
- troisième injection à six semaines ; deux semaines plus tard, apparition d'un eczéma aigu généralisé typique et excorié qui a nécessité un traitement stéroïdien parentéral et local. Les biopsies cutanées effectuées confirment l'eczéma réactionnel aux immunoglobulines injectées.

2-3-4 - Alopécie

Trois cas d'alopécie diffuse ont été rapportés chez trois patientes dans un délai variant d'une à quatre semaines après un traitement par immunoglobulines (10).

2-4 - Infections

Du fait de l'origine sanguine des préparations d'immunoglobulines et de la multiplicité des donneurs, l'attention des utilisateurs et des fabricants a été particulièrement focalisée sur le risque infectieux. Les deux contaminants éventuels les plus surveillés sont les virus de l'hépatite non-A, non-B et le virus du S.I.D.A.

2-4-1 - Hépatite non-A, non-B

Le risque de transmission du virus de l'hépatite par les préparations injectables d'immunoglobulines, dépend de la méthode d'isolement des IgG du plasma.

En effet, les méthodes d'isolement dites de première et deuxième génération (cf Chapitre I), n'assurent pas une innocuité suffisante vis-à-vis de ces contaminants.

Depuis la généralisation du traitement par la méthode de COHN, la qualité des préparations obtenues est bien supérieure, de même que leur innocuité virale (40,5).

Cependant, une étude de 1986 (43) découvre quatre cas d'hépatite non-A, non-B, après traitement par immunoglobulines isolées par la méthode de COHN. De même, une étude plus récente (44) retrouve aussi quatre cas de transmission virale de l'hépatite non-A, non-B sur 34 personnes traitées avec une préparation d'immunoglobulines traitée par la méthode de COHN. Les théories émises à propos des différences d'inocuité virale des préparations d'immunoglobulines intra-veineuses sont basées sur la taille de l'innoculum et sur la compétence immunitaire du receveur. Le consensus actuel tend à prouver que les préparations d'immunoglobulines ne transmettent pas le virus de l'hépatite non-A, non-B. (5).

2-4-2 - S.I.D.A.

Le virus H.I.V. 1 est un autre contaminant possible des préparations d'immunoglobulines.

Une étude de 1988 compare deux méthodes d'isolement des immunoglobulines vis-à-vis de la contamination par H.I.V. 1 (35). Les modes d'obtention des immunoglobulines par processus de KISTLER-NITSCHMANN (première génération : pH=6,8) ou de COHN-ONCLEY (troisième génération pH = 4,25) ont été utilisés avec au départ des plasmas volontairement contaminés par H.I.V. 1.

La préparation finale après méthode de COHN est placée en incubateur à 27° pendant 24 heures. Les résultats de la recherche du virus après, trois, douze et vingt quatre

jours sont négatifs. Ce résultat confirme les résultats obtenus dans les différentes séries étudiées depuis 1985 (5); les immunoglobulines injectables actuelles, ne présentent pas de risque significatif de contamination par le virus du S.I.D.A.

2-5 - Thromboses vasculaires

Deux communications ont fait part de thromboses vasculaires parfois fatales lors de l'utilisation d'immunoglobulines :

- la première (45) décrit quatre cas de phénomènes de thrombose chez des personnes âgées, recevant des immunoglobulines pour thrombocytopénie auto-immune. De plus, il existait chez tous ces patients des facteurs de risques vasculaires athéromateux.

Après quelques jours de traitement et du fait de l'augmentation sensible du nombre des plaquettes, sont apparus des phénomènes de thromboses (coronariennes, intracérébrales, carotidiennes), dont trois furent fatales.

Les immunoglobulines, en augmentant le nombre de plaquettes, représentent donc un facteur de risque supplémentaire chez des patients aux antécédents cardiovasculaires et athéromateux. La dernière communication (13) par contre, ne retrouve qu'un décès pour infarctus du myocarde et une thrombose veineuse profonde chez trente

quatre patients traités par immunoglobulines pour thrombocytopénie auto-immune.

La conclusion de cette deuxième étude, tout en confirmant le risque de thrombose, tend à en minimiser l'incidence.

2-6 - Facteur Rhésus

Une communication de 1987 (20) fait état de la transmission par une préparation d'immunoglobulines d'anticorps anti-D chez un patient O négatif traité pour purpura thrombopénique idiopathique. La découverte des anticorps anti-D chez ce patient n'ayant pas provoqué de complication.

Cependant, une communication précédente (11) décrit un cas d'hémolyse massive chez un sujet Rhésus positif ayant reçu une préparation d'immunoglobulines contenant des anticorps anti-D.

II - IMMUNOGLOBULINES ANTI-ALLERGIQUES

De même que pour les immunoglobulines intraveineuse, les immunoglobulines anti-allergiques peuvent provoquer des réactions adverses.

Elles sont sensiblement différentes du fait du changement de forme galénique. Les immunoglobulines anti-allergiques actuellement utilisables sont sous forme intra-

musculaire. On retrouve donc des réactions locales et systémiques.

De plus, les incidents thérapeutiques apparus lors de l'utilisation de ces immunoglobulines, sont superposables pour toutes les immunoglobulines injectables par voie intramusculaire.

II-1 - Réactions systémiques

Pour la forme intra-musculaire, les réactions systémiques témoignent du passage intra-vasculaire accidentel du produit. Elles sont donc plus rares, mais, lorsqu'elles surviennent, elles sont plus brutales et quasiment obligatoires du fait de la différence de tonicité des préparations par rapport aux formes intra-veineuses.

De plus, les solvants utilisés sont différents et non adaptés à l'utilisation intra-vasculaire directe.

Enfin, du fait des faibles doses d'immunoglobulines contenues dans les préparations intra-musculaires, on ne retrouvera pas certains effets adverses qui étaient "dose-dépendants" lors de l'utilisation de la voie intra-veineuse (malaise, flush, hypotension artérielle lors des forts débits de perfusion).

Les réactions systémiques habituellement rencontrées sont :

- des réactions allergiques simples : malaise

avec sueurs, frissons, nausées, céphalées et parfois flush avec hypotension artérielle,

- des réactions anaphylactiques graves : véritables chocs anaphylactiques dues à un phénomène d'hypersensibilité déclenché, soit par les immunoglobulines elles-mêmes (présence d'agrégats activant le complément), soit par un ou plusieurs des composants de la préparation injectable (solvants),

- des phénomènes de rebond : ces immunoglobulines sont utilisées en traitement de fond de sujets allergiques ; on peut dans certains cas voir apparaître des phénomènes d'exacerbation des signes d'allergie, en particulier dans l'asthme. Ces réactions peuvent apparaître, soit après la première injection, soit après les injections suivantes.

Ces phénomènes focaux parfois intenses, amènent souvent à interrompre la thérapeutique, mais ne sont pas de pronostic défavorable (2). Jusqu'à présent, la physiopathologie de ces "rebonds" n'a pas été élucidée. Elle semble liée à l'association de multiples déterminants allergéniques de la préparation qui, pris un par un et sans un terrain propice, ne provoqueraient pas d'effet semblable,

- enfin, des risques de contamination virale : de la même manière que pour les immunoglobulines intra-veineuses, ils ont été considérablement réduits par le mode d'isolement des immunoglobulines et le traitement chimique des préparations.

II-2- Réactions locales

Contrairement aux immunoglobulines intra-veineuses, les immunoglobulines intra-musculaires anti-allergiques provoquent des réactions locales spécifiques au produit injecté et non dues à une erreur de manipulation. Ces réactions sont de trois types :

2-1 - Douleur au point d'injection

Du fait de la forme galénique même du produit, en particulier de sa viscosité importante, l'injection intramusculaire, si elle n'est pas assez profonde et assez lente, provoque une douleur de tonalité variable.

De plus, le mode de conservation du produit (réfrigération), impose un réchauffement de la solution injectable sous peine d'aggravation du phénomène douloureux.

Les conséquences vont de la simple gêne locale au malaise vagal (sueurs, nausées, bradycardie, voire perte de connaissance), en passant par l'impotence fonctionnelle transitoire du membre considéré.

Ce phénomène douloureux, en général majoré par l'anxiété du sujet, peut durer de quelques dizaines de minutes à plusieurs heures et semble jouer un rôle prépondérant dans la non observance du traitement.

2-2 - Réaction allergique locale

Elle est due, non pas aux immunoglobulines elles-mêmes, mais à un des composants : le mercurothiolate.

Cet agent de conservation provoque une réaction urticarienne locale typique, prurigineuse, et témoigne d'une allergie aux dérivés du mercure.

2-3 - Diminution de la vitesse d'absorption du produit injecté

C'est la conséquence d'injections dans des masses musculaires insuffisantes pour absorber toute la solution injectée.

C'est en fait la cause d'une diminution sensible de l'activité du produit, plus qu'un effet adverse vrai.

II-3- Fréquence des réactions adverses

Dans les différents articles que nous avons été amenés à étudier, la fréquence des réactions adverses lors de l'utilisation des immunoglobulines, est variable selon le type, la forme galénique et la dose utilisés.

3-1 - Immunoglobulines intra-veineuses

Le pourcentage des effets adverses observés est très variable d'une étude à l'autre pour les solutions d'immunoglobulines standard :

- 12,8% des patients (35)
- 56% des patients (27)
- 59% des patients (26)
- 70% des patients (15).

Le nombre des effets adverses reste relativement important ; des immunoglobulines modifiées ont été fabriquées et leur inocuité a été nettement améliorée :

- immunoglobulines + maltose 5% (solvant) :
 - * effets adverses: 3,4% des patients (26)
- immunoglobulines obtenues par méthode de COHN,
mais à pH bas (4,25 au lieu de 6,10) :
 - * effets adverses : 5% des patients (33)
 - 5,1% des patients (35).

Enfin, une étude compare les effets adverses des immunoglobulines intra-veineuses (I.V.) et intra-musculaires (I.M.) :

- IgIM : 26% des patients
- IgIV : 50% des patients (26).

Il s'agit ici d'immunoglobulines standards.

3-2 - Immunoglobulines anti-allergiques

Les pourcentages sont ici aussi très variables selon les études. Par ordre chronologique on retrouve :

- 1972 : effets adverses : 4%
 - * douleur locale (24)
- 1973 : effets adverses : 10%
 - * réaction générale (37)
 - : effets adverses : 12,5%
 - * réaction générale (18)
- 1983 : effets adverses : 0% (29)
- 1988 : effets adverses : 12,5%
 - * douleur locale
 - : effets adverses : 2,5%
 - * réaction générale (16)

On considère actuellement que ce sont les effets locaux douloureux qui occupent en général le premier rang des effets adverses.

Ils ont pour corollaire les réactions générales mineures évoquant un malaise vagal provoqué par la douleur. Viennent ensuite, les réactions générales allergiques, qui sont dues le plus souvent, au passage intra-veineux direct du produit.

Les réactions allergiques localisées dues à l'hypersensibilité à l'agent de conservation sont très rares.

Enfin, les phénomènes de "rebond" ne doivent pas être considérés comme des effets adverses véritables, car ils cèdent spontanément et ne sont pas un élément de pronostic défavorable.

II - 4 - Théories étiologiques des effets adverses des immunoglobulines

Que ce soit pour la forme intra-veineuse ou la forme intra-musculaire (passage intra-vasculaire fortuit du produit), l'apparition des réactions allergiques reste peu et mal expliquée.

Nous allons reprendre les différentes théories par ordre chronologique.

La grande majorité des solutions d'immunoglobulines est préparée à partir de la technique du fractionnement à froid par l'éthanol (méthode de COHN).

Ces solutions d'immunoglobulines standards ont été utilisées par voie intra-musculaire depuis de nombreuses années. Cependant, cette voie n'étant pas tout à fait satisfaisante, outre les phénomènes douloureux, les doses étaient limitées, de même que la vitesse de résorption. De plus, les passages intra-veineux accidentels provoquaient des réactions allergiques parfois graves, phénomènes confirmés

lors des premières utilisations en expérimentation, de ces mêmes solutions en intra-veineux direct.

Ces effets adverses ont tout d'abord été attribués à des agrégats d'IgG qui, formés durant le procédé de fractionnement, activaient le complément du receveur.

Dans les vingt dernières années, de nombreuses solutions d'immunoglobulines modifiées ont été développées avec pour but, de réduire le nombre et l'importance des agrégats d'IgG et d'éliminer l'activité anti-complémentaire de ces préparations.

Cependant, malgré les progrès obtenus, certains effets adverses allergiques subsistent et différentes théories sont actuellement à l'étude.

Elles mettent en cause, soit la présence d'anticorps du receveur dirigés contre les IgG et/ou certains composants des préparations, soit la présence dans les préparations mêmes de différents facteurs capables de produire ces réactions.

4-1 - Réaction de l'hôte contre le produit

Les receveurs d'immunoglobulines conservent la plupart du temps, leur capacité de fabriquer des anticorps (sauf agammaglobulinémie). Il semble qu'ils produisent alors des anticorps anti-allotypes dans des situations de déficit absolu en un isotype isolé, par exemple déficit absolu en

IgA. On a ainsi isolé des IgE anti-isotype chez des patients présentant des effets adverses lors d'injections d'immunoglobulines (33).

4-2 - Produits allergéniques présents dans les préparations

Les hypothèses sont multiples ; elles font intervenir entre autres, les IgA, les IgE, les bêta-lipoprotéïnes et surtout, l'activateur de la pré-kallicréïne (28,25,33).

Ce produit, présent dans les solutions injectables favoriserait l'apparition d'une hypotension artérielle avec flush et dyspnée, par stimulation de la synthèse de bradykinine endogène (6).

4-3 - Conclusion

Du fait du très faible nombre d'études réalisées sur ce sujet, aucune de ces hypothèses n'a pu, pour l'instant, être confirmée.

Il semble en fait, que les effets adverses observés lors de l'utilisation des immunoglobulines en général et des immunoglobulines anti-allergiques en particulier, soient très variables d'un sujet à l'autre.

De plus, il sont le fait d'associations de facteurs tant liés à l'hôte, qu'aux solutions utilisées, issues de plasma d'un pool important de donneurs aux antécédents souvent inconnus (exception faite des maladies infectieuses contagieuses).

D - OBSERVATIONS CLINIQUES

Ces observations sont issues de la consultation de
Pneumologie - Allergologie du Professeur F. BONNAUD.

HOPITAL DU CLUZEAU - C.H.R.U. LIMOGES

OBSERVATION N°1

M. Thierry - 14 ans

- Antécédents :

- familiaux : nuls

- personnels :

* chirurgicaux : nuls

* allergiques : rhinite et conjonctivite
saisonniers depuis trois ans ; une
crise d'asthme typique en 1986

- Clinique :

- rhinite et conjonctivite allergiques avec
hypertrophie amygdalienne

- une seule crise d'asthme jusqu'à présent.

- Tests allergologiques :

- pollen 25/50 avec prurit

- chat 8/30

- poussière de maison et acariens 5/20

- Traitements institués :

- Teldane ^R

- Lomudal ^R

- Allergam ^R (une injection intra-musculaire

tous les 15 jours) - cure saisonnière
- désensibilisation : 12 graminées et plantain
sur trois ans

- Réaction à l'Allergam^R :

Au cours de la deuxième année après de nombreuses injections. Réaction à type de malaise fugace avec pâleur, lipothymie sans perte de connaissance, ni douleur. Aucune caractéristique allergique ; sédation spontanée après mise en décubitus.

OBSERVATION N°2

M. Alexia - 10 ans

- Antécédents :

- familiaux :

* père asthmatique jusqu'à l'âge de 8 ans

* mère : rhinite à Candida Albicans

- personnels : nuls

* allergiques : eczéma atopique de la prime enfance, bronchites asthmatiformes et trachéite depuis 1983

- Clinique :

Bronchites asthmatiformes, puis asthme dont une crise a nécessité l'hospitalisation en Pédiatrie (Janvier 1987).

- Tests allergologiques :

- cobaye -

- poussières de maison -

- acariens 7/25 avec prurit

- RAST :

* paturin des près : 3

* acariens : pteronyssimus : 4

farinae : 3

- IgE : 206 KUI/l

- Traitements institués :

* Février 84 : Zaditen ^R, Lomusol ^R

* Octobre 86 : désensibilisation Allergam ^R
3 injections tous les 10 jours

* Janvier 87 : Armophilline ^R

- Réaction à l'Allergam* :

A la troisième injection en Décembre 1987,
lipothymie avec phénomènes respiratoires : bronchospasme,
cyanose. Traitement par corticothérapie injectable.

OBSERVATION N°3

L. Marie-Claude - 27 ans

- Antécédents :

- familiaux :

- * grand-père maternel asthmatique,
- * mère asthmatique

- personnels :

- * médicaux : reflux gastro-oesophagien
- * chirurgicaux : appendicectomie
- * allergiques : eczéma atopique du nourrisson, asthme de l'enfance régressif, réactivation après pneumopathie virale en 1985 et 1987.

- Clinique :

Asthme ancien périodiquement réactivé par les épisodes infectieux dont une pneumopathie virale ayant nécessité une hospitalisation en Pathologie Respiratoire (Février 1987).

- Tests allergologiques :

- poussières de maison - acariens : 10/30 avec prurit
- pollen 15/40
- chat 11/25
- chien 10/25

- IgE totales 1291 KUI/l

- RAST :

- * Paturin des prèes : 4
- * poussières de maison : 3
- * acariens : 4
- * chat : 3
- * chien : 2

- Traitements institués :

- Juin 85 :

- * Bérotec ^R
- * Lomudal ^R
- * Lomusol ^R
- * et désensibilisation poussières de maison et acariens

- Mai 88 :

- * Ribomunyl ^R
- * Allergam ^R : une injection tous les 10 jours l'hiver

- Réaction à l'Allergam ^R :

Apparition après deux hivers d'un traitement d'accès broncho-spasmodique dans l'heure suivant l'injection. Sédation avec bêta-mimétiques en inhalation.

OBSERVATION N°4

A. Mathias - 9 ans

- Antécédents :

- familiaux : pollinose chez le frère
- personnels :
 - * médicaux : laryngite en Décembre 1981
 - * chirurgicaux : nuls
 - * allergiques : eczéma des premiers jours

- Clinique :

- Nombreux épisodes de bronchites asthmatiformes sur terrain atopique.
- Persistance de l'eczéma, voire réactivation après des épisodes infectieux.
- Crises d'asthme depuis 1984 avec hospitalisation en Pédiatrie en Novembre 1984.

- Tests allergologiques :

- IgE totales :
 - * Mai 83 : 129 KUI/l (normale inférieure à 30 pour l'âge)
 - * Novembre 84 : 536 KUI/l

- RAST :

Mai 1983		Novembre 1984	
Chat	3	Acariens	4
Moisissures	2	Poussières de	
Poussières de		maison	3
maison	2		
Acariens	2		

- Traitements institués :

- Novembre 83 :

* Oligo-éléments : Manganèse - Cobalt

- Mai 1984 :

* Zaditen^R saisonnier

- Septembre 84 :

* Allerglobuline^R

* Zaditen^R

* Ventoline^R

- Octobre 84 :

* désensibilisation poussières de maison et
acariens

- Novembre 84 :

* Euphilline^R

- Avril 85 :

* Lomudal^R

* Zaditen^R

* Célestène^R

* Allergam^R

- Réaction à l'Allergam^R :

Réaction cutanée à type d'urticaire localisée lors de la deuxième cure en Avril 1985. Pas d'incidence respiratoire ; sédation par corticothérapie orale.

OBSERVATION N°5

B. Olivier - 14 ans

- Antécédents :

- familiaux : nuls

- personnels :

* médicaux : pneumopathie à staphylocoque des
premiers mois

* chirurgicaux : nuls

* allergiques : eczéma du nourrisson,
polysensibilisation aux tests

- Clinique :

Rhinites allergiques saisonnières et dermite de
contact aux herbacées.

- Tests allergologiques :

- Tests cutanées :

* poussières de maison - acariens : 7/30

* pollen : 6/20

* moisissures : 6/25

- IgE totales : 598 KUI/l

- RAST : positif pour acariens et Epithélium
animaux

- Traitements institués :

- Avril 87 : désensibilisation pour les acariens
déjà en cours

* Lomudal ^R

* Zaditen ^R

* Allergam ^R : une injection tous les 8 jours
(deux cures par an)

- Réaction à l'Allergam ^R :

- réaction générale à la première injection
- réaction de type vagal due à la douleur au point
d'injection : malaise, sueurs, nausées et
bradycardie
- sédation par décubitus.

OBSERVATION N°6

F. Anthony - 15 ans

- Antécédents :

- familiaux :

* mère asthmatique

- personnels :

* médicaux : méningite dans l'enfance

* chirurgicaux : nuls

* allergiques : nuls

- Clinique :

Rhinite pollinique avec bronchospasme modeste.
Hypertrophie amygdalienne.

- Tests allergologiques :

- tests cutanés :

* pollen : 15/25

* poussières de maison - acariens : 5/11

* chat : 5/12

- Traitements institués :

* Lomusol R

* Teldane R

* Histaglobine R

- Réaction à l'Histaglobine ^R :

Apparition après la deuxième série d'injection d'une urticaire géante, diffuse et très prurigineuse sans autre signe systémique d'allergie. Cet épisode a régressé après injection de corticoïdes et a été à l'origine de l'arrêt définitif de ce type de traitement.

OBSERVATION N°7

O. Jacques - 32 ans

- Antécédents :

- familiaux :

* mère : terrain atopique

- personnels :

* médicaux : nuls

* chirurgicaux : fracture des deux bras

* allergiques : allergie au mercure.

- Clinique :

Rhinite et conjonctivite bilatérale allergique,
sans manifestation asthmatique jusqu'en 1987.

- Tests allergologiques :

- tests cutanés :

* pollen : 6/15 avec prurit

- IgE totales : 188 KUI/l

- RAST :

* arbres : 2

- Traitements institués :

- Juin 86 :

* Hismanal^R

* Lomusol ^R

* Opticron ^R

- Mars 87 :

* Chibro-Cadron ^R

* Zaditen ^R

* Bérotec ^R

- Février 88 :

* Célestamine ^R en période de gène

* Allergam ^R

- Réaction à l'Allergam ^R :

Réaction à type d'urticaire locale avec prurit sans manifestation systémique.

En fait, allergie au mercure dans les antécédents et réaction au conservateur de l'Allergam ^R : le mercurothiolate sodique.

OBSERVATION N°8

A. William - 14 ans

- Antécédents :

- familiaux :

* asthme chez les grands-parents

- personnels :

* médicaux : nuls

* chirurgicaux : hernie inguinale

* allergiques : rhinopharyngites récidivantes,
eczéma, conjonctivite saisonnière.

- Clinique :

- conjonctivite et rhinite en Mai et Juin en
aggravation depuis deux ans,

- muqueuse nasale et gorge fragiles,

- contexte rural pollinique.

- Tests allergologiques :

- tests cutanés :

* pollen : 11/25 - pseudopodes et prurit

* poussières de maison - acariens : 5/20

- Traitements institués :

* Zyrtec R

* Lomusol ^R

* Pollinex ^R en Février, Mars et Avril

* Allerglobuline ^R, trois injections à dix
jours d'intervalle en Juin.

- Réaction à l'Allerglobuline ^R :

Douleur lors des premières injections et gêne
locale pendant 24 heures.

Pas de manifestation générale.

Arrêt après la première cure.

OBSERVATION N°9

G. Gaëlle - 7 ans

- Antécédents :

- familiaux :

- * frère décédé d'une mucoviscidose à 9 ans
- * mère asthmatique de 6 à 13 ans
- * cousine asthmatique.

- personnels :

- * médicaux : nuls
- * chirurgicaux : diabolos en 87
- * allergiques : eczéma après rubéole ; accès dyspnéiques aigus nocturnes depuis 1987 ; prédominance en Mars-Avril.

- Clinique :

Crises d'asthme sub-aiguës nocturnes et saisonnières depuis 1987 en recrudescence.

- Tests allergologiques :

- tests cutanés :

- * poussières de maison - acariens : 3/6
- * pollen : 5/20 + prurit

- IgE totales : 176 KUI/l

- RAST :

- * poussières : 2

* moisissures : 2

* chat : 2

- Traitements institués :

* Zaditen ^R

* Lomudal ^R

* Lomusol ^R

* Allergam ^R, par séries de trois injections à dix jours d'intervalle.

- Réaction à l'Allergam ^R :

A la deuxième série, apparition d'une urticaire géante généralisée avec gêne respiratoire environ deux minutes après l'injection.

Début de crise d'asthme ayant nécessité l'injection de corticoïdes intra-musculaires.

E - DISCUSSION

I - INDICATION DU TRAITEMENT

Les neuf cas répertoriés sont, à deux exceptions près, des enfants.

Dans tous les cas, il s'agit de patients allergiques, en général asthmatiques, qui en plus du traitement oral classique ont subi une ou plusieurs injections d'immunoglobulines anti-allergique.

Les indications sont :

- asthme : dans 6 cas,
- rhinite allergique : dans 1 cas,
- rhinite et conjunctivite allergique : dans 2 cas.

On notera que pour 4 d'entre eux, il n'y a pas eu de désensibilisation, en général du fait du nombre trop important des allergènes.

II - REACTIONS OBSERVEES

L'ensemble des réactions et de leurs caractéristiques est recensé sur le tableau 6.

Tableau 6

OBSERVATIONS	TYPE DE REACTION	TRAITEMENT	NOMBRE D'INJECTIONS
1	vagale	décubitus	nombreuses injections
2	allergique générale	corticothérapie inj.	nombreuses injections
3	allergique générale	bêta-mimétique spray	nombreuses injections
4	allergique locale	corticothérapie orale	nombreuses injections
5	vagale	décubitus	première injection
6	allergique générale	corticoïdes inj.	nombreuses injections
7	allergique locale	= 0	première injection
8	douleur locale	= 0	première injection
9	allergique générale	corticoïdes inj.	nombreuses injections

II-1- Les types de réactions

- **douleur locale** : pour 3 patients sans manifestation allergique, mais ayant entraîné une réaction systémique à type de malaise vagal dans deux cas ;

- **allergie localisée** : dans deux cas, on retrouve une urticaire localisée et prurigineuse. Uniquement dans un cas, on retrouve un antécédent d'allergie aux dérivés du mercure qui explique cette réaction ;

- **allergie généralisée** : dans quatre cas, mais avec des manifestations différentes :

- * pour un cas, urticaire géant diffus, prurigineux, sans manifestation respiratoire,
- * dans deux situations, début de crise d'asthme avec délai d'apparition variable,
- * dans un cas, début de crise d'asthme avec lipothymie.

II-2 - Les traitements entrepris

- Pour les réactions vagues, la mise en décubitus a toujours été suffisante pour faire céder le malaise ;

- en ce qui concerne les réactions allergiques localisées, une n'a pas été traitée et a cédé spontanément, l'autre a bénéficié d'un traitement par corticoïdes per os.

- enfin, pour les réactions allergiques généralisées :

* l'urticaire isolée a bénéficié d'une corticothérapie intra-musculaire,

* les crises d'asthme ont diversement été traitées selon leur gravité : bêta-mimétiques en spray, corticothérapie intra-musculaire, corticothérapie intraveineuse.

II-3 - Délai d'apparition

Les délais sont très variables : de quelques minutes à quelques heures et ne sont pas corréllés au type de réactions observées.

Enfin, les réactions adverses sont en général observées après plusieurs injections, sauf pour deux cas de réactions vagues et un cas d'allergie localisée.

III - CORRELATION AVEC LES ARTICLES ETUDIÉS

On note ainsi, que comme il a été décrit dans la littérature, on retrouve dans cette série les réactions adverses classiques en général observées lors de

l'utilisation des immunoglobulines anti-allergiques (tableau 7).

Cependant, contrairement aux chiffres de fréquence décrits, il existe ici plusieurs différences :

- la proportion des réactions douloureuses locales avec malaise vagal ou non est peu importante,

- on retrouve deux cas sur neuf de réactions allergiques localisées, ce qui semble important pour une réaction adverse décrite comme rare,

- les réactions allergiques généralisées sont les plus fréquentes (quatre sur neuf), et d'allure variable par les manifestations observées et leurs délais d'apparition.

Au total, sur le nombre très important de patients traités par immunoglobulines anti-allergiques, on ne retrouve que neuf cas de réactions adverses. De plus, il n'y a que quatre cas de manifestations allergiques généralisées, proportion en rapport avec les études nationales et internationales qui qualifient maintenant ces manifestations comme anecdotiques.

De même, la variabilité importante du type de réaction, des délais d'apparition, ainsi que du mode de sédation confirme la difficulté de l'exploitation de ces observations dans le but de retrouver une explication unique à ces réactions. Il semble donc que, conformément à la

REPARTITION DES EFFETS ADVERSES DES IMMUNOGLOBULINES ANTI-ALLERGIQUES

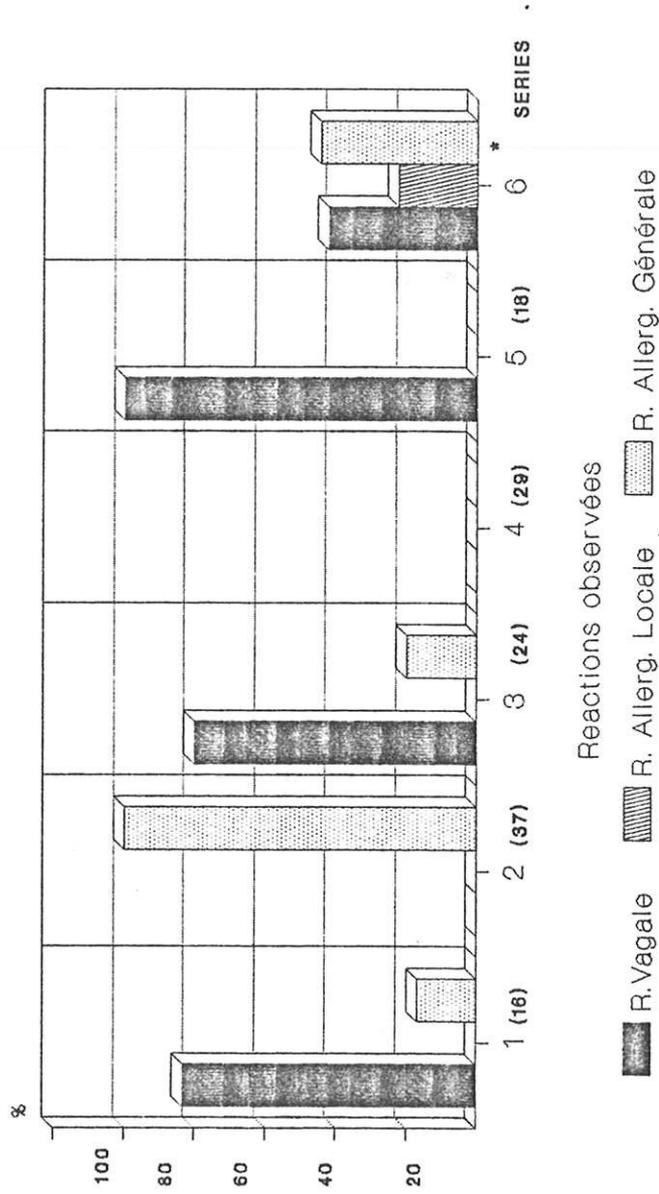


TABLEAU 7 * Cas étudiés

littérature, pour les réactions adverses aux immunoglobulines anti-allergiques, même si on en soupçonne l'origine (passage intra-vasculaire fortuit), il est aujourd'hui impossible d'en déterminer le mécanisme physiopathologique exact.

On reste donc sur les hypothèses étiologiques déjà émises au chapitre C-II-4.

CONCLUSION

Les immunoglobulines dérivées du sang humain, aussi appelées anticorps, sont les armes de la défense humorale de notre système immunitaire. Elles ont une structure protéique (glycoprotéïnes) et sont divisées en cinq classes, en fonction de leurs caractéristiques structurelles.

Les immunoglobulines synthétisées sont adaptées à chaque antigène rencontré, ce qui explique leur grande diversité.

Enfin, elles peuvent elles-mêmes être des déterminants antigéniques et donc induire la synthèse d'immunoglobulines dirigées contre elles. Il existe donc un véritable réseau immunitaire qui joue un rôle important dans l'immuno-régulation.

Tout comme les immunoglobulines classiques, les immunoglobulines anti-allergiques sont issues d'un échantillon de plasma de donneurs, sélectionnés pour leur pouvoir histamino-protecteur "in vivo" et histamino-pexique "in vitro" (test au latex-histamine).

Si les immunoglobulines standards ont des indications multiples et parfois empirique (immuno-déficience primaire ou secondaire, désordres de l'immuno-régulation), les immunoglobulines spécifiques sont elles, adaptées à chaque pathologie.

Les immunoglobulines anti-allergiques sont utilisées pour le traitement de toutes les manifestations allergiques dont :

- O.R.L. : coryza périodique ou non, rhume des foins...
- dermatologie : dermatite atopique,
- ophtalmologie : conjonctivites...
- asthme.

Elles constituent non pas un traitement curatif de première intention, mais un traitement de fond, en dehors des poussées évolutives et à visée prophylactique.

De la même manière que les immunoglobulines classiques, les immunoglobulines anti-allergiques provoquent lors de leur utilisation, la survenue d'effets adverses.

Outre les effets locaux à type de douleur au point d'injection pouvant parfois provoquer des réactions vagues et qui sont plus spécifiques aux immunoglobulines anti-allergiques, on rencontre des réactions systémiques de type allergique.

Leur étiologie est encore actuellement à l'étude et semble faire intervenir deux phénomènes :

- une réaction du receveur contre le produit injecté et/ou un de ses composants,

- une réaction provoquée par une ou plusieurs molécules de la préparation (IgA, IgE, bêta-lipoprotéïne, système "activateur de la pré-kallicréine - bradykinine").

On note aussi quelques rares réactions allergiques locales dues au Mercurothiolate de Sodium.

La prévention de ces accidents repose :

- sur un interrogatoire minutieux (allergies antérieures notamment au mercure),
- sur une technique rigoureuse d'injection qui se doit d'être spécifiée à l'infirmière (il faut éviter scrupuleusement toute injection intra-veineuse).

Un bilan très complet est très difficile à réaliser, car ces incidents se déroulent en secteur extra-hospitalier. Ce bilan devrait comporter un test de dégranulation des basophiles humains, des tests cutanés à faible dilution avec la totalité du produit (ou certains de ses constituants).

Lui seul pourrait ainsi trancher entre réaction **anaphylactique** ou **anaphylactoïde** lors d'incidents généraux. Sa portée sera limitée, car l'étude de ces observations confirme les données essentielles de la littérature :

- la faible fréquence de survenue des effets aduerses,

- la forte proportion des effets locaux
douloureux,
- la facilité de traitement de ces effets
adverses, voire parfois leur guérison
spontanée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - AJJAN. N.

Immunisation passive. In La vaccination.
Institut Mérieux ; 20 : 169-80.

2 - Allerglobuline ^R.

In Allerglobuline ^R.
Institut Mérieux ; 4ème ED.

3 - BARANDUN S., KISTLER P., JEUNET F., ISLIKER H.

Intravenous administration of human gamma-globulin.
Vox. Sang. ; 1962 ; 7 : 157-74.

4 - BARUCHA C., Mc MILLIAN J.C.

Eczema after intravenous infusion of immunoglobulin.
Br. Med. J. ; 1987 Oct ; 295 (6606) : 1141

5 - BERCKMAN S.A., LEE M.L., GALE R.P.

Clinical uses of intravenous immunoglobulins.
An. Intern. Med. 1990 Fev ; 112 (4) : 278-92

- 6 - BLEEKER W.K., AGTERBERG J., RIGTER G.,
DE VRIES-VAN ROSSEN A., BAKKER J.C.
An animal model for the detection of hypotensive side
effects of immunoglobulin preparations.
Vox. Sang. 1987 ; 52 (4) : 281-90
- 7 - BONNAUD F.
Les bronchopneumopathies obstructives : l'Asthme.
Révision accélérée en Pneumologie.
Maloine - Paris 1986
- 8 - BONNAUD F., ACKER A., VERGNENEGRE A., EICHLER B.,
GERMOUTY J.
L'allergie aux acariens et les infections récidivantes
de l'enfant.
Allergie et Immunologie 1983 ; 1 (15) : 21-25
- 9 - CAVAILLON J.M.
Anticorps.
La revue prescrire 1989 Juin ; 9-86 : 260
- 10 - CHAN-LAM D., FITZSIMONS E.J., DOUGLAS W.S.
Alopecia after immunoglobulin infusion.
Lancet 1987 ; I : 1436

- 11 - COPELAN E.A., STROHN P.L., KENNEDY M.S., TUTSCHKA P.J.

Hemolysis following intravenous immune globulin therapy.

Transfusion 1986 ; 26 : 410-12

- 12 - DE FILIPPO P., TALLARINO M., MAGRI B., CANGIANO M.

Variazioni del tasso sierico di IgE dopo terapia con Allerglobuline ^R.

Riforma Medica 1978 ; 93 (17) : 771-74.

- 13 - FRAME W.D., CRAWFORD R.J.

Thrombotic events after intravenous immunoglobulin.

Lancet 1986 Aug ; 2 (8504) : 468

- 14 - GERALD W., FISCHER M.D., Col.

Therapeutic uses of intravenous gamma-globulin for pediatric infections.

Pediatr. Clin. North. Am. 1988 ; 35 (3) : 517-33

- 15 - GERRITZ G., PIROFSKY B., NOLTE M.

The vasomotor syndrome induced by intravenous serum immune globulin.

J. Allergy. Clin. Immuno. 1976 ; 57 : 253

16 - GIRARD J.P., EL-HABIB G., GRANJARD P.

Treatment of hay fever by Allerglobuline^R : a
randomized double blind study.

Clinical Allergy 1988 ; 18 : 393-400

17 - HASSIG A.

Intravenous immunoglobulins : pharmacological aspects
and therapeutic use.

Vox. Sang. 1986 ; 51 : 10-17

18 - HOUZELOT M., GRAVELEAU D.

Traitement de la crise d'asthme par l'Allerglobuline^R.

Revue de Pédiatrie 1973 ; 9 (4) : 205-10.

19 - LEEN C.L.S., YAP P.L., WILLIAMS P.E., Mc CLELLAND D.B.L.

Tolerance of Scottish National Blood Transfusion
Service intravenous immunoglobulin in patients with
primary hypogammaglobulinaemia : report of 1235
infusions.

Scott. Med. J. 1988 Aug ; 33 (4) : 303-6.

20 - LUCAS G.S., JOBBINS K., BLOOM A.L.

Intravenous immunoglobulin and blood group antibodies.

Lancet 1987 Sep ; 2 (8561) : 742

21 - MARTINDALE.

Normal immunoglobulins. In The extra pharmacopoeia.
1989 ; 29ème ED. 1170-71

22 - MEYERS F.H., JAWETZ E., GOLDFIEN A.

Produits biologiques pour la prévention et le
traitement des maladies infectieuses.
Pharmacologie Clinique ; 672-73.

23 - MIKOL C., RENOUX M.

La réaction au latex-histamine, test d'allergie
humorale.
Presse. Med. 1964 ; 72 : 919-21.

24 - MOUNIER-KUHN P., BERNARD Ph.A.

Indications du traitement des allergies rhino-
-pharyngées par l'Allergoglobuline ^R.
Ann. Pediat. 1972 ; 19 (8-9) : 607-11

25 - NEWLAND A.C., MACEY M.G., BUBEL M.

IgE in intravenous IgG.
Lancet 1984 Jun ; 1 (8391) : 1406-7

26 - OCHS H.D., FISHER S.H., WEDGWOOD R.J.

Modified immune globulin : its use in the prophylactic
treatment of patients with immune deficiency.
J. Clin. Imm. 1982 ; 2 (2) : 22-30.

27 - OCHS H.D., LEE M.L., FISHER S.H., KINGDON H.S.,
WEDGWOOD R.J.

Efficacy of a new intravenous immunoglobulin
preparation in primary immunodeficient patients.
Clin. Ther. 1987 ; 9 (5) : 512-22

28 - PAGANELLI R., QUINTI I., D'OFFIZI G.P., PAPETTI C.,
CABELLO A., AIUTTI F.

A study of IgE in immunoglobulin preparations for
intravenous administration.
I. IgE in intravenous IgG.
Vox. Sang. 1986 ; 51 (2) : 87-91.

29 - PAUPE J.R., PAUPE G.

Efficacité de l'Allerglobuline^R dans l'asthme
infantile.
Rev. Fr. Allergol. 1983 ; 23 (4) : 223-26.

30 - PAUPE J.R., VIALATTE J., PAUPE G.

Les gammaglobulines à haut pouvoir histamino-protecteur
en allergologie infantile.
Gaz. Med. de France 1977 ; 84 (14) : 1512-14.

31 - PONS-GUIRAUD A.

Intérêt de l'Allerglobuline^R dans le traitement de la
dermatite atopique de l'enfant et de l'adulte jeune.
Rev. Med. Int. 1986 ; 7 : 537-542.

32 - PONS-GUIRAUD A., GRANJARD P., EYGONNET J.P.

Intérêt de l'Allerglobuline ^R dans le traitement de
l'eczéma atopique.

Gaz. Med. 1985 ; 92 (29) : 73-74.

33 - ROBERTON D.M., HOSKING C.S., EFTHIMIOU H., WRIGHT S.,
UPTON H., COLGAN T., HARTMAN L., SCHIFF P.

Decreased incidence of adverse infusion reactions in
hypogammaglobulinemic children receiving low pH
intravenous immunoglobulin.

Aust. N. Z. J. Med. 1987 Oct ; 17 : 495-500.

34 - RODEGHIERO G., CASTAMAN G., VESPIGNANI M., DINI E.,
BERTAZZONI M.

Erythema multiforme after intravenous immunoglobulin
(letter).

Blut. 1988 Mar. ; 56 (3) : 145

35 - ROUSSELL R.H.

Clinical safety of intravenous immune globulin and
freedom from transmission of viral disease.

J. Hosp. Infect. 1988 Aug. ; 12 (suppl. D) : 17-27.

36 - RUTHERFORD C.

Intravenous administration of human immune globulin.

J. Intraven. Nurs. 1989 ; 12 (5) : 307-9

37 - SARAUX H.

Essai en thérapeutique ophtalmologique de
l'Allerglobuline^R.

Gaz. Med. de France 1973 ; 80 (11) : 1921 -28

38 - SCHIFF R.I., RUDD C., JOHNSON R., BUCKLEY R.H.

Use of new chemically modified intravenous IgG
preparation in severe primary humoral immunodeficiency:
clinical efficacy and attempts to individualize
dosage.

Clin. Immunolog. Immunopathol. 1984 Apr. ; 31 (1) :
13-23

39 - SHAW W.L., STEWART R.R.C.

Safety of intravenous immunoglobulin.

Lancet 1987 Apr. ; 1 (8538) : 928

40 - STIEHM E.R., ASHIDA E., KIM K.S., WINSTON D.J., HAAS A.,
GALE R.P.

Intravenous immunoglobulins as therapeutic agents.

An. Intern. Med. 1987 Sep. ; 107 (3) : 367-82.

41 - TILZ G.P.

Some side effects of intravenous 7S - immunoglobulins
are due to immune complexes and can be prevented by 5S
- immunoglobulin given prior to 7S - treatment.

Clin. Exp. Immunol. 1986 Jan. ; 63 (1) : 258-9.

42 - TOURAINE R., REVUZ J.

Dermatoses allergiques. In Dermatologie clinique.
Masson - Abrégé 1984.

43 - WEILAND O., MATSSON L., GLAUMANN H.

Non-A, non-B hepatitis after intravenous gammaglobulin.
Lancet 1986 Apr. ; 1 (8487) : 976-7.

44 - WILLIAMS P.E., YAP P.L., GILLON J., CRAWFORD R.J.,
URBANIAK S.J., GALEA G.

Transmission of non-A, non-B hepatitis by pH4 - treated
intravenous immunoglobulin.
Vox. Sang. 1989 ; 57 (1) : 15-8.

45 - WOODRUFF R.K., GRIGG A.P., FIRKIN F.C., SMITH I.L.

Fatal thrombotic events during treatment of auto-immune
thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in
elderly patients.
Lancet 1986 Jul. ; 2 (8500) : 217-8.

TABLE DES MATIERES

	Pages
<i>DEDICACES</i>	3
<i>PLAN</i>	10
<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	15
<i>INTRODUCTION</i>	16
A - STRUCTURE ET COMPOSITION DES IMMUNOGLOBULINES	
ANTI-ALLERGIQUES.....	18
I - RAPPEL BIOCHIMIQUE.....	18
I-1 - Généralités sur les immunoglobulines.....	18
1-1 - Structure des immunoglobulines.....	18
1-2 - Rôle et diversité des immunoglobulines....	21
1-3 - Hétérogénéité antigénique.....	23
I-2 - Spécificité des IgaA.....	24
2-1 - Mise en évidence.....	24
2-1-1 - Pouvoir histamino protecteur du sérum.....	24
2-1-2 - Pouvoir histamino-pexique du sérum.....	24
2-2 - Responsabilité des immunoglobulines.....	25
II - ISOLEMENT ET CONDITIONNEMENT DES IMMUNOGLOBULINES....	26
II-1 - Isolement des immunoglobulines.....	26

1-1 - Origine des immunoglobulines.....	26
1-2 - Evolution des schémas d'obtention.....	26
1-3 - Cas particulier des IgaA.....	28
II-2 - Conditionnement des immunoglobulines.....	28
B - LES IMMUNOGLOBULINES : AGENTS THERAPEUTIQUES.....	30
I - PHARMACOLOGIE.....	30
I-1 - Forme galénique.....	30
I-2 - Pharmacocinétique.....	31
2-1 - Evolution de la concentration plasmatique.....	31
2-2 - Détermination du temps de demi-vie.....	32
2-3 - Doses utilisées.....	32
I-3 - Mécanismes d'action.....	33
3-1 - Immunoglobulines standards ou spécifiques.....	33
3-2 - Immunoglobulines anti-allergiques.....	34
I-4 - Préparations commerciales.....	35
4-1 - Immunoglobulines polyvalentes.....	35
4-1-1 - Ig polyvalentes plasmatiques.....	36
4-1-2 - Ig polyvalentes placentaires.....	38
4-2 - Immunoglobulines spécifiques.....	38
4-2-1 - Ig spécifiques plasmatiques.....	38
4-2-2 - Ig spécifiques placentaires.....	40
II - INDICATIONS THERAPEUTIQUES.....	41

II-1 - Pathologies non allergiques.....	42
1-1 - <i>Immuno-déficiences primitives</i>	42
1-2 - <i>Immuno-déficiences secondaires</i>	43
1-2-1 - <i>Infections bactériennes</i>	45
* nouveau-nés et prématurés.....	45
* brûlés.....	46
* opérés et traumatisés.....	48
* leucémie lymphoïde chronique.....	48
* myélome multiple.....	50
1-2-2 - <i>Infections virales</i>	50
* cytomégalovirus.....	51
* maladie de KAWASAKI.....	52
* S.I.D.A.....	54
* autres virus.....	55
1-3 - <i>Désordres immunitaires</i>	56
1-3-1 - <i>Purpura thrombopénique</i> <i>idiopathique</i>	56
* choix du traitement.....	56
* mécanisme d'action.....	57
1-3-2 - <i>Thrombocytopénie</i>	58
1-3-3 - <i>Autres indications</i>	59
1-4 - <i>Pathologies spécifiques sans</i> <i>immuno-déficiences</i>	59
1-4-1 - <i>Infections bactériennes</i>	61
1-4-2 - <i>Infections virales</i>	61
1-4-3 - <i>Prévention de l'immunisation</i> <i>Rhésus</i>	61
II-2 - Pathologies allergiques non asthmatiques.....	62
2-1 - <i>Otorhinolaryngologie</i>	62
2-1-1 - <i>Coryza spasmodique périodique</i>	62
* circonstances de survenue.....	62

* clinique.....	62
2-1-2 - <i>Coryza spasmodique apériodique</i>	64
2-1-3 - <i>Evolution et formes cliniques</i>	65
2-1-4 - <i>Thérapeutique</i>	67
2-1-5 - <i>Cas particulier du rhume des foins</i>	68
2-1-6 - <i>Autres pathologies O.R.L.</i>	68
2-2 - <i>Dermatologie</i>	69
2-2-1 - <i>Urticairre et odémène de Quincke</i>	69
2-2-2 - <i>Prurigo</i>	71
2-2-3 - <i>Dermatite atopique</i>	71
* clinique.....	71
* physiopathologie.....	72
* thérapeutique.....	73
2-3 - <i>Ophtalmologie</i>	73
II- 3 - <i>L'asthme</i>	75
3-1 - <i>Physiopathologie</i>	75
3-2 - <i>Etiologies</i>	78
3-3 - <i>Thérapeutique</i>	80
3-4 - <i>Place des Ig anti-allergiques</i>	80
C - <i>LES EFFETS ADVERSES DES IMMUNOGLOBULINES</i>	83
I - <i>IMMUNOGLOBULINES INTRA-VEINEUSES</i>	83
I-1- <i>Réactions locales</i>	83
I-2- <i>Réactions systémiques</i>	83
2-1 - <i>Réactions générales allergiques</i>	84
2-2 - <i>Réactions anaphylactiques sévères</i>	84
2-3 - <i>Réactions cutanées</i>	85

2-3-1 - <i>Rash cutané</i>	85
2-3-2 - <i>Erythème polymorphe</i>	85
2-3-3 - <i>Eczéma</i>	86
2-3-4 - <i>Alopécie</i>	87
2-4 - <i>Infections</i>	87
2-4-1 - <i>Hépatite non-A, non-B</i>	87
2-4-2 - <i>S.I.D.A.</i>	88
2-5 - <i>Thromboses vasculaires</i>	89
2-6 - <i>Facteur Rhésus</i>	90
II - <i>IMMUNOGLOBULINES ANTI-ALLERGIQUES</i>	90
II-1- <i>Réactions systémiques</i>	91
II-2- <i>Réactions locales</i>	93
2-1 - <i>Douleur au point d'injection</i>	93
2-2 - <i>Réaction allergique locale</i>	94
2-3 - <i>Diminution de la vitesse d'absorption du produit injecté</i>	94
II-3 - <i>Fréquence des réactions adverses</i>	94
3-1 - <i>Immunoglobulines intra-veineuses</i>	95
3-2 - <i>Immunoglobulines anti-allergiques</i>	96
II-4 - <i>Théories étiologiques des effets adverses des immunoglobulines</i>	97
4-1 - <i>Réaction de l'hôte contre le produit</i>	98
4-2 - <i>Produits allergéniques présents dans les préparations</i>	99
4-3 - <i>Conclusion</i>	99
D - <i>OBSERVATIONS CLINIQUES</i>	101

E - DISCUSSION.....	121
I - INDICATION DU TRAITEMENT.....	121
II - REACTIONS OBSERVEES.....	121
II-1 - Les types de réactions.....	123
II-2 - Les traitements entrepris.....	123
II-3 - Délai d'apparition.....	124
III - CORRELATION AVEC LES ARTICLES ETUDIES.....	124
CONCLUSION.....	128
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	131
TABLE DES MATIERES.....	140

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 92

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les immunoglobulines entrent dans la composition du sang et de nombreuses sécrétions de l'organisme. Ce sont des glycoprotéines divisées en 5 classes selon leurs caractéristiques structurelles. Elles jouent le rôle d'anticorps et leur diversité permet une adaptation à chaque antigène.

Les immunoglobulines sont polyvalentes ou spécifiques, parmi celles-ci les immunoglobulines anti-allergiques sont issues de plasmas sélectionnés pour leur pouvoir histamino-protecteur. Les mécanismes d'action sont complexes et multiples.

Les indications des immunoglobulines intéressent les immunodéficiences primaires (agammaglobulinémies) et secondaires ; elles sont aussi un des traitements des désordres immunitaires (purpura thrombopénique idiopathique ...). Les immunoglobulines spécifiques sont un traitement prophylactique de nombreuses pathologies (tétanos, hépatites ...). Les immunoglobulines anti-allergiques trouvent leurs indications en ORL, dermatologie, ophtalmologie et surtout dans l'asthme.

Les effets aduerses apparus varient selon la méthode de fractionnement et le mode d'administration. Pour l'usage intra-veineux ce sont surtout des réactions allergiques dues à l'activité anti-complémentaire des agrégats d'IgG de ces préparations. Pour les immunoglobulines anti-allergiques les réactions sont allergiques locales ou systémiques et surtout vagales dues à la douleur au point d'injection.

L'étude des cas présentés et de la littérature démontre que l'incidence des effets aduerses des immunoglobulines anti-allergiques est faible, ils sont caractérisés par la prédominance des effets locaux douloureux ; les réactions anaphylactoïdes étant bénignes et ne nécessitant pas obligatoirement de traitement parentéral.

MOTS CLES :

- Immunoglobulines
- Effets aduerses
- Allergie
- Asthme
- Urticaire
- Malaise vagal