

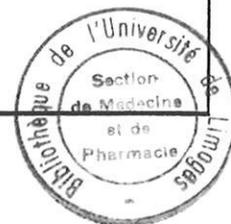
UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1997

THESE N° 177/1

**INSUFFISANCE RENALE APRES IMMUNOGLOBULINES
INTRAVEINEUSES : UN CAS PROPOSE.**



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100775 6

présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 1997

PAR

**Viviane MAXWELL épouse de Laparre de SAINT SERVIN
née le 29 Novembre 1966
au HAVRE**

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur BORDESSOULE D.

-Président

Monsieur le Professeur VALLAT JM.

-Juge

Madame le Professeur VIDAL E.

-Juge

Monsieur le Docteur TURLURE.

-Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1997

THESE N° 77

INSUFFISANCE RENALE APRES IMMUNOGLOBULINES
INTRA VEINEUSES : UN CAS PROPOSE.



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 1997

PAR

Viviane MAXWELL épouse de Laparre de SAINT SERNIN
née le 29 Novembre 1966
au HAVRE

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur BORDESSOULE D.	-Président
Monsieur le Professeur VALLAT JM.	-Juge
Madame le Professeur VIDAL E.	-Juge
Monsieur le Docteur TURLURE.	-Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS :

**Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul *(C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUSTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE

GASTINNE Hervé
GAY Roger (C.S)
GERMOUTY Jean
HUGON Jacques
LABROUSSE Claude (C.S)
LABROUSSE François
LASKAR Marc (C.S)
LAUBIE Bernard (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
LIOZON Frédéric
MABIT Christian

MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PECOUT Claude (C.S)
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent
RAVON Robert (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TABASTE Jean-Louis (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VIDAL Elizabeth (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

REANIMATION MEDICALE
REANIMATION MEDICALE
PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
CLINIQUE MEDICALE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
MEDECINE INTERNE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3^{ème} CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

*C.S = Chef de service

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**Madame le Professeur BORDESSOULE,
Professeur des Universités d' Hématologie et Transfusion,
Médecin des Hopitaux,
Chef de service,**

Vous nous faites le grand honneur de présider cette thèse.

**Nous avons eu la chance déjà toute jeune externe, d'admirer dans votre service votre savoir,
votre enthousiasme et votre chaleur humaine.**

**Vous nous avez accordé beaucoup de temps, de judicieux conseils et de patience dans la longue
gestation de ce travail,**

**Veillez trouver ici le témoignage de nos remerciements, de notre gratitude et de notre profond
respect.**

A NOS JUGES

**Madame le Professeur VIDAL,
Professeur des Universités de Médecine Interne,
Chef de service,**

**Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail au mépris de votre emploi du temps,
Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements très sincères et le témoignage de notre
profond respect.**

Monsieur le Professeur VALLAT,
Professeur des Universités de Neurologie,
Médecin des Hopitaux.

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse,
Pour votre exemple d'une famille unie, réussie et si accueillante,
Nous voulions vous exprimer notre très grande reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Docteur TURLURE,
Praticien Hospitalier.

Pour le si bon suivi de notre « cas proposé », qui m'a bien facilité la tache...

Pour avoir accepté de participer à ce jury,

Nous vous remercions beaucoup.

Au Professeur Antoine BROUSTET qui nous a quitté,

Vous nous avez poussé à entreprendre ce travail, vous nous avez soutenu et encouragé tout au long de sa trop longue réalisation et ce jusqu'en vos derniers moments.

Pour tout cela, pour tout ce que vous étiez, simplicité, générosité, courage,

Nous voulons vous remercier.

Nous ne vous oublions pas.

A la mémoire de mon grand père Jean Guyonnet-Dupérat, médecin et trop tôt disparu.

A Télé,

Pour le souvenir de courage, de volonté et d'affection que vous nous laisserez envers et malgré tout.

A Mamie, si préoccupée pour toutes ses petites-filles,

Ne vous inquiétez pas tout ira bien...

A Tante Mona, notre troisième grand-mère.

A Papa et Maman,

Pour nous aimer tant, pour nous avoir donné un si bel exemple,

Pour avoir essayé de nous donner le goût de l'effort (faute de rapidité) et du respect des autres,

Nous ne vous remercierons jamais assez.

Pour avoir accepté, dernière preuve d'amour mais pas des moindres... de poser votre oeil « profane » sur ce travail, toute ma gratitude. Jusqu'au bout je vous devrais ce que je suis,

Nous vous aimons.

A mes tit'es soeurs,

-Léna,

Nous t'avons connue Helen petite fille, épouse sans bague du plus beau des couples, nous attendons tous l'heureuse suite. Garde la barre, joli canard, le cap est bon et te va à ravir.

-Ma Didouche,

Reine de la Pub et des vents hostiles. Garde courage, ne sous estime pas ta force. Tout le monde t'aime et nous d'avantage encore... Pas de bêtise, ne change pas.

A mon Chéri,

Un énorme merci. J'ai un peu attendu mais si c'était à refaire je le referais tous les jours.

Sans toi ce travail n'aurait jamais vu le jour...

A mes Bébés,

Si j'avais pu choisir, je ne vous aurais pas choisis autrement. Grandissez droits et forts,
Nous vous aimons.

A mon Beau-père,

Je vous aurais choisi aussi, mais s'il vous plaît ne nous gâtez pas trop... Toute mon affection.

A ma belle-famille, Mamilène, mes beaux frères, belles soeurs et si nombreux sympathiques neveux.
Un grand merci pour m'avoir si gentiment et naturellement adoptée. La réciproque est vraie.

Au Docteur Riton, ours pas si ours qui nous aura fait les aimer.

Reste comme tu es, ça nous sied au mieux ! Courage c'est presque la Quille.

A Bénie, la perle des marraines. Si je ne t'ai pas assez dit toute mon admiration et toute mon affection je te la dit ici. C'est plus facile par écrit...

A Oncle Jean-Pierre. Votre rôle de Pédiatre et de Parrain ont commencé «très fort» sur mon berceau de prématurée en péril. Ils n'ont jamais failli, un grand merci et toute mon affection.

A mes filleuls, en espérant être à la hauteur de la tache confiée. Rappelez-moi à l'ordre sinon...

A May, ma jolie poupée, mon affection toute particulière.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines. Perth et Taiwan rendant les retrouvailles plus lointaines, nous nous souhaitons beaucoup d'heureux évènements similaires avec toujours comme pole la Pêcherie ou Lacanau, pas pour le Pro mais peut-être pour le golf...

A mam' Cléo,

Le rendez-vous est le même, plus Lyon bien sur , avec toute notre affection.

A tous mes amis, Steph, Marie So, Sabine, LN, Minette, Anne Va, Marie-Pierre, Christian, Xavier, Cri-cri, Jean François et Nathalie, Frédéric et Isabelle.

Même si les nouvelles se font un peu rares je ne vous oublie pas.

Je tiens à remercier :

Monsieur Eddy, pour ses précieuses suggestions et pour avoir osé mettre le nez dans ce travail au plus haut de sa phase indigeste.

Mam' Lisbeth pour ses sympathiques visites à haute teneur en calories...

Yannick pour son efficacité et sa patience.

Marie et Sarah pour avoir si bien su me relayer.

PLAN

I. INTRODUCTION

II. RAPPEL

A - le purpura thrombopénique idiopathique

B - les veinoglobulines

C - Veinoglobulines et PTI

III. OBSERVATION

IV. REVUE DE LA LITTERATURE

V. DISCUSSION :

- 1) De l'importance du sexe, de l'âge et des facteurs associés**
- 2) De l'importance de la fonction rénale de base et des facteurs associés**
- 3) De l'importance de la posologie et de l'âge**
- 4) De l'importance de la veinoglobuline**
- 5) Terrain prédisposant**
- 6) De l'importance des thérapeutiques associées**

VI. CONCLUSION

VII. ADDENDUM

+ TABLEAUX RECAPITULATIFS

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLES DES MATIERES ET ANNEXES

I. INTRODUCTION

Les Veinoglobulines, Immunoglobulines Intraveineuses (Ig IV) employées dans de nombreuses pathologies sont en pleine évolution du point de vue méthodes de fabrication, purification, posologies, mode d'administration préconisé et aussi indications thérapeutiques.

Leur réputation d'innocuité est remise en question depuis plusieurs années.

Nous reportons un cas d'insuffisance rénale aiguë chez un patient du service d'Hématologie du CHU de Limoges, survenu après immunoglobulines intraveineuses prescrites dans un purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

A partir de cette observation chez un patient VIH négatif, nous avons regroupé les différentes observations recensées dans la littérature et recherché les facteurs prédisposants.

Nous avons essayé de comprendre et de discuter les principaux mécanismes physiopathologiques, d'apprécier l'incidence et l'évolution de cette complication majeure par sa gravité potentielle.

II. RAPPEL

A - LE PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE

Les Thrombopénies immunologiques peuvent être classées selon :

- leur mécanisme physiopathologique
- l'agent causal
- la durée de la maladie

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) se présente sous 2 aspects évolutifs distincts :

aigu et chronique.(30)

	AIGU	CHRONIQUE
Pic d'incidence	2 - 6 ans	20 - 40 ans
Sexe - ratio	1 : 1	3 femmes : 1 homme
Contexte infectieux	fréquent	rare
Mode d'installation	brutal	insidieux
Nombre de plaquettes	< 20 000 /mm ³	30 - 80000 /mm ³
Durée	2 - 6 semaines	mois ou années
Rémission spontanée	fréquente	rare

TABLEAU 1 : PTI

La thrombopénie périphérique est liée à une destruction des plaquettes dans le sang entraînant une diminution de la durée de vie des plaquettes avec une richesse médullaire normale, voire importante en mégacaryocytes.

A côté de la forme de l'enfant, chez l'adulte le PTI aigu est rare et représente moins de 10% des cas de thrombopénie immunologique après la puberté. La plupart des adultes présentent une forme plus indolente de thrombopénie qui peut persister plusieurs années, appelée PTI chronique.

Les femmes âgées de 20 à 40 ans sont les plus concernées et le ratio femme homme est de 3/1. Le début peut être marqué comme dans le PTI aigu par une chute brutale du taux de plaquettes et un saignement.

Il s'agit d'une maladie auto immune avec des anticorps dirigés contre des cibles antigéniques au niveau des glycoprotéines IIb-IIIa ou du complexe glycoprotéique Ib-IX de la membrane plaquettaire.

La plupart des anticorps fonctionnent comme des opsonines et accélèrent l'élimination plaquettaire par les cellules phagocytaires mais dans certains cas, les anticorps se lient à des épitopes sur des régions clés de ces glycoprotéines ce qui entraîne une anomalie de la fonction plaquettaire.

Un certain nombre de tests ont été introduits pour mesurer les immunoglobulines fixées sur les plaquettes (test de Dixon ou Coombs plaquettaire). Bien que ces tests soient très sensibles, leur spécificité reste un problème.

La sérologie des Hépatites, de l'infection à Cytomégalo virus, à virus Epstein Barr, de la Toxoplasmose et du VIH sont négatifs.

B - LES VEINOGLOBULINES

1) IMMUNOGLOBULINES (Ig)

Notre environnement est constitué de très nombreux microorganismes : virus, bactéries, parasites, mycètes contre lesquels nous pouvons lutter grâce à notre système immunitaire.

Les défenses immunitaires contre ces agents infectieux comportent une immunité dite humorale portée par les lymphocytes B (les anticorps) et une immunité dite cellulaire portée par les lymphocytes T (cytotoxicité).

Les lymphocytes B activés sécrètent initialement des IgM (réponse primaire) puis dans la réponse secondaire des IgG, IgA ou IgE. Ce mécanisme est appelé commutation de classe (ou switch) également sous la dépendance de facteurs solubles (IL₄, IL₅, interféron gamma ...) (8).

a) Structure des immunoglobulines :

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le sérum et les liquides interstitiels.

La structure de base des Ig est commune à toutes les classes. Deux chaînes lourdes identiques sont reliées entre elles par des ponts disulfures, chacune étant reliée à une chaîne légère toujours par ces ponts. La chaîne légère est commune à toutes les classes d'Ig, il en existe 2 types (κ , λ). La chaîne lourde détermine la classe et la sous classe (α , γ , μ , δ , ϵ). On trouve plusieurs domaines au niveau de la molécule d'Ig, domaines constants et domaines variables. Chez les mammifères les cinq classes (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) diffèrent par leur poids moléculaire, leur charge, leur composition en acides aminés et en sucre.

Les différentes classes d'immunoglobulines se répartissent ainsi :

- l'IgG monomérique est majoritaire, 70 à 75 % des Ig totales de l'adulte. Il existe 4 sous classes d'IgG, le choix de l'isotype déterminant au cours de la réaction anticorps dépend de l'antigène en cause.

- l'IgA mono ou dimérique représente 15 à 20 % des Ig sériques, majoritaire dans les sécrétions muqueuses.
- l'IgM pentamérique représente 10 % des Ig totales de l'adulte.
- l'IgD monomère instable représente moins de 1 % des Ig sériques. Son rôle physiologique paraît mineur.
- l'IgE monomérique de poids moléculaire plus élevé est présente à faible concentration également.

b) Fonctions des immunoglobulines

Chaque immunoglobuline est constituée de 2 parties :

- une partie variable dite Fab porteuse du site AC
- une partie Fc ou partie constante.

Les fonctions des Ig sont diverses :

- **Fab** : fixation à l'antigène par les régions hypervariables des chaînes lourdes et légères.
- **Fc** (fragment cristalisable) dont les propriétés sont les suivantes :
 - ⇒ Fixation au composant C1q du complément ce qui entraîne l'activation de la voie classique du complément.
 - ⇒ Liaison au récepteur Fc des cellules.
 - les cellules mononucléées ne fixent que les IgG1, IgG3.
 - les neutrophiles ne fixent que les IgG1, IgG3, IgG4, IgA.
 - les mastocytes ne fixent que les IgG4, IgE.
 - ⇒ Passage à travers le placenta.
 - ⇒ Fonction antigène, car cette partie constante porte des zones de diversité ou idiotypes et peut constituer un site antigénique de fixation pour d'autres AC. C'est ainsi que peut se construire le réseau idiotypique.

■ Les fonctions variables en fonction du type d'AC :

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgE
Activation du complément	++	+-	+++	0	++	0
Fixation de la protéine A du staphylocoque	+	+	0	+	0	0
Liaison aux récepteurs des macrophages	+	+-	+	+-	0	0
Liaison aux récepteurs des mastocytes et des basophiles	+	0	0	++	0	+++
Transfert placentaire	+	+	+	+	0	0
Demi-vie sérique	21 j	21 j	7 j	21 j	6 j	2,5 j

TABLEAU 2 : propriétés biologiques des différentes classes d'immunoglobulines

ACTION	IgG 1	IgG 2	IgG 3	IgG 4
Anti virale	+	0	+	0
Anti protéines bactériennes	+	+	0	0
Anti parasites	+	0	0	+
Anti allergènes	+	0	0	+

TABLEAU 3 : Type d'action de l'immunoglobuline suivant l'isotype

2) MECANISMES D'ACTION EVOQUES POUR LES IMMUNOGLOBULINES INTRA VEINEUSES.

L'utilisation thérapeutique des immunoglobulines a tout d'abord démontré son efficacité dans la pathologie infectieuse (traitement préventif et curatif des infections bactériennes et virales) puis dans le traitement substitutif des patients atteints de déficit grave de l'immunité humorale.

Dans toutes ces pathologies les Ig exercent leur action selon un double mécanisme :

- *liaison avec un des épitopes* du microorganisme ou de la cellule en cause par le biais du fragment Fab.

- *Action effectrice par le biais du fragment Fc* dont il existe un récepteur sur la plupart des cellules effectrices de l'immunité.

Mais beaucoup plus récemment et en tout premier lieu dans le PTI on a pu démontrer un rôle immunomodulateur qui pouvait être durable. (42)

a) Interaction idioypte-anti idioyptes

En plus de leur propriété de liaison à l'antigène les régions variables peuvent elles mêmes agir comme déterminant antigenique soit un idioypte. Les anticorps (AC) dirigés contre de tels idioyptes (anticorps anti-idioyptiques) forment un réseau de régulation immune.

La guérison des maladies autoimmunes a été rapportée comme associée à des taux élevés d'anticorps anti idioyptiques contre les auto anticorps pathogènes. Ce phénomène joue un rôle important dans leur mécanisme d'action dans les PTI. Ces AC anti idioyptes sont présents dans les préparations IgIV, ils pourraient bloquer les sites de liaison à l'antigène des auto AC et donc supprimer leur activité. Les complexes idioyptes anti-idioyptes sont éliminés par le système phagocytaire ainsi l'élimination des auto anticorps pathogènes pourrait contribuer aux effets bénéfiques immédiats des immunoglobulines IV.

b) Blocage des récepteurs Fc

Dans les cytopénies autoimmunes comme le PTI, les plaquettes recouvertes d'AC sont phagocytées par l'attachement de la région Fc des Ig aux récepteurs Fc des cellules du système phagocytaire du foie et de la rate.

Chez les patients atteints de PTI, le blocage des récepteurs Fc par un anticorps monoclonal anti récepteur Fc aboutit à une clairance diminuée des plaquettes et à une élévation du taux des plaquettes qui continuent à circuler sans être phagocytées.

L'infusion d'Ig IV aboutit à une augmentation de la concentration sérique des IgG monomériques qui pourraient entrer en compétition avec les auto-anticorps en se liant aux récepteurs Fc.

En conséquence il y aurait une diminution du nombre de récepteurs Fc disponibles pour lier les cellules couvertes d'auto anticorps. La décroissance du nombre de récepteurs Fc disponibles, la diminution de l'affinité de l'interaction récepteur Fc-ligand et une altération de la capacité phagocytaire des macrophages concourent à leur efficacité dans les PTI.

c) Action anti inflammatoire

Des études in vitro ont montré que les immunoglobulines peuvent inhiber la production de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine₁ (IL₁), IL₆ et le Tumor Nécrosis Factor alpha (TNF α) des cultures de monocytes humains stimulés.

3) VEINOGLOBULINES UTILISEES EN THERAPEUTIQUE HUMAINE

A - Les différents modes de préparation

L'activité anticorps du sérum fut localisée dès 1943 dans la fraction électrophorétique des protéines la plus lente appelée **gamma globuline**.

Depuis 1950 la plupart des Ig proviennent de la fraction II de Cohn, la méthode ayant subi depuis plusieurs améliorations.

Malgré l'évidente efficacité des gamma globulines administrées par voie intramusculaire, la découverte en 1952 par Bruton du premier cas d'agammaglobulinémie leur ayant donné un nouvel essor, leur efficacité restait toutefois limitée par la quantité maximale administrable. Ces produits ne devaient en effet pas être injectés par voie intraveineuse car ils pouvaient engendrer des chocs dus à l'activation du complément par des agrégats (polymères d'IgG).

Actuellement différentes préparations d'immunoglobulines peuvent être utilisées par voie intraveineuse, leur préparation comporte plusieurs étapes :

a) la collecte du sang

Des recommandations de la Commission de la Communauté Européenne ont été faites. *La collecte du sang repose de plus en plus pour tous sur les mêmes données.*

Un recueil des dons effectué dans plusieurs centres de collecte agréés, auprès de plusieurs milliers (en moyenne 40 milles) de volontaires sains, non rémunérés et répondant aux critères suivants :

- l'âge 18 à 65 ans.
- absence d'antécédents pathologiques (maladies infectieuses et pathologie chronique évolutive).
- absence de thérapeutiques (par Hormone de croissance, Roaccutane, Tigason).

Un entretien médical confidentiel et un examen clinique sont donc pratiqués pour évaluer l'ensemble des contre-indications au don du sang.

- Chaque prélèvement est soumis individuellement à un dépistage
 - de l'antigène HBS
 - des anticorps anti VIH₁, anti VIH₂
 - des anticorps anti VHC
 - des anticorps dirigés contre le tréponème pâle

Par ailleurs la concentration en ALAT (SGPT) mesurée sur chaque don selon une méthode standard optimisée doit être inférieure à deux fois la limite supérieure normale.

Par mesure de sécurité les dépistages virologiques sont répétés sur les pools de plasma (Ac anti VIH₁ et 2, Ac anti VHC, AgHBS). La non conformité de l'un ou l'autre de ces critères entraîne le rejet immédiat du prélèvement.

Certains laboratoires incluent de surcroît la recherche des anticorps anti HTLV₁ et 2.

b) Le fractionnement plasmatique

Le principe général de fabrication est le même pour toutes les veinoglobulines. Elles sont obtenues à partir du cryosurnageant du pool de plasma et subissent ensuite une étape de concentration par précipitations successives à l'éthanol dans des conditions précises de pH, de température et d'osmolarité par la technique de Cohn (1946) ou de Kistler - Nitschmann.

Elles permettent l'extraction des fractions majoritaires d'albumine et d'immunoglobulines.

c) Le traitement pour la tolérance intraveineuse

Les procédés qui visent à éliminer l'activité anti complémentaire des agrégats pour obtenir la tolérance intraveineuse varient donc selon les différentes Ig IV, mais se classent en trois groupes :

- le traitement enzymatique
- la modification chimique
- le fractionnement

Les tableaux ci-après reportent quelques préparations commerciales disponibles et leur modification pour la tolérance intraveineuse.

a) *Par traitement enzymatique*

Nom commercial	Laboratoire	Procédés utilisés pour obtenir la tolérance IV	Commentaires	Concentration	Excipient
Gammar IV 1989	Armour	pH : 6,8	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ph 7 ■ IgA 20 mcg/ml 	5 % lyophilisat	saccharose albumine Cl Na
Gamimune N 1986	Cutter/Miles (USA)	pH : 4 + diafiltration	<ul style="list-style-type: none"> ■ pH 4,25 ■ IgG4 faibles ■ IgA 270 mcg/ml 	5% liquide 10 %	Maltose Glycine
Sandoglobuline 1984	Sandoz (Suisse)	pepsine pH= 4	<ul style="list-style-type: none"> ■ pH 6,7 ■ IgA 720 mcg/ml 	3, 6, 9, 12% mais depuis 1997: 6, 12 %.	Saccharose Cl Na
Tégéline	LFB (France)	Pepsine pH =4	<ul style="list-style-type: none"> ■ pH 6,85 ■ IgA 565 µg/ml 	5%	Glycine Glucose Saccharose Cl Na
Rhodiglobin	Mérieux (France)	Plasmine	NP	NP	NP
Venoglobulin	Green Cross (Japon)	Plasmine	NP	NP	NP
Venoglobulin alpha	Alpha Thérapeutics (Allemagne)	Plasmine	NP	NP	NP

TABLEAU 4 : Ig IV obtenues par traitement enzymatique

b) *Par modification chimique*

Nom commercial	Laboratoire	Procédés utilisés pour obtenir la tolérance IV	Concentration	Excipient
Gamimune 1981	Cutter (USA)	réduction - alkylation	5 % liquide	Maltose
Polyglobin	Cutter (USA)	réduction - alkylation	NP	NP
Venilon	Teji institute (Japon)	Sulfitylyse	NP	NP
Venimune	Behring -Werke (Allemagne)	Sulfitylyse	NP	NP
Intraglobin	Biotest Pharma (Allemagne)	B-Propionolactone	NP	NP

TABLEAU 5 : Ig IV obtenues par modification chimique

c) *Par fractionation*

Nom commercial	Laboratoire	Procédés utilisés pour obtenir la tolérance IV	Commentaires	Concentration	Excipient
Gammagard	Baxter (USA)	Chromatographie échange d'ions adsorption par DEAE Sephadex Solvant détergent	pH 7 IgA < 10 mcg/ml	5 %	Glucose glycine PEG albumine Cl Na
Gammonative	Kabivitrum (Suisse)	Adsorption par DEAE Sephadex	NP	NP	NP
Gammar IV	Armour	Ultrafiltration diafiltration	pH 7 IgA 20 mcg/ml	5 %	Saccharose
Polygam	Hyland-American Red Cross	Ultrafiltration échange d'ions Solvant détergent	pH 6,8 IgA 10 mcg/ml	5 %	Glucose
Endobulin	Immuno (Austria)	PEG précipitation	NP	NP	NP
Endobuline	Immuno (France)	PEG trypsine	pH 7	NP	Glucose Cl Na
Immunoglobulin 7S	Armour Pharma (Allemagne)	PEG précipitation	NP	NP	NP
Immunoglobulin	Merieux (France)	PEG précipitation	NP	NP	NP
Venoglobuline I	Green Cross (Japon)	PEG précipitation	NP	NP	NP
Venoglobulin I 1989	Alpha	PEG fractionation échange d'ions chromatographie DEAE Sephadex	pH 6,8 IgA 24 - 38 mcg/ml	5 %	Mannitol albumine PEG
Venoglobulin S 1991	Alpha	PEG fractionation échange d'ions chromatographie DEAE Sephadex Solvant détergent	pH 5,2 - 5,8 IgA 20 mcg/ml	5 % et 10 %	D Sorbitol
Iveegam 1988	Immuno	PEG Trypsine	pH ? IgA 2 mcg/ml	5 %	Glucose Na Cl PEG

TABLEAU 6 : Ig IV obtenues par fractionation

d) La préparation de la solution finale

Elle varie selon les laboratoires, pour Sandoglobuline par exemple la solution est clarifiée après inactivation de la pepsine (ajout de NaOH jusqu'à pH 6,6 +/- 0,1) puis concentrée par ultrafiltration.

Des *excipients* sont ajoutés afin de stabiliser la préparation lors de la lyophilisation. Ils évitent les cassures des IgG.

e) La mise en flacons

La plupart des préparations sont lyophilisées sous conditions aseptiques strictes.

f) Le contrôle qualité

La monographie de la pharmacopée européenne a repris plusieurs critères garantissant à chaque lot l'innocuité et l'efficacité de la préparation.

B - Comparaison des différentes préparations commerciales

Quelques analyses comparatives ont été faites en 1994 et 1995 sur les différentes immunoglobulines intraveineuses et leur efficacité. (42 - 43 - 52 - 68)

En 1995 le groupe d'expert de l'University Hospital Consortium (UHC) recommandait aux cliniciens de prendre garde lors du choix d'une veinoglobuline, aux caractéristiques pharmaceutiques de cette dernière qui peuvent prédisposer les patients à des effets secondaires. (52)

- *l'osmolalité* varie substantiellement (de 192 à 1250 mOsm/l) en fonction des différences dans les électrolytes et le sucre (glucose, saccharose...). Ceci doit être pris en compte quand les patients ne peuvent supporter une grande charge osmotique (l'insuffisance rénale notamment).

Exemple : *Tégéline*.....340 mosm/l

Endobuline.....380 mosm/l

Gammagard.....280 mosm/l

Sandoglobuline....192 - 1074 et depuis janvier 1997 (384 à 1074) mosm/l.

- *la concentration* varie (3 - 5 - 6 - 9 - 12 %). Un produit concentré devrait être conseillé aux patients qui risquent de ne pas tolérer le volume de fluide accompagnant l'infusion (nouveaux nés, insuffisance cardiaque congestive, maladie pulmonaire obstructive chronique).
- *la quantité de glucose* varie. En cas de diabète, un produit sans glucose devrait être prescrit.
- *le pH* varie de 4,0 à 7,0. Ce facteur devrait être considéré chez les patients ne pouvant supporter une charge acide (nouveaux nés, dysfonction rénale).

Un comité d'expert sur la standardisation biologique avait proposé de préserver les fonctions biologiques des Ig (fonction opsonique, fixation du complément, liaison aux récepteurs Fc).

Or certains traitements pour obtenir la tolérance intraveineuse altèrent ces fonctions biologiques de façon variables selon les méthodes de préparation utilisées. (43)

* A propos de l'activité opsonique

La composition en sous classes d'IgG des préparations pourrait influencer la protection in vivo contre des infections spécifiques. Le titre d'anticorps contre les antigènes viraux est en corrélation avec les sous classes IgG₁, IgG₃, IgG₄ ; celui contre les polysaccharides bactériens avec les IgG₂.

2 exemples :

⇒ chez des patients hypogammaglobulinémiques primaire ou acquis, une protection contre les pathogènes bactériens capsulés comme le pneumocoque ou l'hémophilus influenzae semble préférable à une immunisation passive contre le tétanos ou le virus de l'hépatite A.

⇒ Des études comparatives avec différentes préparations commerciales contre les staphylococcus aureus, pseudomonas aeruginosa et escherichia coli montrent un avantage aux préparations incluant DEAE - Sephadex adsorption, PEG précipitation, B propionolactone, pH4 avec trace de pepsine et inefficacité des autres méthodes.

Une évaluation biologique du produit fini doit donc compléter le profil électrophorétique et la détermination des sous classes.

** A propos de l'activité récepteur Fc*

La plupart des fonctions effectrices non spécifiques des IgG dépend de l'intégrité structurale de la partie supérieure de la région Fc.

Deux essais sont communément utilisés pour évaluer l'intégrité du Fc de l'immunoglobuline :

- la liaison à la protéine A du staphylococcus auréus
- l'inhibition de la phagocytose des monocytes sanguins médiée par les Fc récepteurs (principalement médiée par les IgG₁, IgG₃)

Résultat, comparé à l'IgG native, les modifications par PEG précipitation ou traitement pH4 n'ont pas altéré l'activité Fc.

Les modifications chimiques réduisent et le traitement enzymatique bouleverse complètement l'habilité à lier la protéine A.

** A propos de la fixation du complément*

Les méthodes de purification des immunoglobulines visent à déplacer les agrégats spontanés activant le complément, cependant quand la veïnoglobuline réagit avec un antigène approprié, elle doit garder son plein potentiel pour fixer et activer les facteurs du complément.

Le tableau 7 montre l'hétérogénéité des préparations du commerce.

Méthode de préparation pour obtenir la tolérance intra veineuse	ACTIVITE OPSONIQUE			Liaison Fc -monocytes	Liaison Fc -protéineA	Fixation du complément
	S. aureus	P. aeruginosa	E. coli			
Pepsine	-	+	-	-	-	-
Ph4 et trace de pepsine	+++	+++	+++	+	+++	+++
Plasmine	+	+++	+	+	-	++
Réduction/Alkylation	-/+ /+++	nd	+ /+++	+	++	++
Sulfitolyse	+ /+++	nd	+ /+++	+	++	+++
B propionolactone	+++	+++	+++	-	+	-
PEG précipitation	+++	nd	+++	+	+++	++
Adsorption par DEAE - Sephadex.	+++	+++	+++	+++	nd	++

TABEAU 7 : Ig IV, méthodes de préparation et activité biologique.

légende :

+++ : supérieur à 90 % de l'activité de l'IgG humaine native

++ : 50-89 % de l'activité de l'Ig G humaine native

+ : 10-49 % de l'activité de l'IgG humaine native

- : inférieur à 10 % de l'activité de l'IgG humaine native

nd : non déterminé

Mais aucune évaluation systémique des implications cliniques de ces données n'a été réalisée. Des études supplémentaires sont donc nécessaires.

Par ailleurs certains auteurs tel Weisman (68) évoquent de surcroît l'importance :

- des *excipients utilisés pour stabiliser* la molécule : albumine, glycine, dextrose, maltose, saccharose.

Spécialités	Saccharose	Maltose	Glucose	Glycine	Mannitol	Cl Na	Albumine	PEG
Gamimune (Cutter)	0	Oui à 5 %	0	Oui à 10 %	0	0	0	0
Gammagard (Baxter)	0	0	0,43 g	0,45 g	0	0	0,06 g	0,04 g
Endobuline (Immuno France)	0	0	1 g	0	0	60 mg	0	0
Iveegam (Immuno)	0	0	Oui	0	0	Oui	0	Oui
Venoglobulin (Alpha)	0	0	0	0	Oui	0	Oui	Oui
Gammar IV (Armour)	Oui	0	0	0	0	Oui	Oui	0
Tégéline (LFB)	0,53 g	0	0,15 g	0,2 g	0	48 mg	0	0
Sandoglobuline (Sandoz)	1,67 g	0	0	0	0	< 20 mg	0	0
Ig IV du SNBTS	2 g	0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU 8 : Ig IV, excipients en g/g de protéine.

- *des contaminants possibles* : IgE, substance vasoactives, complexes immuns, IgA, agrégats d'IgG, enzymes, albumine, antithrombine III, substances vasoactives. Il y aurait de surcroît un faible risque d'infection par le virus de l'hépatite C.

⇒ La teneur en IgA varie de façon notable selon les IgIV avec :

- Iveegam2 µg/ml
- Gammagard.....< 3µg/ml
- Polygam.....10 µg/ml
- Endobulin.....12,5 µg/ml
- Venoglobulin S alpha20 µg/ml
- Venoglobulin I alpha.....24 - 38 µg/ml
- Gamimune N.....270 µg/ml
- Tégéline.....565 µg/ml
- Sandoglobuline.....720 µg/ml
- SNBTS.....950 µg/ml

4) VEINOGLOBULINES : EFFETS SECONDAIRES.

Ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires. En dehors des complications rénales qui feront l'objet d'un chapitre à part les principaux rapportés sont les suivants (22) :

a) Réactions généralisées

Elles sont de 1 à 15 % (habituellement moins de 5 %). La plupart débutent 30 à 60 minutes après la mise en route de l'infusion. Il s'agit de réactions d'intensité modérée à type de réactions pyrogènes, réactions systémiques mineures telles que céphalées, myalgies, fièvres, tremblements, lombalgies, nausées et/ou vomissements. Des manifestations vasomotrices ou cardiovasculaires avec modification tensionnelle et tachycardies, blockpnée, douleurs thoraciques ont été rapportées occasionnellement.

Ces réactions sont généralement considérées comme dues à des agrégats de molécules d'Ig activant le complément, à de possibles contaminants ou à des stabilisants utilisés dans la fabrication. (22 - 52)

b) Hypersensibilité et réactions anaphylactiques

De sévères voire fatales réactions anaphylactiques ont été rapportées pendant un traitement par Ig IV chez des patients avec un déficit en IgA. (10-38)

Le choc anaphylactique est corrélé avec l'acquisition d'anticorps anti IgA, d'isotypes IgG et IgE dans le sérum des patients déficitaires. (10)

Les patients avec un déficit combiné (exemple IgG₂ et IgA) ou les sujets déficients en IgA avec maladie autoimmune (36) sont plus sujets à développer cette complication.

L'activité kallikréinique de quelques préparations Ig IV a été incriminée comme contribuant aux réactions vasomotrices.

Des patients gravement malades avec une fonction cardiaque compromise peuvent avoir un risque accru de complication cardiaque vasomotrice manifestée par une élévation de la pression sanguine et/ou une insuffisance cardiaque. De plus le volume de fluide délivré avec les Ig IV (700 ml dans les

préparations standard) est intolérable pour un sujet en restriction hydrique avec une maladie congestive, spécialement à un taux d'infusion élevé. (22)

c) Contaminations virales

Depuis Mars 1995 la recherche des AC anti VIH est faite systématiquement chez les donneurs et le procédé de fractionnement de Cohn Oncley font que le risque de transmission du VIH par les produits Ig IV est considéré comme effectivement nul.

Le risque de contamination par le virus de l'hépatite B est minimisé par la surveillance sérologique et des transaminases.

Quant à l'hépatite C elle a été responsable de plusieurs cas d'hépatite non A, non B après traitement par Ig IV (35-45-67), dont l'évolution a été plus sévère chez les patients hypogammaglobulinémiques (7).

En février 1994 le laboratoire Baxter institua un rappel mondial de Gammagard sa marque d'Ig IV, à cause du rapport de 10 cas de possible transmission d'hépatite C. Maintenant les donneurs, au test anticorps positif sont systématiquement exclus (22).

d) Anémies hémolytiques

Deux cas d'anémies hémolytiques aiguës à Coombs positif ont été publiés, chez un homme de 30 ans avec PTI (9) et un enfant de 9 mois avec maladie de Kawasaki (16).

Dans les deux cas l'hémolyse était due à des anticorps dirigés contre l'antigène du groupe sanguin.

Quand de hautes doses d'Ig IV sont infusées leur contenu en isoagglutinines peut être suffisant pour expliquer l'anémie hémolytique à Coombs positif.

De plus des taux diminués d'haptoglobuline et une légère réticulocytose ont été décrits chez des volontaires normaux recevant des Ig IV, sans aucun changement dans le taux d'hémoglobine. Ceci suggère qu'une hémolyse bien compensée, cliniquement insignifiante peut arriver pendant le traitement par Ig IV.

e) Neutropénie transitoire

Elle est rapportée dans une série de 5 cas traités pour myasthénie gravis pendant 4 à 5 jours à 0,4g/kg/j (27). La cause est peu claire mais pourrait être liée à la présence d'anticorps anti leucocyte dans les Ig IV ou à la formation d'immuns complexes dans la circulation (41).

f) Complications neurologiques

- *Evénements thrombotiques*

Woodruff a rapporté quatre cas d'accidents ischémiques cérébraux chez des patients âgés (70), un autre cas a été rapporté par Silbert (60), cependant peu d'épisodes thrombotiques sévères ont été observés avec le traitement par Ig IV. Le lien étiologique entre le traitement et la survenue de thrombose fréquente à cette âge n'est pas évident.

Plusieurs mécanismes ont été soulevés sans certitude, rôle de la remontée rapide des plaquettes dans les PTI, activation plaquettaire par l'ATP (70) ou modification rhéologique (54).

- *Céphalées et méningites aiguës aseptiques*

Misbah en 1993 (41) en rapporte 7 cas chez des patients avec PTI et/ou polyneuropathie inflammatoire. La guérison pour tous serait survenue en quelques jours (13 - 33 - 50 - 51).

D'après le UHC (52) une étude rétrospective avait retrouvé l'apparition d'une méningite aseptique avec céphalées sévères chez environ 11 % des patients recevant des hautes doses d'Ig IV pour des maladies variées autoimmunes. Cette complication était plus fréquente chez les patients avec des antécédents migraineux et survenait quelque soit le type de produit et le taux d'infusion.

g) Hypothermie

Le cas d'un homme de 58 ans a été rapporté pour avoir présenté des épisodes récurrents d'hypothermie suite à l'infusion d'Ig IV dans le cadre d'une leucémie lymphoïde chronique (22).

h) Complications dermatologiques

- *Alopécie*

Trois cas ont été rapportés chez des femmes de 19, 42 et 61 ans traitées pour un PTI (15).

Il s'agit d'une alopécie diffuse survenant 4 semaines après le début du traitement par Ig IV, d'évolution favorable.

- *Des cas anecdotiques d'exzéma (6) et d'érythème polymorphe (55) ont été rapportés.*

L'érythème polymorphe est souvent associé à la formation d'immuns complexes, ce qui est probable après de fortes doses d'Ig IV comme dans le cas rapporté ; les explications pour l'exzéma restent plus difficiles.

- *Un seul cas d'infection fongique associé à l'utilisation d'Ig IV, une candidose disséminée fût notée après l'utilisation d'une simple dose de 100 mg/kg chez un homme neutropénique (17).*

i) Complications dues à la contamination des lots d'Ig IV.

- *Protéines immunologiquement actives*

Le niveau de molécules solubles de classe II (HLA-DR-DQ et -DP) dans les préparations d'Ig IV apparaît dépasser ceux des plasmas d'individus sains, suggérant un procédé de concentration. Elles pourraient devenir immunogéniques.

En contraste les molécules HLA de classe I (A, B, C) ne sont pas détectables.

Des taux significatifs de molécules solubles CD4 et CD8 ont été trouvés dans certaines préparations commerciales. Dix sept d'entre elles furent testées pour la présence de protéines et de cytokines telles que l'interféron, le TNF, l'interleukine-1 (IL-1), IL-2 et IL-4.

Des substances étudiées, seul l'interféron était présent à une concentration mesurable (22).

- *Anticorps anti cytoplasmiques (ACAN)*

Un cas d'uvéïte a été rapporté chez un patient hypogammaglobulinémique de 9 ans (4). Elle fut attribuée à une vascularite localisée.

L'activité ACAN fut détectée sur des lots d'Ig IV et fut proposée comme cause de la vascularite. Cependant leur rôle reste hypothétique.

Cependant les tentatives de transfert de la maladie sur l'animal par les mêmes mécanismes ont échouées et un pic transitoire de l'activité sérique ACAN a été noté après l'infusion d'Ig IV, attribué au déplacement des ACAN à partir des sites tissulaires.

5) VEINOGLOBULINES : EVOLUTION DES INDICATIONS

D'abord prescrites dans des indications bien cernées (les déficits immunitaires primitifs de l'immunité humorale et certains déficits secondaires), les Ig IV ont connu un regain d'intérêt dans les années 90. Des propriétés d'immunomodulation ont ainsi été décrites conférant aux Ig IV de nouvelles vertus thérapeutiques.

Compte tenu de leur coût et de la rareté des études d'évaluation clinique, les veinoglobulines sont devenues au cours des dernières années un thème d'analyse prioritaire :

- En 1990, la *NIH Consensus Conference* (44) organisée par le National Institute of Health.
- En 1991-1993, en France le Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations techniques (CEDIT) de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) a engagé un effort de maîtrise dans l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes, thérapeutique innovante non dénuée de risque et coûteuse (40)
- En juillet 1993, le *Australian Society for Blood Transfusion Consensus Panel* (42)
- En 1995, le *University Hospital Consortium Expert Panel* (52).

PATHOLOGIE	1990 NIH CONSENSUS CONFERENCE	JUILLET 93 AUSTRALIAN SOCIETY FOR BLOOD TRANSFUSION CONSENSUS	1995 UHC EXPERT PANEL CONSORTIUM
Affections où les Ig IV sont recommandées			
Purpura post transfusion			En 1 ^{ère} ligne dans les atteintes sévères
Affections où le traitement de routine par Ig IV n'est pas nécessaire mais ou certains cas peuvent le demander			
Anémie Hémolytique auto immune		Si sévère et menaçant la vie du malade	Si non réponse aux corticoïdes
Erythroblastopénie			Infection documentée à parvovirus B19 et anémie sévère
Myélome multiple			Maladie stable et haut risque d'infection récurrente
Neutropénie immune		Si sévère et menaçant la vie du malade	Sévère résistante aux autres traitements ou contre indications
Thrombocytopénie Néonatale autoimmune	Pas de preuve	En thérapie initiale dans certaines conditions	Sévère résistante aux autres indications (inf ^{usion} maternelle anténatale à considérer).
Thrombocytopénie réfractaire aux transfusions plaquettaires	Relation coût bénéfice peu claire	En thérapie initiale dans certaines conditions	Sévère de mécanisme immun résistante aux autres traitements ou contre indications
Affections où l'utilisation d'Ig IV n'a pas été prouvée comme nécessaire			
Anémie aplastique			+
Anémie, Blackfan Diamond			+
Inhibition du F. VIII acquis		Sauf hémophilie A acquise si sévère et menaçante	+
Maladie hémolytique néonatale			+
Hémophagocytose			+
Leucémie aiguë lymphoblastique			+
Thrombocytopénie non immune			+
Sd de Moschowitz, Réaction de transfusion hémolytique, Syndrome de Von Willebrand acquis.			+

TABLEAU 9 : Indications des Ig IV en Hématologie, à l'étranger.

Liste des indications dans lesquelles l'utilisation des Ig IV est reconnue en France.

- AFFECTIONS DANS LESQUELLES L'EFFICACITE DES Ig IV A ETE DEMONTREE
 - Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps
 - Déficits secondaires de l'immunité humorale, en particulier leucémie lymphoïde chronique et myélome avec hypogammaglobulinémie associé à des infections à répétition
 - Infection de l'enfant par le VIH associée à des infections bactériennes à répétition
 - Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte
 - Purpura thrombopénique immunologique associé à l'infection par le VIH
 - Maladie de Kawasaki
 - Dermatomyosite corticorésistante
 - Allogreffe de moelle osseuse

- AFFECTIONS DANS LESQUELLES L'EFFICACITE EST TRES PROBABLE MAIS NE PEUT ETRE DEMONTREE EN RAISON DE LA FAIBLE PREVALENCE DE LA MALADIE
 - Purpura post-tranfusionnel
 - Autoanticorps anti-facteur VIII
 - Erythroblastopénie auto-immune
 - Neutropénie auto-immune
 - Polyradiculonévrites démyélinisantes chroniques ou à rechutes.

- AFFECTIONS DANS LESQUELLES L'EFFICACITE DES Ig IV EST TRES PROBABLE ET FAIT L'OBJET D'UN PROTOCOLE DEVELOPPE A L'AP-HP
 - Syndrome de Guillain et Barré
 - Rétinochoroidopathie de type Birdshot

Liste des indications dans lesquelles l'utilisation des Ig IV est à évaluer

- Myasthénie aiguë*
- Polymyosites cortico-résistantes*
- Neuropathies associées à une IgM monoclonale*
- Neuropathies optiques immunes sévères*
- Paraparésies spastiques associées à HTLV -1*
- Neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction persistant*
- Syndrome de Guillain et Barré de l'enfant*
- Syndrome des anti-phospholipides
- Vascularites systémiques ANCA positives
- Polyarthrite de l'enfant (maladie de Still)
- Avortements précoces récidivants
- Lupus érythémateux systémique
- Anémies hémolytiques auto-immunes
- Maladie de Crohn
- Alloimmunisation des hémodialysés chroniques*
- Prévention des infections chez les grands prématurés
- Formes résistantes de l'épilepsie de l'enfant.

Légende : * un protocole est en cours à l'AP-HP (40-3)..

6) POSOLOGIE

En 1990, la NIH consensus conférence (44) préconisait comme posologie :

- pour le *PTI* : 400 mg/kg/jour pendant 2 à 5 jours ou 1 g/kg/jour pendant 1 à 2 jours.
- pour la *maladie de Kawasaki* : 2 g/kg en un seul jour.

En 1993 le Consensus de l'Australian Society for Blood Transfusion (42) confirmait ces données en recommandant :

- pour le *PTI*, la posologie de 0,4 g/kg/j x 5 jours ou 1 g/kg/jour x 2 jours.
- pour la *maladie de Kawasaki*, la posologie de 2 g/kg/j en 1 seule infusion associée à de l'Aspirine.
- pour le *syndrome de Guillain Barré et la polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante* la posologie initiale de 0,4 g/kg/jour d'Ig IV pendant 5 jours.
- pour l'*anémie hémolytique autoimmune*, 1 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs.
- pour la *neutropénie autoimmune*, 1 g/kg/jour et une dose totale moyenne de **3 g/kg**.
- pour l'*hémophilie acquise*, 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs.
- pour la *myasthénie gravis*, 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs.

7) MODE D'ADMINISTRATION

Aucun des consensus déjà vus n'a établi de recommandations quant au mode d'administration.

Les immunoglobulines polyvalentes doivent être administrées à l'aide d'une tubulure munie d'un filtre, à vitesse lente de 10 à 15 gouttes par minute, légèrement accélérée à 20 gouttes par minute après 30 minutes. (Habibi (28))

Les recommandations sont donc en fait établies pour chaque immunoglobuline par le laboratoire :

- La *concentration est de 5 %* pour toutes les préparations d'Ig IV sauf pour Sandoglobuline qui jusqu'en janvier 97 était disponible sous 4 concentrations (3, 6, 9, 12 %) mais qui depuis janvier 97 n'existe plus qu'à 6 et 12 %.

- Le *solvant* à utiliser pour les préparations d'Ig IV sous forme de lyophilisat est *l'eau pour les préparations injectables* sauf pour Sandoglobuline où peuvent aussi être employées les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % ou les solutions de glucose à 5 %.

- La *vitesse de perfusion préconisée* varie selon les laboratoires. Nous citerons ici trois exemples, l'Ig IV du SNBTS (Ecosaise), Sandoglobuline (Suisse) et l'Ig IV du LFB (Française).

a) Pour le SNBTS (25)

Les différents taux d'infusion sont :

- ultra lent0,005 ml/kg/min (0,3 ml/kg/H)
- lent.....0,01 ml/kg/min (0,6 ml/kg/H)
- moyen.....0,02 ml/kg/min (1,2 ml/kg/H)
- maximum.....0,04 ml/kg/min (2,4 ml/kg/H)

Les Ig IV devraient être infusées comme suit,

⇒ Pour la première infusion :

Ultra lent pendant 30 minutes, lent pendant 30 minutes, moyen pendant 30 minutes et maximum jusqu'à la fin, mais dans le PTI on peut omettre l'ultra lent ...

⇒ Pour la deuxième infusion :

Lent pendant 15 minutes, moyen pendant 30 minutes, maximum jusqu'à la fin,

⇒ Pour la troisième infusions et les suivantes :

Maximum depuis le début.

Pouls, tension artérielle et température devraient être surveillés. Hydrocortisone, antihistamine et adrénaline devraient être prêts en cas de réaction allergique aiguë.

Il faut prendre garde aux volumes et taux d'infusion. Le taux d'infusion moyen (1,2 ml/kg/H) ne devrait pas être dépassé chez les personnes âgées.

b) Pour Sandoz (58)

Jusqu'en janvier 1997 lors d'une première utilisation d'IgIV il conseillait d'administrer :

- une solution concentrée à 3 % au débit initial de 0,5 à 1 ml/mn indépendamment du poids du patient (environ 10 à 20 gouttes/minute).
- si aucune réaction indésirable ne survient dans les 15 minutes augmenter le débit graduellement jusqu'à un maximum de 2,5 ml/mn (environ 50 gouttes/minute).

Depuis janvier 1997, la concentration initiale choisie doit être de 6 % et le débit initial être adapté en fonction de la tolérance clinique sans dépasser 1 ml/kg/heure pendant la première demi heure. Ensuite on peut augmenter jusqu'à un maximum de 4 ml/kg/H.

Après s'être assuré de la parfaite tolérance à 6 % au débit de 4 ml/kg/H, le débit de la perfusion pourra lors des perfusions suivantes, être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 8 ml/kg.

c) Pour le LFB (37)

Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique sans dépasser un débit de 1 ml/kg/H soit 50 mg/kg/H pendant la première demi heure, puis en augmentant progressivement jusqu'à un maximum de 4 ml/kg/H soit 200 mg/kg/H.

C - VEINOglobulines et PTI.

- En France depuis 1997 le traitement du PTI a été codifié par une conférence de consensus (39) prenant en compte les données bibliographiques et une enquête effectuée auprès des services hospitaliers d'Hématologie. Il est recommandé d'hospitaliser les patients atteints de PTI pour :
 - ◇ *Surveillance* si signes hémorragiques (sauf pétéchies non extensives).
 - ◇ *Institution du traitement* en fonction de la gravité du syndrome hémorragique.

Plusieurs situations cliniques ont été analysées :

a - Devant un syndrome hémorragique minime ou absent et thrombocytopénie majeure.

Pas d'indication pour les Ig IV dans ce contexte compte tenu de leur coût et de leur risque infectieux.

- * Chez l'adulte une Corticothérapie « classique » de 1 à 1,5 mg/kg/j est souvent instituée en ambulatoire durant 3 semaines; elle sera ensuite rapidement dégressive (Durée totale maximale de 1 à 2 mois).

Un protocole Germed AP-HP teste l'utilité de la corticothérapie (versus placebo) dans ces PTI à risque hémorragique modéré.

b - Devant un syndrome hémorragique patent.

Les signes de gravité clinique consistent en purpura extensif, bulles hémorragiques, hémorragies digestives, hématurie macroscopique, hémorragie rétinienne maculaire.

- * Chez l'enfant et l'adulte de *hautes doses de Corticoïdes* (30 mg/kg/j....1g maximum de Méthylprednisolone* en bolus pendant 3 jours puis décroissance rapide ou 4 mg/kg/j de Prednisolone*) peuvent être proposées mais chez l'adulte leur intérêt n'a pas été démontré par rapport à la corticothérapie aux doses classiques.
- * Les perfusions d'Ig IV sont très souvent efficaces mais aucun résultat comparatif avec les corticoïdes à dose classique ou les fortes doses de Méthylprednisolone* n'est actuellement disponible chez l'adulte. Un autre protocole Germed AP-HP (en cours) compare des fortes doses de corticoïdes aux perfusions d'IgIV dans les PTAI de l'adulte.
- * Il n'y a pas d'indication aux *transfusions de Plaquettes* sauf risque vital imminent (hémorragies cérébro-méningées, hémorragie profonde sévère).

* Il n'y a pas d'indication pour les *Gammaglobulines anti D* car la remontée des plaquettes est plus lente qu'avec corticoïdes ou Ig IV.

* En cas d'échec le traitement ultérieur n'est pas codifié, le maintien d'une corticothérapie à faibles doses (0,25 mg/kg/j) pendant 3 mois dans les PTI évoluant vers la chronicité n'a pas été validé dans la littérature.

Le traitement des formes passant à la chronicité n'a pas été abordé par le groupe.

*' *La splénectomie précoce* (après 4 à 6 semaines) en cas d'échec total des traitements précédents est retenue comme le meilleur traitement à proposer par la majorité du Panel d'Expert ASH (26) mais ne fait pas l'unanimité en Europe.

• **Le Consensus de l'Australian Society for Blood Transfusion en 1993 (42)** propose l'Ig IV comme thérapie initiale dans le PTI de l'enfant, mais chez l'adulte uniquement dans certaines conditions à savoir :

- Patients avec un taux de plaquette inférieur à $20 \times 10^9/l$ ou avec un saignement cliniquement significatif.
- Quand les corticoïdes et/ou la splénectomie peuvent être contre indiqués à cause d'un âge avancé ou de maladie simultanée tel qu'un diabète.
- Certains patients avec un PTI réfractaire à la splénectomie et n'ayant pas eu de réponse ou nécessitant de très hautes doses de drogues immunosuppressives.
- L'Ig IV peut être utilisée pour augmenter le taux de plaquettes jusqu'au niveau hémostatique lors de préparation à splénectomie ou à d'autres chirurgies.
- Le PTI lors de la grossesse est classé en catégorie B où le traitement par IgIV peut être recommandé pour le traitement de manifestations sévères ou pouvant menacer la vie.

III. OBSERVATION

Nous rapportons le cas de monsieur B. Gérard, agriculteur âgé de 69 ans adressé au Service des Urgences de Guéret pour un Purpura Thrombopénique apparemment isolé et transféré dans le service **d'Hématologie du CHU de Limoges.**

Ses antécédents médicaux comprennent :

- hypertension artérielle contrôlée depuis deux ans par le Fludex.
 - épisode de diabète en 1984 ayant nécessité un régime hypoglycémique.
 - nombreux ulcères des membres inférieurs.
 - phlébite du membre inférieur gauche.
 - cataracte de l'œil droit.
 - brucellose en 1978.
 - deux crises de paludisme.
 - tabagisme ancien; toute consommation de tabac ou d'alcool étant arrêté depuis au moins huit ans.
 - A noter l'absence d'antécédent rénal mais un terrain allergique, avec une allergie connue à l'angélique et au Clamoxyl*.
 - On ne notait pas d'antécédent chirurgical, ni d'antécédent familial particulier.
- **Son traitement** habituel comporte du Fludex* 2,5 mg ×2/j, de l'Endothélon* 150 mg ×2/j, de la Persantine* 75 mg ×2/j et de l'Aspégic* 250 mg ×1/j.

L'histoire de la maladie est récente : le patient consulte son médecin traitant devant la survenue depuis une semaine d'ecchymoses spontanées, de gingivorragies et d'épisodes modérés d'épistaxis. Le médecin constate un purpura étendu des membres inférieurs, des bulles hémorragiques intrabuccales chez un patient en bon état général. Dans les semaines ou jours précédents il n'y a eu ni vaccin, transfusion, prise médicamenteuse nouvelle, ni épisode rhinopharyngé ou infectieux autre.

A l'admission le 17 octobre 1995, l'examen note 89 kg pour 1 m 76, apyrexie, tension artérielle (140/70 mm de Hg) et fréquence cardiaque normale.

L'examen retrouve un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important mais aucun signe d'hémorragie viscérale.

On ne relève aucune douleur, infection et pas de syndrome tumoral hématopoïétique.

L'examen cardiopulmonaire est sans particularité tout comme les examens neurologique et néphrologique, avec des fosses lombaires normales et une absence de globe vésical.

L'ECG montre un rythme sinusal sans modification récente.

Un fond d'œil réalisé révèle une hémorragie pétéchiiale le long des vaisseaux, à droite.

Biologie :

- *La numération formule sanguine* relève une thrombopénie très sévère à $4000/\text{mm}^3$ sans anémie (hémoglobine à 13,5 g/dl, hématocrite à 40,7 %, VMC à 96,5 fl), sans leucopénie (leucocytes à $6900/\text{mm}^3$ avec 62 % de polynucléaires neutrophiles).
- *Le frottis sanguin* ne met pas en évidence de schizocytes.
- *Le bilan d'hémostase* est normal sans stigmatisme de coagulation intravasculaire disséminée (avec un temps de Céphaline activée de 29 secondes, malade/témoin à 0,85, un temps de Quick de 13,3 secondes, un taux de prothrombine de 80 % et un fibrinogène à 4,6 g/l).
- *Le myélogramme* est riche, avec de nombreux mégacaryocytes, sans envahissement par des cellules anormales hématopoïétiques ou non hématopoïétiques.
- *Le bilan immunologique* est négatif : Absence d'anticoagulant circulant, d'auto-anticorps anti noyaux, anti cardiolipine.
Le test de coombs est négatif ainsi que la recherche d'agglutinines irrégulières.
- *Le bilan viral* est négatif pour l'hépatite B et C, l'infection à VIH et positivité ancienne pour le Cytomégalovirus, l'Epstein Barr virus et l'hépatite A.

- *Le bilan infectieux* est négatif pour la brucellose, la syphilis (TPHA-VDRL), on retrouve des anticorps de type IgG anti Parvovirus B19.
- *L'échographie abdominale* ne montre pas de splénomégalie
- *Le bilan hépatique* est normal avec des TGO à 35 UI/l, des TGP à 30 UI/l, des Phosphatases alcalines à 44 UI/l et des γ GT à 35 UI/l.
- CPK et LDH sont normales.
- *La glycémie* est à 7,1 mmol/l .
- La protidémie est de 83 g/l, profil normal.
- *La fonction rénale* est normale avec une créatinine sérique à 93 μ mol/l, une urée à 5,4 mmol/l, une natrémie à 140 mmol/l, kaliémie à 3,8 mmol/l, une calcémie à 2,26 mmol/l.
- *L'analyse d'urine à la bandelette* montre une légère hématurie sans protéinurie, glycosurie ou cétonurie - Ph à 7,5.

Un traitement par immunoglobulines intraveineuses (LFB) est débuté le 18 octobre 1995 devant ce tableau typique de *Purpura Thrombopénique Idiopathique*, en raison des signes hémorragiques graves et des antécédents diabétiques, contraindiquant un traitement corticoïde fort.

La posologie est de 60 g par jour pendant 3 jours successifs (soit 0,65 g/kg/j).

Un dope test de 2,5 g en une heure, avec surveillance pouls, tension artérielle tous les quarts d'heure est réalisé. Le reste de la perfusion est administré sur douze heures - soit une vitesse de perfusion maximale de 1,17 ml/kg/H (ou 58,5 mg/kg/H).

Un relais par corticothérapie était ensuite prévu à dose modérée (0,5 mg/kg/jour) en raison de l'hypertension artérielle du patient, le traitement habituel ayant été suspendu.

Dès J2 la diurèse diminue, on note une élévation des taux d'urée et de créatinine sérique, le patient devient oligoanurique à J4 avec une créatinine augmentée à 443 μ mol/l et une urée à 16 mmol/l.

Les principaux résultats biologiques sont résumés dans le tableau 10.

A la recherche d' une étiologie ont été effectués :

- *Echographie abdominopelvienne* : pas d'obstacle ni de globe vésical. Les reins sont de taille normale sans dilatation pyélocalicielle.
- *Cytobactériologie des urines* : stérile.
- *Recherche de syndrome infectieux* : pas de fièvre, pas de polynucléose...
- *Aucun épisode d'hypotension* n'a été relevé ni pendant ni même après les infusions de veinoglobulines. La tension artérielle du patient est restée stable à part deux poussées hypertensives à J1 et J2 ayant nécessité l'administration d'une gélule d'Adalate*.
- Aucun trouble psychique à type notamment de somnolence et aucun symptôme pulmonaire notamment à type de dyspnée n'ont été constatés.
- **Avant l'apparition de l'insuffisance rénale** les seules thérapeutiques du patient pendant son hospitalisation sont :
 -Adalate LP* ×1/j à partir de J1.
 -Veinoglobulines de J1 à J3 (18 - 19 - 20 octobre).

Deux séances d'hémodialyse sont réalisées par le service de Néphrologie respectivement à J10 et J11 en raison d'une aggravation des données biologiques (créatininémie à 870 $\mu\text{mol/l}$ et urémie à 48,5 mmol/l à J9).

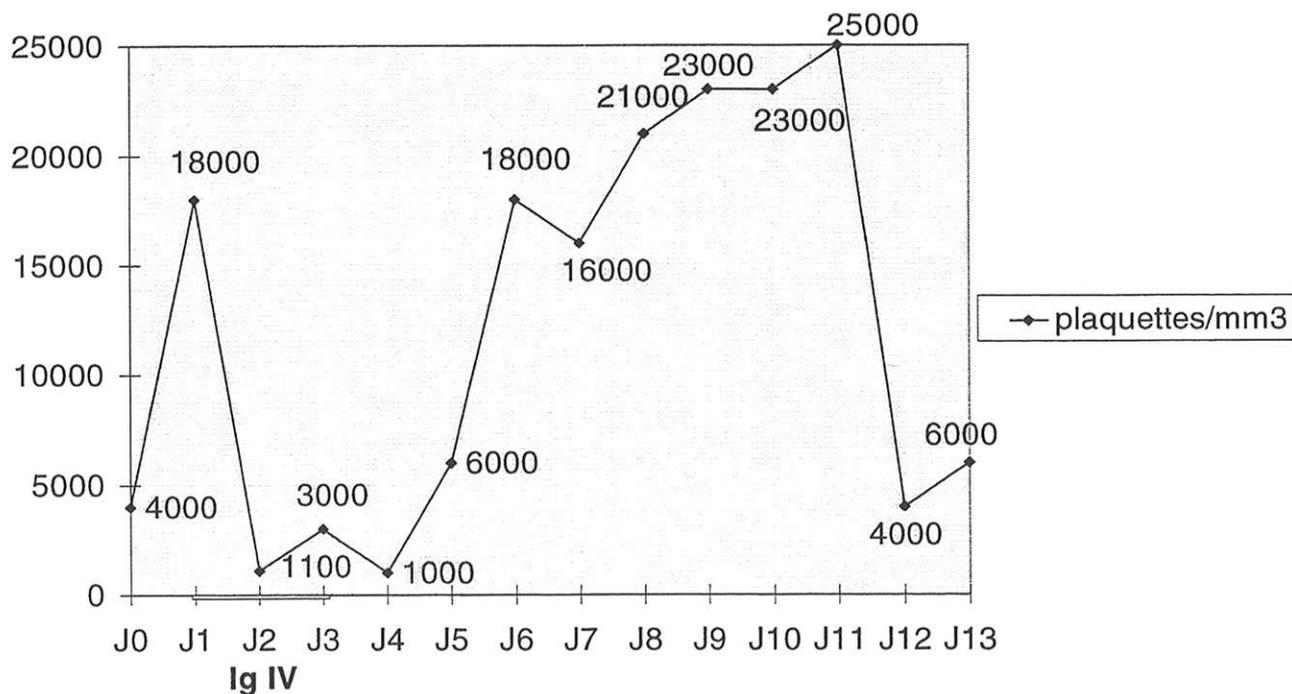
La fonction rénale après hémodialyse s'est nettement améliorée puisque à J10, l'urée sanguine avait diminué à 16,7 mmol/l et la créatinine à 195 $\mu\text{mol/l}$.

2 mois après le traitement par veinoglobuline la créatinine sérique était à 116 $\mu\text{mol/l}$.

Il n'a pas été réalisé de biopsie rénale en raison du risque hémorragique.

Jours	<u>Traitement par IgIV</u>					<u>Hémodialyse</u>									
		↓	↓	↓							↑	↑			
Octobre 1995	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14
Poids (Kg)	-	-	-	89	-	93,4	-	92,2	89,8	88,4	89	-	-	-	-
Diurèse (L)		1,6	0,9 + UP	0,5 + UP	< à 0,5	< à 0,5	1,1	2,6	2,3	1,6	2,3	3	2,2	2,4	2
TA(mmHg) maximale minimale	21/9 15/7	18/9 14/7	16/8 14/7	16/8 13/6	16/8 13/6	16/8 14/6	16/8 -	16/8 -	15/7 -	17/7 -	16/7 -	16/7 -	- -	- -	- -
Créatininémie (60-100 µmol/L)	93	103	108	-	443	753	851	921	970	870	779	195	231	185	150
Urée sanguine (3-8,5 mmol/L)	-	5,4	6	-	16	-	30,8	-	48	48,5	57,9	16	19	16	14
Natrémie (135-145 mmol/L)	143	140				124	125			134	136	147	144		144
Kaliémie (3,5-5,1mmol/L)	3,8	3,9				4,7	4,3			3	2,7	2,6	3,1		3,3
Protidémie (60-83 g/L)			83				78	79	80				67	73	
Acide urique (200-420µmol/L)						516	609								

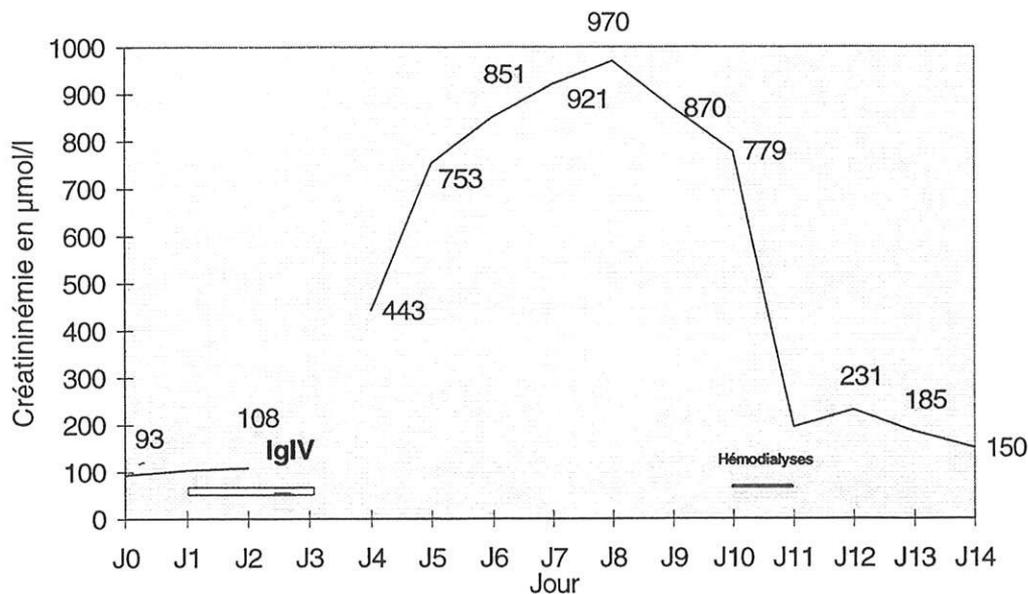
TABLEAU 10 : Valeurs biologiques sériques de notre observation personnelle.



Graphique 1 : Evolution de la thrombopénie.

Jour	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14
Octobre 1995	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Urée urinaire mmol/L		136												265 596 mmol/H	
Créatininurie $\mu\text{mol/L}$		6955												8416 18936 $\mu\text{mol/H}$	
Natriurie mmol/L		118												85 191 mmol/H	
Kaliurie mmol/L		40												72 162 mmol/H	

TABLEAU 11 : Valeurs biologiques urinaires de notre observation personnelle.



Graphique 2 : Evolution de la créatininémie

TRAITEMENTS :

Adalate* LP	←
Mopral* 1/J	←
Calcidia* 4/j	←
Cortancyl* 50 mg/j	←
Furosémide* 1g IV	↔
Lasilix* IV : -500 mg	←
-375 mg	↔
Uricozyme*	←
<u>Ig IV du LFB</u>	←

La thrombopénie après la cure de veinoglobulines s'est très légèrement améliorée avec le 28 octobre un taux à $25000/\text{mm}^3$ mais ceci fut de courte durée (le 30 octobre : $6000/\text{mm}^3$).

Plusieurs autres thérapeutiques ont été testées face à cette thrombopénie sévère, parfois symptomatique :

- du Cortancyl* à 50 mg/jour à partir de J4.
- des bolus de Solumédrol* de 1g par jour pendant 3 jours.
- du Velbé* 10 mg/jour en préparation intraveineuse à J1 et J2.
- de la Vincristine* 1,4 mg sur 4 heures à J8.

Devant ce patient au PTI réfractaire, le taux de plaquettes restant stable mais bas (entre 2000 et $6000/\text{mm}^3$), *une décision de Splénectomie est prise.*

Après une vaccination par Pneumo 23, le patient est adressé le 20 novembre 95 au service de Chirurgie B. Son traitement comporte : Mopral*, Chrono Adalate* et Cortancyl* (50 mg/jour).

La splénectomie et ses suites sont simples. L'anatomopathologie conclut à une rate très congestive sans infiltration tumorale.

Le tableau 12 ci dessous reprend l'évolution biologique du patient, la thrombopénie a été rapidement régressive, les plaquettes remontent jusqu'à $76\ 000/\text{mm}^3$ à J7, l'hyperleucocytose étant liée à la splénectomie et aux corticoïdes.

Le patient sort du service de chirurgie le 30 novembre 95. Son traitement comprend de la vitamine C à 2 g par jour et des corticoïdes à arrêter progressivement (arrêt en janvier 97). Malheureusement l'effet de la splénectomie est de courte durée puisque 6 semaines après les plaquettes redescendent à leur taux initial $< 10\ 000/\text{mm}^3$.

En Novembre 1997 il est toujours suivi de façon régulière dans le service avec un tableau de PTI chronique, des plaquettes supérieures à $100\ 000 /\text{mm}^3$ et des fonctions rénales normales.

Splénectomie



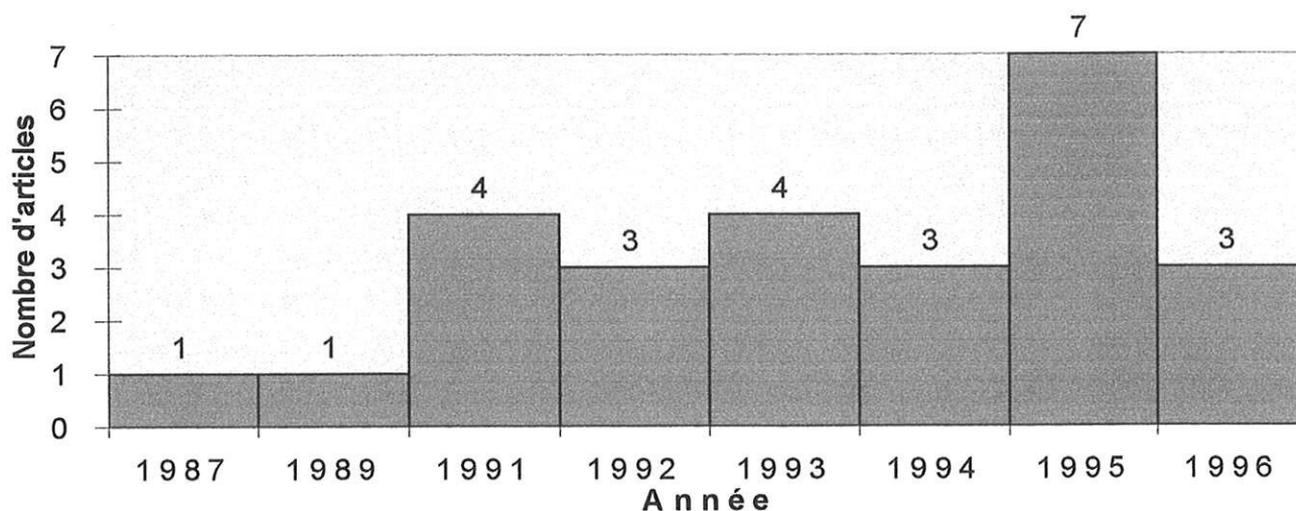
DATE	20/11	22/11	25/11	27/11	29/11	12/12	13/12
Plaquettes par mm ³	4000		52000	76000	25000	6000	17000
Hémoglobine en g/dl	9,3				8,8		
Globules blancs par mm ³	6700				22000		
PN					69 %		
Créatinine sérique en $\mu\text{mol/l}$		156					120

TABLEAU 12 : Evolution biologique de notre observation personnelle après splénectomie.

IV. REVUE DE LA LITTERATURE.

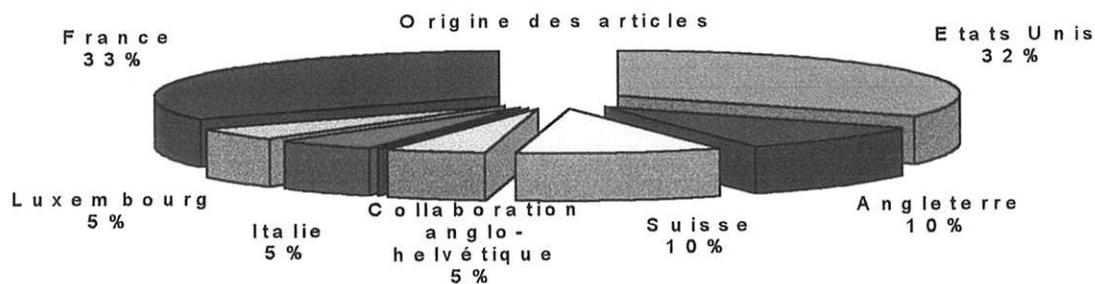
51 cas d'insuffisance rénale secondaire à des Ig IV ont déjà été rapportés dans la littérature depuis les premiers cas isolés de 87 et 89.

◆ Distribution des articles de la littérature par année :



Graphique 3 : Années de publications.

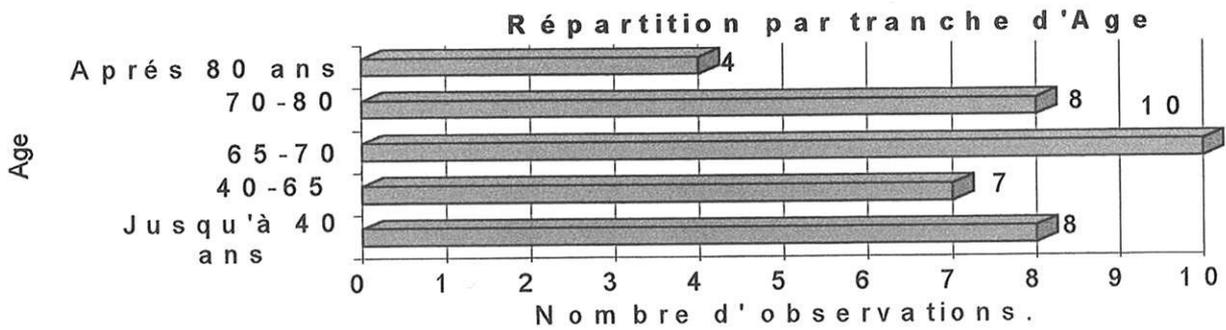
◆ Origines des articles



Graphique 4 : Pays d'origine.

◆ Age des observations

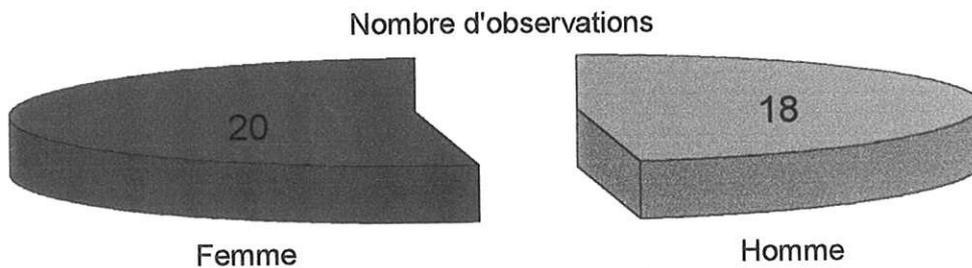
- La *moyenne d'age* = 57 ans.
- La répartition :



Graphique 5 : Age.

◆ **Sexe**

- Le *sexe ratio* H / F = 0,9 montre une prépondérance féminine.
- La répartition :

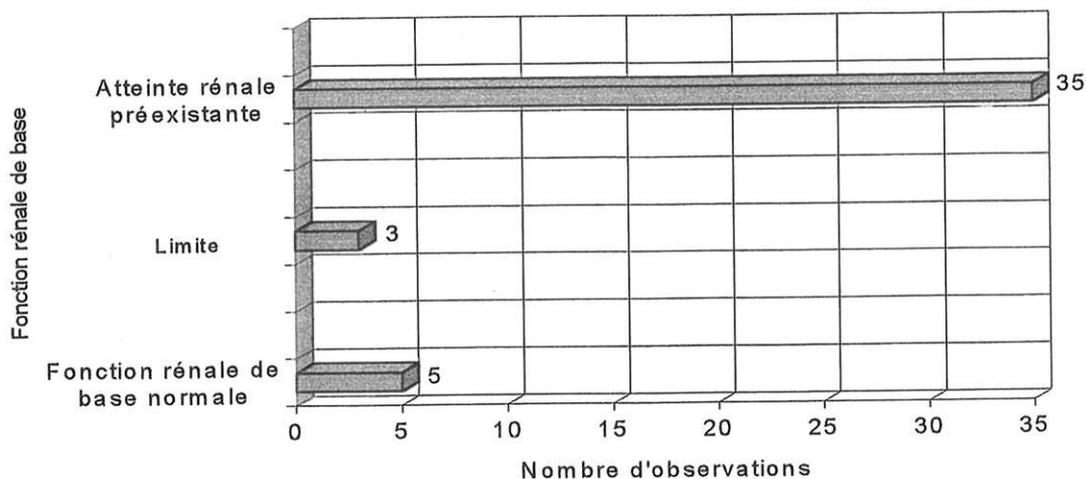


Graphique 6 : Sexe.

◆ **Fonction rénale de base**

Si on prend comme valeurs de référence :

- * une créatininémie inférieure à 106 $\mu\text{mol/l}$ (soit 1,2 ml/dl),
- * une azotémie inférieure à 8,3 mmol/l (soit 0,5g/L),
- * une clairance inférieure à 100 ml/mn,
- * et une absence d'atteinte histologique avant le traitement par Ig IV,



Graphique 7 : Fonction rénale de base

On notera sur les 35 cas /47 avec atteinte rénale préexistante selon les quatre critères, deux patients (1-16) et six syndromes néphrotiques (2 à 7) où la moyenne des créatininémies avant traitement était normale. Mais 5 observations /47 sont survenues avec des fonctions rénales normales.

♦ Traitements autres

• *Antérieurs aux veinoglobulines*

Les seuls potentiellement néphrotoxiques étaient la *Ciprofloxacine* *(15), *Ciclosporine* *(8) et le *Méthotrexate* *(27).

9 patients ont aussi reçu une corticothérapie.

• *Administrés de façon concomitante*

Les seuls potentiellement néphrotoxiques étaient :

- *Céfadine* *(22), *Ceftazidime* *(37), céphalosporines de première et troisième génération ; des néphrotoxicités et des altérations de la fonction rénale ayant été observées avec des antibiotiques du même groupe surtout en cas d'association à des aminosides ou des diurétiques puissants.

- *Vancomycine** (37) , antibiotique de la famille des glycopeptides provoquant des ototoxicités et des néphrotoxicités surtout en cas d'insuffisance rénale préalable.
- *Nafciline** (15) , thérapeutique non disponible en France.
- *Cimétidine** (37) avec laquelle il a parfois été observée une augmentation légère de la créatininémie.
- *Ibuprofène** (23) , anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des propioniques qui a engendré, mais de façon exceptionnelle, des effets rénaux à type d'oligurie et d'insuffisance rénale.
- *Ciclosporines** (44) mais le taux sérique chez le patient avait été dosé et s'était avéré normal.
- *Enalapril**, *Captopril** (21 - 41 - 24 - 42) .

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent produire une hypotension brutale et une insuffisance rénale parfois aiguë chez des patients hypertendus notamment en cas d'hypovolémie (traitement diurétique, régime désodé, dialyse, diarrhée, vomissements ...).

- *Hydrochlorothiazide** (41) , salidiurétique antihypertenseur qui à long terme et à forte dose peut renforcer les manifestations d'une insuffisance rénale.
- *Spironolactone** (44) contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou aiguë notamment les anuries et les dysfonctionnements rénaux à évolution rapide.

Par ailleurs la seule présence de diurétiques ou de corticoïdes ayant été évoquée comme favorisant l'apparition d'une insuffisance rénale sous veinoglobuline on signale dans le traitement habituel, du *Bumétanide** chez le patient 42 et du *Furosémide** chez les patients 14 (40mg), 43 (80mg) et 44 (80mg x 2) ainsi qu'une *corticothérapie* chez 8 patients .

• *adjuvants*

- paracétamol intraveineux et antihistaminiques* (10-11-12) ,
- plasma* (16) ,
- corticothérapie* (27-35-36-37-43-47) ,
- furosémide** (32)

◆ **Pathologies**

PATHOLOGIE	AYANT NECESSITE L'EMPLOI des Ig IV (nombre d'observations)	ASSOCIEE (nombre d'observations)
Purpura thrombopénique	16	-
Thrombopénie d'origine imprécise	2	-
Diabète	-	15
Glomérulonéphrite	9	2
Glomérulopathie cryoglobulinémique	-	1
HTA	-	7
Anémie	4	1
Insuffisance rénale chronique	-	3
Syndrome de Guillain Barré	3	-
Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique	3	-
Polyradiculonévrite idiopathique chronique	1	-
Leucémie lymphoïde chronique	2	1
Hémophilie	2	-
Lymphome	2	-
Transplant		2
Polymyosite	2	-
Infection à VIH	-	2
Insuffisance cardiaque congestive	-	2
Péricardite chronique non obstructive avec hypertension artérielle pulmonaire sévère	-	1
Antécédent d'infarctus myocardique	-	1
Maladie des tissus connectifs indifférenciés	1	-
Lupus systémique érythémateux avec néphrite et lupus cérébral	1	-
Allergie à la pénicilline	-	1

TABLEAU 13 : indication

A PROPOS DE L' APPARITION DE L' INSUFFISANCE RENALE

♦ Type de veinoglobuline,

L'insuffisance rénale est apparue dans une grande majorité des cas après Sandoglobuline (31 cas/47) mais aussi après d'autres types de veinoglobulines, apparentée au LFB (n=7), SNBTS (n=3), à pepsine pH4 (n=1), Gammonative (n=1), Gamimune (n=1).

Les Ig IV *apparentées au LFB* : Biotransfusion pour 5 observations,

Intertransfusion pour 1,

Immunoglobuline du CTS pour 1.

♦ L'insuffisance rénale est survenue dès la première cure (40 cas /47), parfois à la 2^{ème} cure (5 cas /47)

ou dans 2 cas à la 3^{ème} cure.

♦ Insuffisances rénales survenues après une première cure sans problème...

OBS	NUMERO D'EXPOSITION	VEINOglobuline	POSologie g/kg/j	DUREE jours	TEMPS (en heure) D'ADMINISTRATION	INTERVALE entre les cures	AFR
13	1 ^{ère}	Gamimune	1	3	6-12	consécutives	non
	2 ^{ème}	Sandoglobuline	1	2	6		oui
17	1 ^{ère}	Sandoglobuline	27g	3	6-12	3 mois	non
	2 ^{ème}	"	25g	4	?		oui
27	1 ^{ère}	Biotransfusion	1	2	?	1 mois	non
	2 ^{ème}	"	"	"	"		oui
31	1 ^{ère}	Non précisée	1(75g)	2	?	10 jours	non
	2 ^{ème}	"	"	"	"		oui
35	1 ^{ère}	Endobuline	-	-	?	consécutives	non
	2 ^{ème}	Biotransfusion	1	3	"		non
	3 ^{ème}	"	2	1	"		oui
42	1 ^{ère}	Non précisée	-	-	-	antérieure...	non
	2 ^{ème}	Gamimune 5 %	0,67	1	4	consécutives	non
	3 ^{ème}	Sandoglobuline 6 %	0,67	4	4		oui
44	1 ^{ère}	Non précisée	-	-	-	consécutives	non
	2 ^{ème}	Gamimune	0,4	7	?		non
	3 ^{ème}	Sandoglobuline	0,4	5	4 minimum		oui

TABLEAU 14

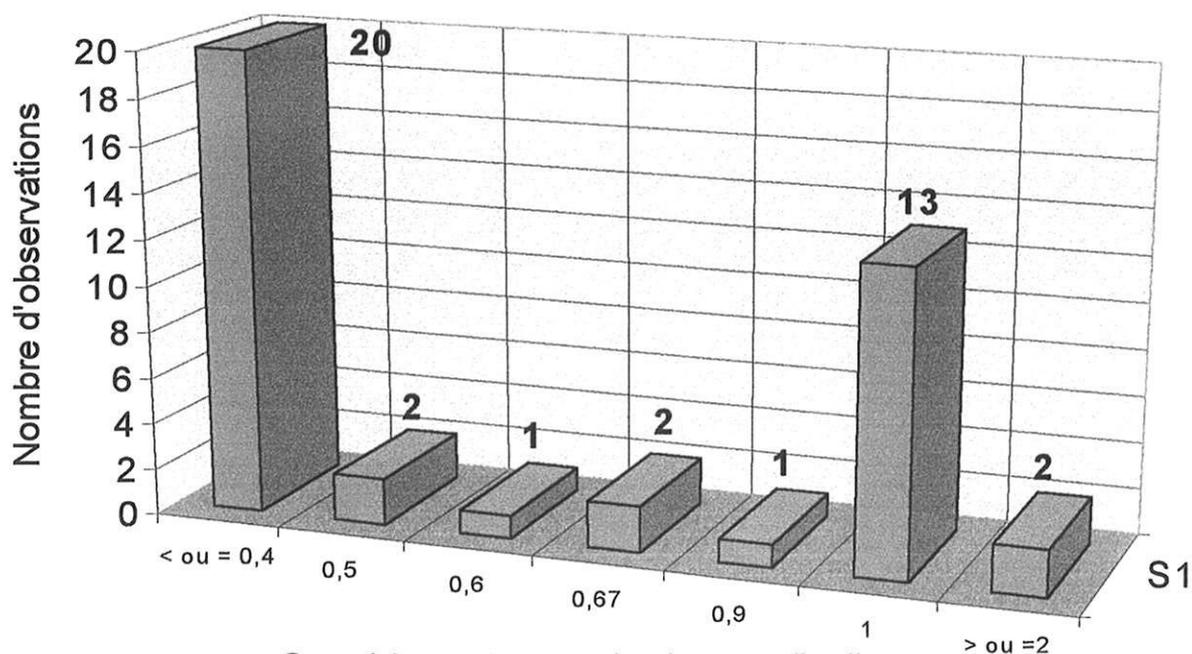
TABLEAU 14

♦ Cas de deuxième tentative après insuffisance rénale...

OBS.	NUMÉRO D'EXPOSITIO N	VEINOglobuline	POSOLoGI E g/kg/j	DURÉE jours	TEMPS (en heure) D'INFUSION	INTERVALE entre les cures	AFR
2-3	1 ^{ère} 2 ^{ème}	Sandoglobuline "	0,4 "	5 "	10 "	1 - 2 mois	légère "
5-6-7	1 ^{ère} 2 ^{ème}	Sandoglobuline "	0,4 "	5 "	10 "	1 - 2 mois	+signi- ficative
30	1 ^{ère} 2 ^{ème}	Sandoglobuline "	1 0,5	3 6	150 ml/H 50 ml/H	3 semaines	oui non
37	1 ^{ère} 2 ^{ème}	Gamimune "	1 (80g) 0,5	5 5	? ?	3 semaines	oui non
43	1 ^{ère} 2 ^{ème} 3 ^{ème}	Non précisée Sandoglobuline 6 % Gamimune	- 0,67 ?	- 2 ?	- ? ?	ultérieure...	non oui non

TABLEAU 15

Nous traiterons à part les cas rapportés par Item (23). Il s'agit de 10 patients dont la fonction rénale s'est altérée suite à plus de 6 cures d'Ig IV. Une étude rétrospective de 24 dossiers de patients ayant reçu entre 91 - 93 plus de 6 cures d'Ig IV (0,4 g/kg/j x5 toutes les 4 semaines) pour une pathologie neurologique a en effet été réalisée par le Centre Hospitalier de la Pitié Salpêtrière.

♦ Posologie

Graphique 8: posologie en g/kg/j

Dans 6 cas ni le poids du patient, ni l'équivalence en g/kg/jour n'est donné.

Si on s'orientait de façon un peu arbitraire sur un poids moyen de 70 kilos, la posologie de 0,4 g/kg/j équivaldrait à environ 28 g/jour, de 0,5 g/kg/j à 35 g/jour.

A partir de là on peut penser que 5 g/j (patient 16) ; 15 g/j (patient 1) ; 20 g/j (patient 16 et 18) ; 25 g/j (17) rentrent dans le cadre d'une posologie inférieure à 0,4 g/kg/j ; 34 g/j (patient 19) plutôt dans le cadre d'une posologie de 0,5 g/kg/j...

◆ **taux de perfusion.**

- Il est précisé 23 fois, mais rarement avec toutes les données nécessaires.

En effet indépendamment de la *dose totale quotidienne*, la concentration choisie fait aussi souvent défaut. Or si pour les immunoglobulines du LFB, du SNBTS seule existe celle de 5%, Gamimune en a deux (5 et 10%) et Sandoglobuline jusqu'en 1997 en avait quatre (3-6-9-12%).

Il n'est pas précisé non plus si une dose test initiale a été effectuée.

- Données rapportées dans la littérature.

◆ Date de début d'augmentation de la créatinine sérique en fonction de la posologie et de la durée de traitement

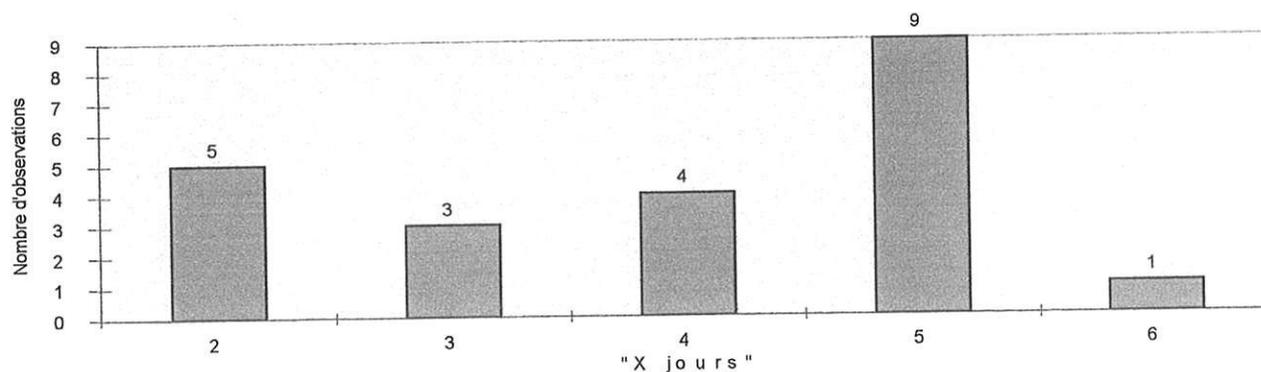
POSOLOGIE en g / kg / j	DATE DE DÉBUT D'AUGMENTATION DE LA CRÉATININE SÉRIQUE									
	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J12	>à 2 mois
≤ 0,4	-	1 obs	-	-	1 obs	1 obs	1 obs	-	-	1 obs
0,4	-	1 obs	1 obs	2 obs	8 obs	5 obs	2 obs	-	-	-
0,5	-	-	-	-	1 obs	-	-	1 obs	-	-
34g	-	-	-	-	-	-	-	-	1 obs	-
0,6	-	1 obs	1 obs	-	-	-	-	-	-	-
0,67	-	-	-	1 obs	-	-	-	-	-	-
0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	2 obs	4 obs	5 obs	2 obs	2 obs	-	-	-	-	-
2	-	1 obs	-	-	-	-	-	-	-	-
2,5	1 obs	-	-	-	-	-	-	-	-	-
?				1 obs	-	-	-	-	-	-
Nombre total d' obs.	3	8	7	6	12	6	3	1	1	1

TABLEAU 18

◆ Date de début d'augmentation de la créatinine sérique par rapport au traitement

- Pendant le traitement : 58% des observations.

- *Le dernier jour d'un traitement de « x jours ».*



Graphique 9 : Augmentation de la créatininémie le dernier jour d'un traitement de «x jours».

- *En cours de traitement.*

Dans cinq cas les Ig IV ont été poursuivies malgré l'apparition d'une insuffisance rénale.

- un jour supplémentaire (32-33-34)
- deux jours supplémentaires chez 44
- trois jours supplémentaires chez 26.

32-33-44 ont présenté un trouble de la diurèse et ont nécessité un geste lourd.

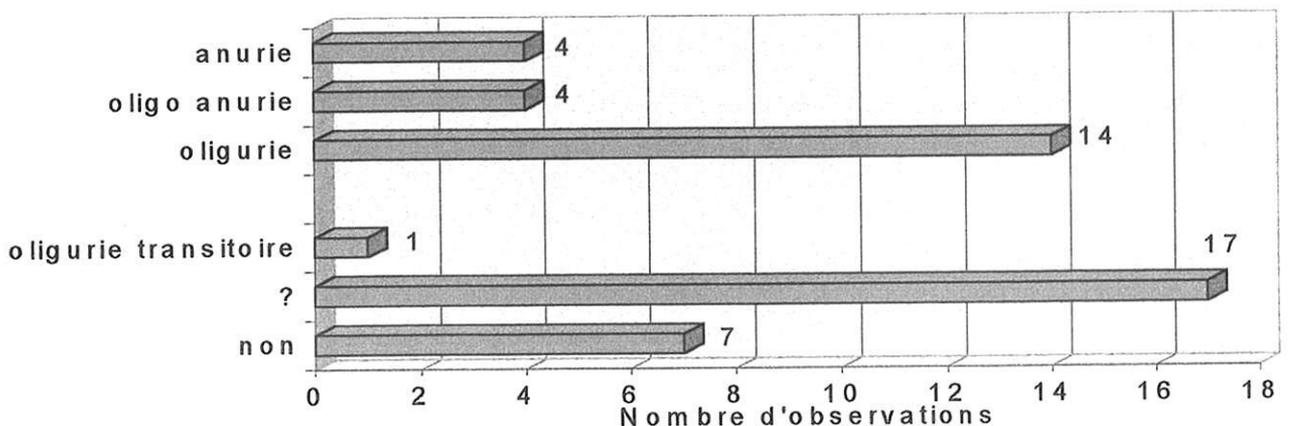
Les patients 34 et 26 ont spontanément récupéré leur fonction rénale en respectivement 7 et 3 jours, des mesures particulières d'hydratation ayant été prises chez le patient 34.

- Après la fin du traitement : 42% des observations.

La perturbation rénale apparaît soit pendant le traitement soit un (n=12) à deux jours (n=4) après son arrêt ; en dehors du cas extrême de perturbation 4 mois après et de trois cas (24-25-19).

Sans doute par pure coïncidence les trois cas de début de perturbation de la fonction rénale plus de 2 jours après l'arrêt du traitement (3 et 7 j) correspondent à une posologie de 0,5 g/kg/j.

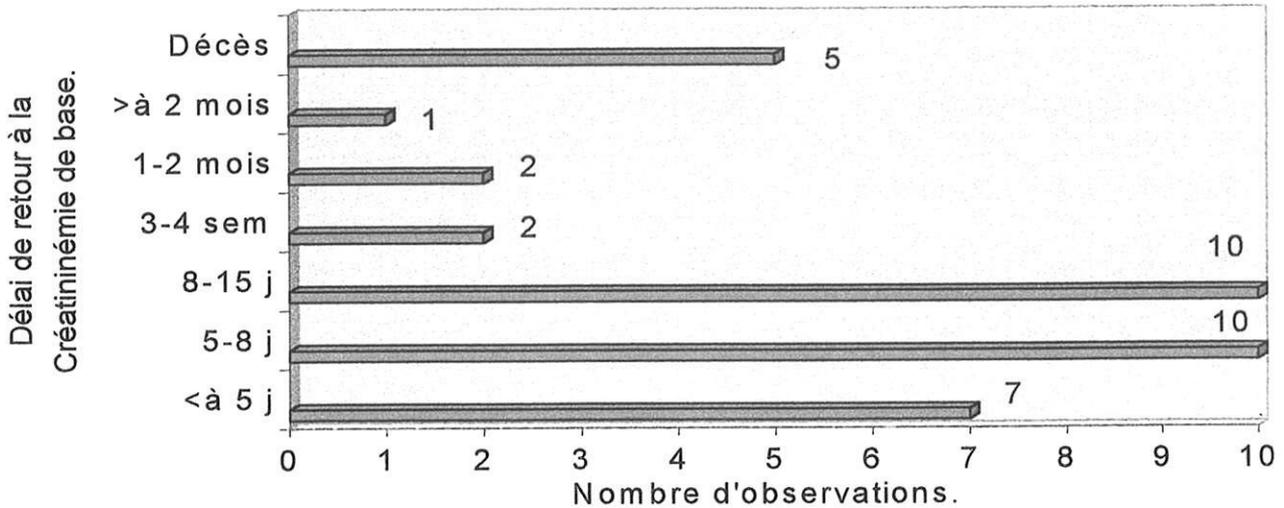
◆ Trouble de la diurèse



Graphique 10 : Trouble de la diurèse.

L'évolution de la diurèse n'est notée que dans 49% des observations.

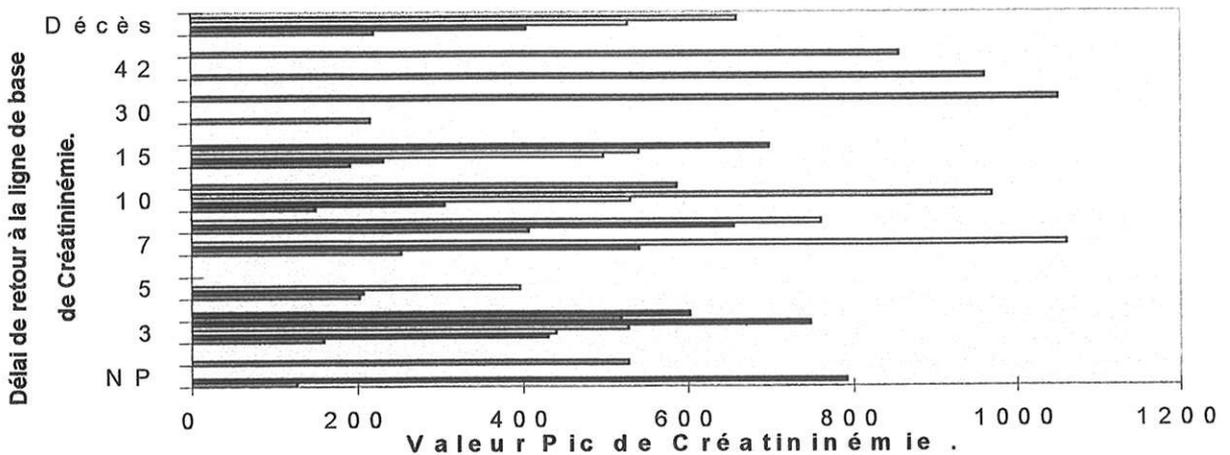
◆ Délai de retour à la ligne de base de créatininémie



Graphique 11 : Evolution de l'insuffisance rénale.

L'évolution a été rapidement favorable pour 27 cas /47.

• rapporté au *taux de créatinine sérique* :



Graphique 12 : Evolution de l'insuffisance rénale rapportée à la créatininémie.

Il est intéressant de savoir si un taux de créatininémie très élevé est péjoratif ou non quant à la récupération d'une fonction rénale normale pour le patient. Il apparaît que l'évolution est indépendante de l'intensité de l'insuffisance rénale.

- **rapporté à la date d'apparition de l'insuffisance rénale :**

Une apparition rapide ou au contraire tardive n'est pas significative de sévérité de l'insuffisance rénale (par exemple pour les patient 8-10-11-12-13-21-29-45 les délais de régression de l'IR, pour une même apparition à J4, s'échelonnent de 3 à 30 jours avec décès pour 2).

- **rapporté à l'âge :**

L'évolution de l'insuffisance rénale est variable et ne semble pas dépendre de l'âge.

L'analyse des Décès rapportés dans 5 observations est la suivante :

- *Pour le patient 1* (39 ans) après une plasmaphérèse, le décès est survenu à J42 au cours d'une complication infectieuse.
- *Pour le patient 29* (83 ans) décès lors de l'hémodialyse.
- *Pour le patient 33* (66 ans) après une hémodialyse, à J28 suite à un accident vasculaire cérébral.
- *Pour le patient 45* (40 ans) après une hémofiltration veino-veineuse continue, décès à J8 par choc septique.
- *Celui du patient 47* (73 ans) est survenu à J11 par bradycardie après de nombreuses thérapies et hémodialyses.

- *Chez les observations avec décès.*

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE	NOMBRE D'OBSERVATIONS	« VALEURS PIC » de CREATININEMIE en $\mu\text{mol/l}$.
Hémofiltration veino-veineuse	1	221
Hémodialyses multiples...	1	660
Hémodialyse	2	? - 404
plasmaphérèse	1	528

TABLEAU 19 : Analyse des 5 décès

Aucun des patients n'est décédé de la pathologie initiale justifiant la prescription d'Ig IV.

L'évolution des 42 autres cas a été favorable.

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE	NOMBRE D'OBS	« VALEURS PIC » de CREATININEMIE en $\mu\text{mol/l}$	DELAI DE RETOUR à la créatininémie de base en jours
Arrêt des Ig IV seul.	27	436 (moyenne)	8,5 (moyenne)
+ Hémodialyse et transplantation	1	365	?
+ Hémodialyse et «anastomose end to end»	1	490	24
+ 3 Hémodialyses	2	958 (moyenne)	7 - 60
+ 2 Hémodialyses	4	530 - 1050 - ?	18 (moyenne)
+ 1 Hémodialyse	4	430 - 780 (moy) - 960	3 - ? - 42
+ Dialyse péritonéale	1	?	?
+ 1 plasmaphérèse	1	407	8
+ 1 plasmaphérèse et 1 Hémodialyse	1	602	4

TABLEAU 20 : Traitements de l'insuffisance rénale réalisés

Dans quatre cas (36-44-35-43) le délai de retour à la ligne de base de créatininémie a été très rapide en une semaine ou moins après les dialyses ou plasmaphérèses.

En dehors du patient 1, les seuls patients où une plasmaphérèse a été pratiquée sont 35 et 43.

♦ **D'autres paramètres que la créatininémie** tels *l'urée*, la *clairance de la créatinine*, ainsi que d'autres données biologiques permettent quelquefois de mieux apprécier l'importance et le type de l'insuffisance rénale.

♦ **Recherche d'un obstacle ou d'une obstruction responsable de l'insuffisance rénale**

Elle a été effectuée dans 25% des observations.

Un doppler ultrason a été réalisé chez 1 (42), un angiogramme rénal chez 1 (31),

une angioscintigraphie rénale et une urétéropyélographie rétrograde chez 1 (27),

une échographie rénale chez 9 (13-15-17-36-37-39-42-44 -47).

Toutes ces recherches sont restées négatives sauf pour le patient 31 où a été découverte une *sténose artérielle rénale bilatérale*.

♦ **Biopsie rénale :**

réalisée après l'apparition de l'IR chez seulement 8 patients (1- 13- 28- 30- 31- 41- 44- 45)

Sa réalisation a souvent été rendue impossible par le risque hémorragique que fait courir un taux bas de plaquettes dans les PTI.

Chez le patient 46 une biopsie révélant une glomérulonéphrite mésangiale à IgG, IgM avec dépôt de complément et sclérose interstitielle, avait été réalisée avant le traitement Ig IV.

Du point de vue histopathologique :

Obs	AUTEUR	ATTEINTE GLOMERULAIRE	ATTEINTE TUBULAIRE	ATTEINTE DE L' INTERSTITIUM	IF
13	Rault	Prolifération mésangiale diffuse	<i>Vacuolisation géante proximale</i>	Fibrose	IgG, IgM et C ₃
30-31	Tan	-	<i>Hernies marquées + vacuolisation de l'épithélium cytoplastique tubulaire proximal</i>	-	-
41	Ahsan	-	<i>Vacuolisation marquée des cellules de l'épithélium + rétrécissement de la lumina</i>	-	-
44-45	Cantu	-	<i>Hernies sévères et vacuolisation des tubules proximaux préservation de bordure en brosse</i>	-	pas de dépôt d'Ig
28	Ellie	-	<i>Atrophie tubulaire</i>	Infiltration diffuse	-
1	Barton	<i>Nécrose due à un dépôt de cryoglobulines</i>	-	-	-

TABLEAU 21 : Résultats histopathologiques

- **Certains auteurs évoquent les résultats de ces quelques biopsies rénales,**

Ils s'accordent le plus souvent sur la présence de vacuolisation des cellules tubulaires proximales à un degré marqué mais les **étiologies** sont discutées.

* Pour *Cantu (12)* cet aspect accompagné de préservation de la bordure en brosse n'a déjà été décrit précédemment que dans les cas :

- d'hypokaliémie sévère,
- de néphropathie induite par les produits de contraste,
- de toxicité des ciclosporines,
- de carbohydrates parentéral (glucose, mannitol, dextran, saccharose).

Pour les Ig IV, la vacuolisation pourrait être expliquée comme avec les carbohydrates parentéraux chez le rat, c'est à dire par l'entrée d'hydrates de carbone par pinocytose. Leur incorporation dans les lysosomes serait à l'origine des vacuoles après la rupture et la fusion de ces derniers.

Par contre le seul cas étudié par microscopie électronique avait un contenu vacuolaire non positif à l'Acide Schiff Périodique.

* *Winward (69)* évoque la même hypothèse de pinocytose du saccharose à la base de la formation des renflements et vacuoles cellulaires avec rétrécissement de la lumina.

* *pour Duhem (22)* aussi les points pathologiques des biopsies suggèrent un dommage du tubule proximal induit par les produits de haute concentration, similaire à celui induit par le dextran et le mannitol ; soit dû aux veinoglobulines elles mêmes, soit dû à un de leur composant tel le saccharose.

La meilleure preuve de la relation de cause à effet entre la perfusion de veinoglobuline et l'apparition de l'insuffisance rénale serait leur liaison dans le temps, ainsi que le soulignent Duhem, Veber (65), Winward (69).

- ♦ **Hypothèses physiopathologiques évoquées** quant à la nature des insuffisance rénales aiguës sont diverses, privilégiant selon les cas un mécanisme tubulointerstitiel, glomérulaire ou fonctionnel :
- Néphropathie tubulointerstitielle** pour Ellie et Cabre (28).
 - Tubulopathie aiguë superposée à une maladie chronique glomérulaire** pour Rault et Philips.
 - Trouble fonctionnel de la sécrétion tubulaire** car sans augmentation concomitante de l'urée avec plus au moins une *chute de la filtration Glomérulaire* pour Schifferli, et pour Rostober une *augmentation de la fuite urinaire de l'enzyme de la bordure en brosse (AAP)* ; les patients avec insuffisance rénale, lésions tubulointerstitielles y étant plus sujet.
 - **Modification de la pression oncotique** pour Poullin (35) et il confirme leur hypothèse dans le cas d'augmentation isolée de la créatinine.
 - Veber précise qu'il s'agissait chez son patient (46) d'une insuffisance rénale aiguë organique.

Les autres mécanismes physiopathologiques évoqués comme probables ou non par les divers auteurs sont une néphrite aiguë interstitielle (47 - 53 - 64 - 69), des troubles vasomoteurs avec ischémie rénale (1 - 12 - 46 - 47 - 53 - 64 - 69), une augmentation de la pression oncotique avec hyperviscosité réalisant une néphrose osmotique (1 - 12 - 47 - 48 - 53 - 62 - 64 - 69). Enfin, le rôle de lymphokines activées a été soulevé (46 - 47 - 53), de façon moins probable certains ont discuté un syndrome hémolytique urémique, une CIVD (69).

* **La néphrite aiguë interstitielle d'origine médicamenteuse**

ne peut se discuter que dans le cas 47 avec la prise concomitante de Colchicine*et de Nifédipine*(69), et dans le cas 15 de Rault (64).

* *L'atteinte ischémique rénale*

Rault (53) et Philips (47) évoquent cette hypothèse d'une hypoperfusion rénale suggérée par l'installation brutale de l'oligurie. La diminution du flux rénal génère une nécrose tubulaire aiguë comme l'évoque la biopsie du patient 13 et le tracé clinique de 15 .

Pasatiempo (46) évoque aussi à l'encontre de Tan, un mécanisme d'ischémie vasculaire transitoire causée par le dépôt d'immuns-complexes et l'activation des lymphokines vasculaires qui provoque un vasospasme, une diminution du flux sanguin, donc une diminution de la pression capillaire et du taux de filtration glomérulaire.

Mais Cantu (12) pense qu'une vacuolisation sévère n'est pas typique d'une atteinte ischémique mais est possible. Avec un flux sanguin réduit les cellules tubulaires distales montrent généralement nécrose et escarre.

* *La déplétion volumique*

A partir de cette hypothèse physiopathologique d'ischémie rénale, Ahsan (2) conseille d'éviter les diurétiques qui risquent de prédisposer à une toxicité rénale en diminuant le volume sanguin artériel effectif et en prolongeant ainsi l'exposition des tubules rénaux au saccharose infusé.

Winward (69) évoque aussi le mécanisme de viscosité sanguine augmentée du fait du saccharose qui peut affecter le flux sanguin capillaire et conduire à une hypoperfusion rénale chez des patients âgés ou deshydratés ayant déjà une fonction circulatoire compromise.

* *L'effet médié par les lymphokines*

Ce phénomène d'ischémie vasculaire transitoire pourrait être accentué par l'activation des lymphokines suite au dépôt d'immuns complexes (Pasatiempo 46).

* *Le dépôt d'immunoglobulines*

L'hypothèse évoquée par Donatini (21) d'une formation d'immuns complexes est compatible avec l'augmentation retardée et transitoire de la créatininémie.

Un dépôt de complexes immuns circulants est favorisé par une posologie élevée, par la taille des veinoglobulines, celles-ci étant plus pathogènes non fragmentées, ainsi que par une néphropathie sous-jacente pour Imbert (31).

Mais pour Duhem (22) seul le cas 1 avec preuve de déposition de complexe antigène-anticorps est un cas particulier de néphropathie aiguë avec cryoglobulinémie.

Tan (64) révoque cette hypothèse car dans aucun des cas il n'a été noté de dommage tubulaire rénal médié par des complexes antigène - anticorps et Cantu (12) insiste sur le fait que les biopsies de ses patients (44-45) et des autres ne montraient pas de dépôt d'immunoglobuline glomérulaire, d'Ig d'aucune forme, d'inflammation glomérulaire ou d'obstruction tubulaire par des dépôts.

* L'Hyperviscosité, l'augmentation de la pression oncotique, la néphrose osmotique

Pour Stewart (62), une augmentation de la viscosité sanguine et plasmatique notamment due en saccharose peut affecter le flux sanguin capillaire.

L'hypothèse d'une IRA fonctionnelle due à une perturbation de l'hémodynamique glomérulaire est compatible avec l'observation de Poullin (48). Les modifications hémodynamiques intrarénales sont dues à une hyperviscosité sanguine de constitution rapide, mais dans le cadre de l'emploi de fortes doses.

Une augmentation de la viscosité plasmatique due au saccharose ainsi que l'ont montré plusieurs études in vitro, peut affecter pour Winward (69) le flux sanguin capillaire quand la fonction circulatoire est déjà compromise. Le cas d'un patient ayant développé une insuffisance rénale sous Gamimune serait à rattacher aux autres agents.

Poullin (48) pense que l'augmentation de la pression oncotique joue un rôle majeur et il conseille une surveillance de la protidémie voire de la pression colloïde parallèlement à la fonction rénale, en cas de posologie élevée.

En raison des posologies de veinoglobulines employées jugées trop peu importantes dans les cas de Rault (53) et Phillips (47), la thèse de l'augmentation de la pression oncotique du plasma comme avec le Mannitol et le Dextran paraît peu probable

Au vu des biopsies des patients 30 et 31, Tan (64) pense à une néphrose osmotique due à la surcharge en solute comme avec le Mannitol.

Au vu de la biopsie du patient 41 Ahsan (2) pense aussi à une néphrose osmotique induite par le saccharose de Sandoglobuline. Il s'appuie pour cela sur les thèses de Cutler (18) et une preuve supplémentaire en est pour lui, le patient de Rault qui a développé une insuffisance rénale avec changement à la biopsie évoquant un néphrose osmotique quand une première cure à base de Gamimune contenant du maltose n'avait pas provoqué de perturbation rénale.

Il n'existe pas de preuve pour Cantu (12) que l'osmolalité des Ig IV comme avec les carbohydrates et les produits de contraste, entraîne une atteinte osmotique aux cellules tubulaires proximales. D'après lui si c'était le cas l'osmolalité augmentant de 5 à 10 fois lors du passage du filtrat glomérulaire à travers le tubule proximal les lésions seraient dans le tubule proximal distal ou au delà. C'est donc pour lui une preuve indirecte contre la théorie du dommage direct des cellules tubulaires proximales par l'hypertonie, tout comme l'effet salutaire du Mannitol sur les néphropathies de contraste.

* D'autres thèses ont été évoquées

AUTEUR(S)	HYPOTHESES	COMMENTAIRES
Winward	-sd hémolytique urémique - CIVD - lyse tumorale due aux corticoïdes	- - bien que cela ne soit pas le cas du patient 47. - qui provoquerait une précipitation d'acide urique dans les tubules rénaux (ceci pour un taux d'acide urique de 15 à 20 g/dl). Ceci s'oppose à Item quant au rôle protecteur de la corticothérapie pour la fonction rénale.
Cantu	hypokaliémies sévères néphropathies induites par le contraste ciclosporines carbohydrates parentéraux	- - - - glucose, Mannitol, Dextran, saccharose

◆ Autres facteurs évoqués quant à l'apparition de l'IR :

La concentration en IgA des Ig IV, la susceptibilité des patients, les traitements pouvant favoriser ou éviter cette apparition, la posologie des Ig IV et la vitesse de perfusion.

■ La concentration en IgA des Veinoglobulines

Certaines Ig IV ne seraient pas idéales car elles contiendraient des IgA et d'autres protéines immunogènes pouvant induire une activation du complément.

Pasatiempo (46) ne retient pas cette hypothèse car les patients qu'il rapporte ont développé une insuffisance rénale sous Gamimune sans IgA comme sous Sandoglobuline.

■ Rôle de la susceptibilité des patients à développer une insuffisance rénale

Certaines pathologies témoignent d'un terrain prédisposé soit à un mécanisme ischémique (sténose de l'artère rénale dans l'observation 31 de Tan), soit à une insuffisance rénale latente infra clinique (diabète, néphrite lupique), soit à une dysimmunité (polyneuropathie démyélinisante inflammatoire, déficit en IgA, hypogammaglobulinémie et maladies auto-immunes, leucémie lymphoïde chronique, myélome, lymphome non Hodgkinien, néoplasie cryoglobulinémie.

En particulier Duhem (22), pense qu'il y a un risque accru d'IRA si néoplasie à cellule B avec AFR positive. Dans le cas 1, le mécanisme est différent avec une néphropathie aiguë sévère assortie de cryoglobulinémie et des dépôts de complexe Ag - AC à la biopsie après une seule infusion.

Winward (69) admet aussi ce mécanisme d'atteinte avec dépôts immuns dans les cas déjà vus, mais pas pour son cas 47 où le taux de C₃, C₄ et le facteur rhumatoïde normal sans évidence de paraprotéine rend l'hypothèse du dépôt immun peu probable.

Par ailleurs il faut faire attention, certains patients ne peuvent pas supporter :

- *un volume de fluide important* : nouveaux-nés,
patients avec insuffisance cardiaque congestive,
maladie pulmonaire obstructive chronique.

Chez ces patients UHC expert Panel (52) conseille une préparation concentrée.

- *une charge acide* : nouveaux-nés, patients avec une dysfonction rénale.

■ **Traitements pouvant favoriser ou éviter l'apparition de cette insuffisance rénale**

TRAITEMENT	EFFET POSITIF ou NON	AUTEUR	COMMENTAIRE
Bonne Hydratation	OUI	Duhem Stewart Winward	évocation de tests sur la pathologie rénale de lapins
Diurétiques	NON	Ahsan	diminuent le volume sanguin artériel effectif et prolongent l'exposition aux toxiques tel le saccharose.
Corticothérapie	OUI	Duhem Item	prémédication avec de la cortisone (100 mg IV) ou des antihistaminiques en cas de réactions répétées, la corticothérapie pourrait même être protectrice.
	NON	Winward	lyse tumorale due aux corticoïdes provoquant la précipitation d'Acide urique dans les tubules rénaux.

TABLEAU 23 : Traitements pouvant favoriser ou éviter l'apparition de l'insuffisance rénale

■ **Rôle de la posologie des veinoglobulines**

Pour plusieurs auteurs une posologie élevée en Ig IV favoriserait la survenue de l'IR (1g/kg/j).

AUTEUR	COMMENTAIRES SUR LA POSOLOGIE ELEVEE
Schifferli	avertit contre les hautes doses d'Ig IV <i>en cas d'IR préexistante</i> .
Imbert	elle favorise le <i>dépôt de complexes immuns circulants</i>
Poullin	elle favorise <i>l'augmentation de la pression oncotique</i> .
Veber	<i>en cas d'IR préexistante et surtout de glomérulonéphrite</i> , la posologie devrait être assez basse pour éviter le passage de molécules de haut poids moléculaire à travers le tubule proximal.
Winward	éviter les préparations contenant du <i>saccharose</i> lors de posologies quotidiennes élevées.
Item	l'important est la <i>dose totale d'Ig IV rapportée au poids moyen</i> .
Pasatiempo	est contre l'hypothèse du rôle d'une posologie élevée, l'IR de son patient (38) étant survenue pour une dose de <i>0,4 g/kg/jour</i> .

TABLEAU 24 : Rôle de la posologie des veinoglobulines

■ **Rôle de la vitesse de perfusion.**

AUTEUR	COMMENTAIRES SUR LA VITESSE DE PERFUSION
Imbert	élevée, elle favorise le dépôt de complexes immuns circulants.
Tan	conseille <i>d'ajuster le taux d'infusion</i> pour éviter le passage de produits de haute concentration à travers les tubules proximaux. Il prend en exemple le patient 30 où la diminution du taux d'infusion a été bénéfique.
Duhem	conseille de <i>débuter avec un taux d'infusion bas</i> à augmenter chaque 15 à 30 minutes en fonction de la tolérance du patient. Surtout en cas de risques de complications comme le sont les patients avec insuffisance multiorganique ou ayant eu des réactions sévères antérieures.
Ahsan	conseille de <i>diminuer le taux d'infusion</i> .
Winward	le conseille <i>aussi en cas de préparation contenant du saccharose</i> .

TABLEAU 25 : Rôle de la vitesse de perfusion

◆ Les différents facteurs évoqués comme influençant l'apparition d'une insuffisance rénale

sous veinoglobuline sont certainement multiples :

- l'existence d'une insuffisance rénale préexistante
- la présence d'autre drogue néphrotoxique
- l'âge élevé du patient
- la pathologie sous jacente

- le type, la concentration, la posologie, la vitesse de perfusion des veinoglobulines
- les circonstances :
 - hypovolémie, mauvaise hydratation
 - prise de diurétiques concomitante
 - obstacle ou obstruction responsable de l'insuffisance rénale
 - hypokaliémie sévère, exposition aux produits de contraste, sd hémolytique urémique, ciclosporine

V. DISCUSSION

1) De l'importance du sexe, de l'âge et des facteurs associés.

Notre observation personnelle était un homme comme 18 cas /38 soit 47% des observations de la littérature, le sexe ratio étant de 0,9, il n'y a donc pas un facteur favorisant lié au sexe.

Il était âgé de plus de 65 ans comme 22 cas /37 soit 59% des observations de la littérature.

Il semble que les personnes de plus de 65 ans soient plus souvent atteintes mais le facteur âge semble plus influencer sur la gravité de l'insuffisance rénale que sur son incidence puisque un grand nombre d'observations d' insuffisance rénale a aussi été rapporté chez des patients plus jeunes.

6 observations /9, soit 66% des patients ayant présenté une insuffisance rénale malgré une fonction rénale de base sensiblement normale, étaient âgés de plus de 65 voire 70 ans (sauf 43, 42 (55 ans) et 45 (40 ans)).

◆ Influence des polyopathologies chez les patients de plus de 65 ans

Chez les patients ayant des polyopathologies les insuffisances rénales semblent survenir alors que les posologies sont dans les normes, voire même basses...

Par contre, l'évolution de ces insuffisances rénales survenant après des posologies basses chez les sujets âgés est plus fréquemment favorable spontanément. (voir tableau 31)

AGE SUPERIEUR OU EGALE A 65 ANS

Obs (x) ans	Nombre de Pathologies	PATHOLOGIES	Ig IV	Posologie g/kg/j	Dose Totale Cumulée- g/kg	Retour à la Créatinine de base
36 ₍₆₉₎	1	<u>PTI</u>	NP	0,4	2	7j (HD x3)
31 ₍₆₉₎	1	<u>PTI</u>	NP	0,4	2,4	24 jours (HD+Anastom.)
29 ₍₈₃₎	1	Syndrome de Guillain Barré	NP	NP x4	NP	Décès (pdt HD)
33 ₍₆₆₎	1	<u>PTI</u>	du SNBTS	1	2	Décès (J28 attaque)
34 ₍₆₅₎	1	Syndrome de Guillain Barré	du SNBTS	1	2	7 jours
32 ₍₆₅₎	1	Anémie	du SNBTS	2,5	5	NP (HD)
37 ₍₇₂₎	♦ 1	Déficit en facteur VIII	Gamimune	1	5	7 jours
38 ₍₆₅₎	♥ 1	Maladie T. Connectifs ind.	Sandoglobuline	0,4	2	10 jours
15 ₍₆₉₎	1	• ♦ LLC.	Sandoglobuline	1	3	10j (HD x2)
40 ₍₈₆₎	1	Polyneuropathie	<u>du LFB</u>	0,4	2	15 jours
20 ₍₇₀₎	2	<u>Thrombopénie</u> - Diabète	Sandoglobuline	0,4	2	2 jours
18 ₍₇₆₎	2	<u>PTI</u> - Diabète	Sandoglobuline	20 g	100 g	5 jours
22 ₍₇₀₎	2	LLC - Diabète ♦•	Sandoglobuline	0,4	2	4 jours
19 ₍₈₁₎	2	Anémie - Diabète	Sandoglobuline	34 g	170 g	NP (HD x1)
9 ₍₇₈₎	2	Déficit en facteur VIII - IRC	Sandoglobuline	0,4	2	15 jours
41 ₍₇₅₎	♦ 2	Neuropathie idiopathique démýélinisante - <u>HTA</u>	Sandoglobuline	0,4	2	8 jours
28 ₍₇₆₎	2	Polyneuropathie - Diabète	<u>du LFB</u>	0,4	2	>à 60j (HDx3)
<i>Notre obs</i> ₍₆₉₎	3	<u>PTI</u> - <u>HTA</u> - Allergie ♥	<u>du LFB</u>	0,65	2	>à 90j (HDx2)
25 ₍₇₃₎	3	<u>PTI</u> - Diabète - I.C congestive	Sandoglobuline	0,5	1	3 jours
24 ₍₇₀₎	3	<u>PTI</u> - Diabète - <u>HTA</u>	Sandoglobuline	0,5	2,5	10 jours
21 ₍₈₂₎	3	LLC - Diabète - Anémie	Sandoglobuline	1	2	5 jours
47 ₍₇₃₎	4	<u>PTI</u> - Diabète - <u>HTA</u> - IRC	Sandoglobuline	0,9	1,8	Décès
14 ₍₇₃₎	4 ♥	<u>PTI</u> - Diabète - Allergie - I. C. Congestive.	Sandoglobuline	0,4	0,8	3 jours

AGE INFÉRIEUR à 65 ANS

Obs (x) ans	Nombre de Pathologies	PATHOLOGIES	Ig IV	Posologie g/kg/j	Dose Totale Cumulée- g/kg	Retour à la Créatinine de base
35 ₍₅₃₎	1	PTI	du LFB	2	8	4j (HD + EP)
13 ₍₅₀₎	1	PTI	Sandoglobuline	1	5	15 jours
42 ₍₅₅₎	•♦ 2	PTI+antécédent d'infarctus	Sandoglobuline	0,67	3,35	8 jours
16 ₍₂₉₎	2	PTI - IRC	Gammonative	5-20 g	100 g	Transplant
1 ₍₃₉₎	2	Lymphome - IRC	Sandoglobuline	15 g	15 g	Décès
39 ₍₅₂₎	2	SLE - Néphrite lupique	Sandoglobuline	1	4	14j (HD x2)
44 ₍₂₈₎	2	Anémie + transplant coeur-rein	Sandoglobuline	0,4	4,8	3j (HD x1)
8 ₍₂₀₎	2	PTI + transplant	Sandoglobuline	0,4	1,6	15 jours
26 ₍₃₀₎	2	PTI - Diabète	Sandoglobuline	1	5	3 jours
30 ₍₄₅₎	2	CIDP - Diabète	Sandoglobuline	1	3	(HD x1)
45 ₍₄₀₎	2	Sd de Guillain Barré - HIV	Sandoglobuline	0,4	1,6	Décès
17 ₍₄₈₎	3	PTI - HTA - IRC	Sandoglobuline	27 - 25 g	100 g	42j (HD x1)
43 ₍₅₅₎	♥ 3	Polymyosite - HTAP- Diabète++	Sandoglobuline	0,67	1,34	8j (EP)
46 ₍₃₂₎	3	PTI - HIV- Glomérulonéphrite	Pepsine pH4	1	3	35j (HD x2)
27 ₍₃₆₎	4	Polymyosite - HTAP - Diabète - PCNO	du LFB	1	2	10j (HD x2)

AGE NON PRÉCISE

Obs (x) ans	Nombre de Pathologies	PATHOLOGIES	Ig IV	Posologie g/kg/j	Dose Totale Cumulée- g/kg	Retour à la Créatinine de base
2à7	1	Glomérulonéphrite	Sandoglobuline	0,4	2	NP
4	1	Glomérulonéphrite	Sandoglobuline	0,4	2	10 jours
10à12	1	Glomérulonéphrite	LFB	1	2	5-30 jours
23	2	PTI - Diabète ♦	Sandoglobuline	0,6	1,8	3 jours

TABLEAU 26 : Veinoglobulines et âge du patient.

Légende :

- ♥ Fonction rénale de base normale.
- Fonction rénale de base limite
- ♦ Présence d'autre traitement potentiellement néphrotoxique.

2) De l'importance de la fonction rénale de base et des facteurs associés.

a) Atteinte préexistante des fonctions rénales

♦ L'insuffisance rénale chronique

semble un facteur de risque majeur quant à la sévérité de l'IR du moins sous Sandoglobuline.

Indépendamment de l'âge et bien que les comparaisons soient difficiles du fait des nombreux autres facteurs, tous les patients où les veinoglobulines ont été administrées malgré une IRC connue ont présenté une aggravation sévère de leur IR, sauf le patient 9.

Obs	Agés	Pathologies	Créatininémie de base en $\mu\text{mol/l}$	Ig IV	Posologies	Précisions quant à l'I.R.	Traitement autre	Récupération
9	78	Déficit en Facteur VIII IRC	315	Sando-globuline	0,4 g/kg/j x5	Oligurie		En 15 jours
17	48	PTI - HTA IRC	225	Sando-globuline	25 g x4	Organique		HD en 42 j
46	32	Thrombopénie infection à VIH Glom.Néphrite	320	à pepsine pH4	1 g/kg/j x3 DT 3 g/kg	Organique	Corticoïde	HD x2 en 35 jours
16	29	PTI Glom.Néphrite chronique	253	Gammone native	20 g x5	?		HD Transplantation

TABLEAU 27 : Veinoglobulines et IRC préexistante.

♦ Les Glomérulonéphrites

ne paraissent pas synonymes d'IR sévère et prolongée lors du traitement par veinoglobulines à dose normale. En effet si nous nous cantonnons aux pathologies rénales préexistantes nous trouvons les patients 1 (glomérulopathie cryoglobulinémique), 39 (néphrite lupique), 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 (glomérulonéphrite membraneuse ou lupique) et 10 - 11 - 12 (glomérulonéphrite).

Pour toutes la diurèse a été conservée et le retour apparemment rapide, avec seulement un retour à la ligne de base en 30 jours pour 12.

◇ *Le patient 39 (néphrite lupique)*

a présenté une insuffisance rénale organique et un retour à la normale en 14 jours après deux hémodialyses, mais ceci pour une dose hors norme de 1 g/kg/j x 4.

◇ *La glomérulopathie cryoglobulinémique*

paraît-elle un facteur de risque majeur puisqu'un décès est survenu pour une dose minimum chez une femme jeune et ce malgré une créatininémie de base normale.

◇ *Les transplantations*

constituent très certainement un facteur de risque pour l'administration d'Ig IV notamment peut être à cause de l'usage de ciclosporine qu'elles occasionnent.

Les deux cas retrouvés dans la littérature ont présenté un retour relativement rapide à la créatininémie de base, en 3 jours après une hémodialyse pour 44 malgré une dose totale cumulée de 4,8 g/kg, en 15 jours pour le patient 8.

b) Sans atteinte rénale préexistante

Notre observation personnelle ne présentait pas d'atteinte préexistante de la fonction rénale (urée à 5,4 mmol/l et créatininémie à 96 μ mol/l) comme 8 cas /43 soit 19 % des observations de la littérature

Une fonction rénale de base normale, particulièrement chez le patient âgé et quelle que soit la posologie employée pour les Ig IV, n'exclut pas l'apparition d'une insuffisance rénale.

Quels sont les facteurs favorisant de la survenue de ces insuffisances rénales apparues malgré une fonction rénale de base normale ou limite ?

1) Le type d'Ig IV

Elles sont toutes survenues sous Ig IV à pepsine pH₄ contenant du saccharose sauf dans 2 observations (29-36) où le type d'Ig IV n'était pas précisé.

-6 patients /9, Sandoglobuline

-Dans notre observation personnelle, l'Ig IV utilisée était celle du LFB qui est aussi une immunoglobuline glycosylée.

Il semble donc que l'hypothèse de Winward évoquant la responsabilité du saccharose uniquement en cas de fonction rénale préalablement perturbée (69), ne puisse être retenue.

2) Role de la posologie ?

Deux posologies sont classiquement préconisées : 0,4 g/kg/j pendant 5 jours ou 1 g/kg/j pendant 2 jours.

Les insuffisances rénales apparaissent aussi avec la posologie de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours, sauf chez 3 patients (42-43-y compris dans notre observation personnelle).

Dans ces 3 cas, l'insuffisance rénale paraît plus sévère et n'a pas été spontanément résolutive pour 2, nécessitant le recours à une plasmaphérèse (obs 43) et à deux hémodialyses pour notre observation personnelle. La récupération est survenue de façon différée respectivement à J8 et J90.

Trois similitudes peuvent être notées chez les 2 patients ayant présenté une insuffisance rénale sévère malgré une fonction rénale de base normale :

- une posologie de 0,67 g/kg/j avec veinoglobulines à pepsine pH₄ contenant du saccharose,
- l'association diurétique - corticoïde,
- une hypertension artérielle connue.

Comparativement le patient 42, malgré une posologie aussi forte a récupéré spontanément et rapidement, la posologie ne semble donc pas le seul facteur à incriminer...

OBS	Ages	Pathologies	Ig IV	Posologie (en g/kg/j)	Vitesse	Usage de corticoïdes Diurétique	Récupération
36	+ 60	PTI	non précisée	0,4 x5	?	Non	HDx3 en 7 jrs
29	+ 60	Guillain Barré	non précisée	non précisé x4	?	Non	Décès
38	+ 60	MTCI	Sandoglobuline	0,4 x5	?	Corticoïdes depuis 4 mois	En 10 jours
14	+ 70	PTI - Diabète Allergie - Ins. Cardiaque	Sandoglobuline	0,4 x2	?	Diurétiques Corticoïde	En 3 jours
43	55	Polymyosite HTA Diabète évolué	Sandoglobuline	0,67 x2	?	Diurétiques Corticoïdes	EP- en 8 jours
notre obs	+ 60	PTI - HTA Allergie	LFB	0,67 x3	?	Diurétiques Corticoïde	HD x2 + de 90 jours

TABLEAU 27 : Insuffisance rénale et Veinoglobulines avec fonction rénale de base normale.

OBS	Ages	Pathologies	Veinoglobulines	Posologies (en g/kg/j)	Traitements autres	Récupération
22	+ 70	LLC Diabète	Sandoglobuline	0,4 x5	Céfradine	En 4 jours
42	55	PTI	Sandoglobuline	0,67 x4	Captopril + Diurétiques	En 8 jours
45	40	Guillain Barré Infection à VIH	Sandoglobuline	0,4 x4	Diurétiques	Hémofiltration Décès.

TABLEAU 28 : Insuffisance rénale et Veinoglobulines avec fonction rénale de base limite.

OBS	Ages	Pathologies	Ig IV	Posologie (en g/kg/j)	Traitements autres	Précisions quant à l'IR Type de l'IR	Récupération
32	+ 60	AHAI	du SNBTS	2,5 x2	Diurétique	Oligurie	HD ?
21	+ 80	LLC Anémie Diabète	Sandoglobuline	1 x2	Enalapril		En 5 jours
26	30	PTI Diabète	Sandoglobuline	1 x5			
23	?	PTI Diabète	Sandoglobuline	0,63 x3	Ibuprofène		En 3 jours

TABLEAU 29 : I.Rénale et Veinoglobulines avec fonction rénale de base non précisée.

3) Role des pathologies associées ?

Il est intéressant de noter que sur ces 9 observations avec fonction rénale de base normale, on retrouve 3 diabétiques, 2 patients hypertendus traités par diurétiques et 2 patients allergiques. Il semble donc qu'une pathologie associée pouvant entraîner une atteinte rénale organique infraclinique puisse jouer un rôle favorisant.

4) Role des traitements associés ?

Nous avons recherché si parmi les traitements associés simultanément aux veinoglobulines, certains ne pouvaient jouer un rôle favorisant. Nous rapporterons sans plus de commentaire :

- une corticothérapie associée est notée chez 4 patients (14, 38, 43 et notre observation personnelle),
- une drogue potentiellement néphrotoxique, Céfradine - Captopril dans 2 autres observations (22-42).

Par contre la coprescription de diurétiques dans 5 observations, nous fait penser qu'il y a peut-être là un facteur favorisant à éviter.

3) De l'importance de la posologie et de l'âge.

Notre observation a reçu 60 g/j pendant 3 jours soit une dose totale de 180 g. Le poids du patient étant de 89 kg, cela équivaut à une posologie de 0,65 g/kg/jour et à une dose totale rapportée au poids moyen de 2 g/kg.

La posologie de notre observation est \geq à 0,6 g/kg/jour x2 comme dans 19 cas /41 soit 46% des cas.

La dose totale cumulée (DTC) est dans les valeurs normales préconisées comme pour 65% des observations.

Sa posologie était donc :

- dans les normes actuelles préconisées (0,4 g/kg/j x5 ou 1 g/kg/j x2 sans dépasser une DT de 2 g/kg),
- inférieure à la posologie moyenne des 65 ans et plus (0,71 g/kg/j)
- mais elle était supérieure à celle des 65 ans et plus avec plusieurs pathologies associées (0,53 g/kg/j).

Le nombre de pathologies chez *les 65 ans et plus* paraît avoir une influence sur la posologie ou la dose totale cumulée d'Ig IV déclenchant l'insuffisance rénale.

TRANCHES D'AGE	MOYENNE D'AGE	MOYENNE DES POSOLOGIES g/kg/j	MOYENNE des DT Cumulées g/kg	MOYENNE DES « DELAI DE RETOUR »	RECOURS A UN « GESTE LOURD »	DECES
≤ à 40 ans	32	0,7	3	11 jours	75 % (6/8)	25 % (2/8)
40-65 ans	51	1,06	4,1	18,5 jours	71 % (5/7)	0 %
≥ à 65 ans	73	0,71	2,3	11,25 jours	39 % (9/23)	13 % (3/23)
NOMBRE DE PATHOLOGIES	AGE ≥ à 65 ans					
1 SEULE	71	0,9	2,8	11,4 jours	60 % (6/10)	20 % (2/10)
PLUSIEURS	75	0,53	1,8	11,09 jours et 6,2 jours si on excluait le patient 28 (> 60j)	23 % (3/13)	7,6 % (1/13)

TABLEAU 30 : « Moyennes » par tranche d'âge

♦ Plusieurs pathologies associées et un âge supérieur à 65 ans.

Quel que soit le dosage..., nous avons retrouvé en analysant attentivement les observations de la littérature que chez les personnes de plus de 65 ans, plusieurs pathologies associées avaient vraisemblablement un rôle favorisant dans la survenue de ces insuffisances rénales et ce indépendamment des fonctions rénales. Parmi ces pathologies associées, nous avons noté :

- diabète (10 cas /13), et notamment l'association PTI + diabète, 6 cas
- HTA (4 cas /13), qui coïncident d'ailleurs avec les insuffisances rénales les plus tenaces
- insuffisance cardiaque congestive (2 cas /13), leur retour à la créatininémie de base ayant été rapide et spontané.

En effet chez les 65 ans et plus avec 2 pathologies associées (7 cas), 3 pathologies associées (4 cas) ou 4 pathologies associées (2 cas), les retours à la ligne de base ont été rapides et spontanés sauf pour 4.

Ces insuffisances rénales ont pour la plupart été rapidement et spontanément régressives contrairement à celles en général plus sévères des patients à l'âge < à 65 ans (voir tableau 30).

OBS	Ages	Pathologies	Ig IV	Posologie	Créatininémie de base	Récupération
19	+ 80	AH + Diabète	Sandoglobuline	34 g/j x5	264 µmol/l	Hémodialyse x1
28	76	Polyneuropathie	LFB	0,4 g/kg/j x5	139 µmol/l	HD x3 en + 60 jours
Notre obs	69	PTI - HTA + Allergie	LFB	0,67 g/kg/j x3	normale	HD x2 en + de 90 jours
47	73	Lymphome PTI - HTA IRC Connue	Sandoglobuline	0,9 g/kg/j x2	176 µmol/l	Décès

TABLEAU 31: IR non spontanément et rapidement régressive chez des patients âgés de plus de 65 ans avec plusieurs pathologies considérées comme à risque.

◆ Chez les dix patients de 65 ans et plus avec une seule pathologie

6 cas /9 soit 66 % des posologies étaient supérieures à 0,4 g/kg/jour (x5) avec souvent des doses totales élevées.

Parmi tous ces cas d'insuffisances rénales survenues au décours de dose totale très élevée, seul le patient 37 sous Gamimune a présenté une insuffisance rénale spontanément résolutive, en 7 jours, ceci malgré la présence d'autres drogues néphrotoxiques. La posologie des patients 33 et 34 sous Ig IV du SNBTS était élevée mais dans les normes préconisées.

OBS	Ig IV	Posologie	Dose totale cumulée	Récupération de l'insuffisance rénale
32	du SNBTS	2,5 g/kg/j x2	5 g/kg	Dialyse péritonéale
37	Gamimune	1 g/kg/j x5	5 g/kg	En 7 jours
15	Sandoglobuline	1 g/kg/j x3	3 g/kg	Hémodialyse x 2
31	Non précisée	0,4 g/kg/j x12	4,8 g/kg	Hémodialyse - anastomose end to end
33	du SNBTS	1 g/kg/j x2	2 g/kg	Hémodialyse - Décès J28
34	du SNBTS	1 g/kg/j x2	2 g/kg	En 7 jours.

TABLEAU 32 : IR pour une Posologie > à 0,4 g/kg/jour (x5) chez des patients de 65 ans et plus avec 1 seule « pathologie à risque ».

Seuls 3 patients ont présenté une insuffisance rénale sous veinoglobuline à une posologie de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours en présentant une seule pathologie considérée comme à risque.

Il est difficile d'en tirer des conclusions, on notera juste l'analogie entre les patients 36 et 38 avec une fonction rénale de base normale et la présence d'une corticothérapie.

OBS	Agés	Pathologies	Créatininémie de base en $\mu\text{mol/l}$	Veinoglobuline	Autres traitements	Récupération
36	69	PTI	normale	Non précisée	Corticoïdes	Hémodialyse x3 en 7 jours
38	65	MTCI	normale	Sandoglobuline	Corticoïdes	En 10 jours
40	+ 80	Polyneuropathie	116	LFB	-	En 15 jours.

TABLEAU 33 : IR pour une Posologie de 0,4 g/kg/jour chez des patients de 65 ans et plus avec 1 seule « pathologie à risque ».

◆ Chez les patients de moins de 60 ans

Le rôle des posologies élevées semble primordial en l'absence d'insuffisance rénale chronique.

En effet pour ces 15 cas, quand on exclut les patients présentant une IRC (17-46-16), ou une glomérulonéphrite cryoglobulinémique (1) :

Obs	Agés	Pathologie	Autres traitements	Ig IV	Posologie	Dose totale cumulée	Récupération en jours
8	20	PTI + transplant		Sandoglobuline	0,4 x4	1,6	15 jours
13	50	PTI		Sandoglobuline	1 g/kg/j	5 g/kg	15 jours
26	30	PTI - Diabète		Sandoglobuline	1 g/kg/j x5	5 g/kg	3 jours
27	36	Pathologie dysimmune Diabète -HTAP	Corticoïdes Méthotrexate	Biotransfusion	1g/kg/j x2	2 g/kg	HD x2
30	45	CIDP - Diabète		Sandoglobuline	1 g/kg/j x3	3 g/kg	HD
35	53	PTI	Corticoïdes	du LFB	2 g/kg/j	8 g/kg	HD - EP
39	52	SLE avec néphrite	Diurétiques	Sandoglobuline	1 g/kg/j x4	4 g/kg	HD x2 14 jours
42	55	PTI	Captopril Diurétiques	Sandoglobuline	0,67 g/kg/j	3,35 g/kg	8 jours
43	55	Polymyosite HTA Diabète évolué	Corticoïdes Diurétiques	Sandoglobuline	0,67 g/kg/j	1,34 g/kg	EP - 8 jours
44	28	Anémie Transplant	Corticoïdes Diurétiques	Sandoglobuline	0,4 g/kg/j x5	4,8 g/kg	HD x1 3 jours
45	40	Sd de Guillain Barré-HIV		Sandoglobuline	0,4 x4	1,6	Décès

TABLEAU 34 : Patients de moins de 60 ans ne présentant pas de facteur de « haut risque ».

tous sauf 2 ont reçu une DT *supérieure* à 0,6 g/kg/j (x2) ou une DT cumulée supérieure aux normes.

Un âge inférieur à 60 ans n'empêche donc pas l'insuffisance rénale sous veinoglobuline, mais l'évolution est plus rapidement favorable. (exemples : patients 44 (28 ans) et 26 (30 ans))

Parmi ces 15 patients de moins de 60 ans ayant présenté une insuffisance rénale sous veinoglobuline, on retrouve 4 diabétiques, 2 cas d'hypertension artérielle (17-43) ayant nécessité respectivement hémodialyse et plasmaphérèse.

Au vu des cas d'insuffisance rénale déjà rapportés, il semble préférable de privilégier les posologies moindres, c'est à dire de 0,4 voire 0,5 g/kg/jour, même à dose totale équivalente.

⇒ Pour le patient 30 à dose totale équivalente (3g/kg), une deuxième cure de Sandoglobuline a pu être réalisée sans apparition d'insuffisance rénale à la posologie de 0,5 g/kg/jour (au lieu de 1 g/kg/j).

⇒ *Le seul cas d'insuffisance rénale sous Gamimune (37) est apparu pour une posologie et une dose totale élevée (1 g/kg/j x5), une deuxième cure à la posologie de 0,5 g/kg/j x5 n'a pas provoqué d'IR.*

⇒ Comme nous l'avons déjà dit, 72% des cas d'insuffisance rénale sous veinoglobuline chez des patients jeunes et exempts de facteur de « haut risque » (IRC - Glomérulopathie cryoglobulinémique) sont survenus pour des posologies supérieures à 0,5 g/kg/jour bien qu'il faille souvent noter une dose totale cumulée importante (supérieure à 2 g/kg).

⇒ Il en va de même chez 66 % des patients de 65 ans et plus présentant une seule pathologie à risque.

- De nombreux cas d'IR ont été notés avec des posologies *inférieures ou égales à 0,4 g/kg/j* principalement après 5 jours de traitement (75 % des cas).

Une posologie basse ($\leq 0,4$ g/kg/j) n'empêche donc pas l'apparition d'IR surtout à 65 ans et plus avec plusieurs pathologies considérées comme à risque. On en retrouve aussi chez des patients avec une seule pathologie à risque (36-38-40) ou de moins de 60 ans présentant de forts facteurs de risque, c'est à dire une insuffisance rénale chronique.

- Les cas d'IR survenus pour des doses totales dépassant la norme (2g/kg), sont souvent plus sévères, ainsi chez les patients de 65 ans et plus avec une seule pathologie à risque (31, 32 et 15).

Le patient 37 sous Gamimune avec une même dose totale très élevée de 5 g/kg a présenté un retour à la ligne de base spontané en 7 jours

Au vu de la littérature il semble possible d'affirmer que même chez les patients âgés de moins de 40 ans, l'emploi de posologie \leq à 0,5 g/kg/jour si le patient ne présente ni IRC, ni glomérulopathie cryoglobulinémique n'exclue pas l'apparition d'IR, mais en diminue du moins la sévérité.

4) De l'importance de la veinoglobuline.

a) Le type de préparation

Pour notre observation la veinoglobuline utilisée était la gamma globuline polyvalente du LFB comme pour 16% des cas.

C'est une Ig IV dite intacte obtenue par traitement à pH₄, contenant essentiellement 99% d'IgG humaines. Son excipient est le saccharose, sa concentration 5%.

Comme nous l'avons déjà vu de nombreuses théories ont été avancées quant à la pathogénie des Ig IV, certains accusant principalement *l'excipient saccharose*, d'autres *la méthode de préparation* le traitement à pH₄ source de veinoglobulines dites intactes à teneur en IgA importante.

Il est donc intéressant de noter que sur les 48 cas d'insuffisance rénale relevés :

3 ont eu lieu sous veinoglobuline de type non précisé, 1 sous Gammonative (16), 1 sous Gamimune (37), 31 sous Sandoglobuline ; 8 sous Ig IV du LFB et apparenté, 1 sous veinoglobuline à pepsine pH₄ (46) et 3 sous veinoglobuline du SNBTS (32-33-34) .

Soit 44 cas d'insuffisance rénale sous veinoglobuline obtenue par traitement à pepsine pH₄ (Gamimune, Ig IV du SNBTS, Ig IV du LFB et apparenté, Sandoglobuline, Ig IV à pepsine pH₄),

3 cas où la méthode de préparation est inconnue,

et seulement 1 cas avec une Ig IV obtenue par chromatographie (Gammonative : 16).

Les veinoglobulines obtenues par traitement à pepsine pH₄ ou par chromatographie sont toutes dites intactes, par contre leur teneur en IgA diffère :

- ◇ Gammonative est une veinoglobuline très pure quasi dépourvue d'IgA, la quantité d'IgA présente dans l'Ig IV du SNBTS est de 0,95 g/l (soit à priori 16 mg/g de protéine), dans Tégéline elle est de 565 µg/ml (ou de 17 mg/g de protéine), pour Sandoglobuline elle est de 720 µg/ml (avec une teneur maximale de 40 mg/g de protéine).
- ◇ Si la teneur en IgA est mise en cause dans la survenue des insuffisances rénales sous veinoglobuline les cas d'IR sous Sandoglobuline, sous Ig IV du SNBTS puis sous Ig IV du LFB devraient être plus nombreux que sous Ig IV obtenues par chromatographie. C'est en effet le cas mais peut être est-ce aussi dû à une utilisation plus importante de Sandoglobuline.

L'influence de la concentration des préparations notamment par le biais de l'osmolalité est difficile à évaluer, les articles mentionnant fort rarement la concentration utilisée et encore moins le solvant en cas de traitement Ig IV.

b) L'excipient

Les excipients utilisés sont le maltose pour Gamimune 5%, la glycine pour Gamimune 10%, le saccharose pour Sandoglobuline, les Ig IV du LFB et du SNBTS.

Le saccharose est considéré comme favorisant l'apparition d'IR contrairement au maltose ou à la glycine, il est intéressant de constater *qu'un seul cas d'IR sous Gamimune a été rapporté dans la littérature* (patient 37) et que plusieurs cures de Gamimune ont été notées comme n'ayant pas provoqué d'insuffisance rénale contrairement à des cures antérieures ou ultérieures à base de veinoglobulines de type différent. Ainsi en est-il des patients 13-42-44 où une cure de Sandoglobuline a provoqué une atteinte de la fonction rénale quand une première cure par Gamimune n'avait pas posé de problème.

Ces 3 patients ont présenté une IR importante avec oligoanurie (anurie pour 42), mais un retour à la ligne de base relativement rapide : en 3 j avec hémodialyse pour 44, en 15 j pour 13, en 8 j pour 42.

- ◇ **Le seul cas rapporté d'IR sous Gamimune** (37) est survenu pour une posologie de 1 g/kg/j x5, soit une dose totale majeure de 400 g (5 g/kg) chez un patient de plus de 70 ans présentant une atteinte rénale préexistante, d'autres drogues néphrotoxiques dans son traitement (Vancomycine, Ceftazidine, corticothérapie). Malgré tout, le retour à la fonction rénale de base a été spontané en 7 jours. Le même patient n'a pas présenté d'atteinte de la fonction rénale lors d'une deuxième cure de 5 j de Gamimune, 3 semaines plus tard, la posologie ayant été diminuée à 0,5 g/kg/jour. Ceci porte tout naturellement à suspecter l'importance de la posologie dans l'apparition ou non d'une IR.
- ◇ La teneur en saccharose est de 2 g/g de protéine pour le SNBTS, 1,67 g/g de protéine pour Sandoglobuline et de 0,53 g/g de protéine pour Tégéline.
L'excipient de Gammonative n'est pas précisé dans la documentation.
- ◇ Si la teneur en saccharose des différentes veinoglobulines est mise en cause, notamment par le biais d'une augmentation de la viscosité, on devrait noter une prédominance de cas d'IR sous Sandoglobuline et surtout sous Ig IV du SNBTS. Les Ig IV du LFB du fait de leur teneur inférieure en saccharose, devraient être à risque inférieur d'IR cependant 8 cas ont aussi été rapportés.
- ◇ Quant aux 3 cas d'insuffisance rénale sous Ig IV du SNBTS avec une teneur importante en saccharose, il est à noter qu'ils sont tous les 3 survenus pour des posologies \geq à 1 g/kg/jour, contrairement à certains cas d'insuffisance rénale sous Sandoglobuline ou Ig IV du LFB, apparus pour des posologies de 0,4 g/kg/jour.

A teneur en IgA équivalente (par rapport à Tégéline) et à teneur en saccharose supérieure, il est possible de se demander pourquoi seuls ont été relevés des cas d'insuffisance rénale sous veinoglobuline du SNBTS à posologie importante, quand des IR sont apparues pour une posologie faible de 0,4 g/kg/jour avec des Ig IV du même type. Ceci amène à évoquer l'importance du taux d'infusion qui dans la plupart des publications (notamment l'article de Stewart rapportant les 3 cas d'insuffisance rénale sous veinoglobuline du SNBTS) n'est pas mentionné.

c) La vitesse de perfusion.

La vitesse de perfusion pratiquée dans notre observation était de 60 g en 12 H en commençant par une infusion de 2,5 g en 1 H, avec surveillance pouls, tension artérielle tous les quarts d'heure. Cette vitesse de perfusion a été respectée, sans accident notable lors de la réalisation. La quantité maximale d'un flacon de lyophilisat est de 10 grammes dans une solution de 200 ml, donc 60 grammes équivaut à au moins 1200 ml et 2,5 grammes à environ 50 ml.

La vitesse de perfusion de départ pour le dope test a donc été de 50 ml par heure ou de 0,83 ml/minute pendant une heure. La vitesse de perfusion a ensuite été augmentée à 1150 ml en onze heures soit 104,5 ml par heure ou 1,74 ml/mn. Le patient pesant 89 kilos, pendant le dope test le débit était de 50 ml/heure soit 0,56 ml/kg/h ou 28 mg/kg/h puis 1,17 ml/kg/h ou 58,5 mg/kg/h.

Nous sommes donc tout à fait dans les normes préconisées par le LFB

◆ *Le Scottish National Blood Transfusion Service (25)* préconise lui des taux d'infusion extrêmement lents par rapport à ceux conseillés par le LFB et Sandoz.

⇒ La première infusion doit débiter pendant 30 mn au taux ultralent de 0,3 ml/kg/H, avec augmentation progressive jusqu'à un maximum de 2,4 ml/kg/H - la dose journalière de 1 g/kg ne devant pas être dépassée.

⇒ Par ailleurs chez les personnes âgées, le SNBTS conseille la dose journalière la plus basse soit 0,4 g/kg avec comme maximum le taux d'infusion moyen soit 1,2 ml/kg/H.

Les praticiens respectant généralement les indications données, on peut se demander si le taux moindre d'IR sous Ig IV du SNBTS n'est pas aussi lié à un taux d'infusion plus lent. Ceci serait d'autant plus à considérer que pour l'instant la vitesse de perfusion conseillée va en augmentant (Sandoz notamment conseille depuis début 1997 un débit initial adapté ne dépassant pas 1 ml/kg/heure, à augmenter jusqu'à un maximum de 4 ml/kg/H pendant la première infusion et 8 ml/kg/H ensuite).

- ◆ Dans les cas publiés les vitesses de perfusion sont rarement précisées, quand elles le sont, elles sont dans les normes actuelles de Sandoz et du LFB mais sont donc souvent élevées par rapport à celles préconisées par le SNBTS.
- ◆ Chez le patient 30 sous Sandoglobuline une première cure à la vitesse de 150 ml/H a provoqué une insuffisance rénale, quand une deuxième cure à 50 ml/H n'a pas donné de perturbation de la fonction rénale. Il est donc tentant d'incriminer une vitesse de perfusion trop élevée, mais la posologie ayant aussi été diminuée de 1 à 0,5 g/kg/jour, il est difficile de conclure.

Les tableaux ci-contre reportent les cas où il est possible d'estimer si la vitesse de perfusion était ou non dans les normes.

L'absence quasi totale de mention d'une initiation lente et progressive de la perfusion est à noter (sauf pour notre observation personnelle et le patient 48) .

Le respect de ces palliers est d'autant plus important que les progrès réalisés en méthode de purification des préparations d'Ig IV permettent des vitesses de perfusion plus rapides qu'auparavant.

Patients	2 à 7	14	44	45	42	15	13 Cure N°1
Veinoglobuline	Sando-globuline	Sando-globuline	Sando-globuline	Sando-globuline	Sando-globuline	Sando-globuline	Gamimune
Concentration	Non précisée	3 %	Non précisée	6 %	6 %	6 %	Non précisée
Posologie en g/kg/jour	0,4	0,4	0,4	0,4	0,67	1	1
Temps d'infusion	10 heures	6 heures	4 Heures minimum	4 Heures minimum	4 Heures minimum	8 heures	6 à 12 heures
Posologie en mg/kg/H	40	66,6	100 maximum	100 maximum	167,5 maximum	125	166 à 83
Conclusion vitesse de perfusion	Dans les normes	Dans les normes	Dans les normes actuelles	Dans les normes	Dans les normes actuelles	Dans les normes	Dans les normes actuelles

TABLEAU 35 : Vitesse de perfusion en mg/kg/H.

Obs	1	17	41	13 Cure N°2	30	47	46	40	31
Posologie	15 g en 4 heures	27 g en 6-12H	36 g	90 g en 6H	1 g/kg/j puis 0,5 g/kg/j	70 g/jour	1g/kg/j	0,4 g/kg/j	0,4g/kg/j
Ig IV	Sando-globuline	Sando-globuline	Sando-globuline	Sando-globuline	Sando-globuline	Sando-globuline	à pepsine pH4	Du LFB	Non précisée
Vitesse de perfusion si concentration de 3%	125 ml/H 2 ml/mn	150 à 75 ml/H 2,5 à 1,2 ml/mn			150 ml/H puis 50 ml/H		0,5 ml/mn puis 1 ml/mn		150 ml/H puis 2,5ml/mn maximum
Si concentration de 5%							0,5 puis 0,66 ml/mn	100 ml/H soit 1,66 ml/mn	Idem
Si concentration de 6%	62,5 ml/H 1 ml/mn	75 à 37,5 ml/H 1,25 à 0,6 ml/mn	155 ml/H 1,7ml/kg/h 2,6 ml/mn	250 ml/H 2,7ml/kg/h 4,1 ml/mn	Idem	120 ml/H 2 ml/mn	Non car 0,5 ml/mn		Idem
Si concentration de 9%	41,25 ml/H	0,8 à 0,4 ml/mn			Idem				Idem
Si concentration de 10%									Idem
Conclusion vitesse de perfusion	Dans les normes	Dans les normes	Dans les normes actuelles	Dans les normes actuelles	Dans les normes actuelles	Dans les normes	Dans les normes	Dans les normes	Dans les normes actuelles

TABLEAU 36 : Vitesse de perfusion en ml/kg/H.

5) Terrain prédisposant ?

◆ Purpura thrombopénique idiopathique ou thrombopénie

Notre observation présentait un PTI comme 38 % des patients. Cela ne semble pas synonyme de facteur de risque particulièrement important mais peut témoigner d'un terrain dysimmunitaire.

OBS	Agés	Autres pathologies	Créatinine sérique de base en $\mu\text{mol/l}$	Veinoglobuline posologie en g/kg/j	Autres traitements	Récupération
14	73	Diabète Ins. Cardiaque	<u>88,4</u>	Sandoglobuline 0,4 x2	Furosémide Prednisone	3 jours
8	<u>20</u>	Transplant	140	Sandoglobuline 0,4 x4		15 jours
20	70	Diabète	158	Sandoglobuline 0,4 x5		2 jours
36	69		<u>Normale</u>	Non précisée 0,4 x5	Méthyl prednisolone	HD x 3
31	69	Diabète <u>HTA</u>	140	Non précisée 0,4 x6 <i>DT de 2,4 g/kg</i>		HD Anastomose
16	29	Glomérulo- néphrite	<u>Normale</u>	Gammonative 20 x5		HD Transplant
18	76	Diabète	132	Sandoglobuline 20 g x5		5 jours
17	48	<u>HTA + IRC</u>	225	Sandoglobuline 25 g x4	Prednisone	Hémodialyse
25	73	Diabète Ins. Cardiaque	176	Sandoglobuline 0,5 x2		3 jours
24	70	Diabète - <u>HTA</u>	140	Sandoglobuline 0,5 x5 <i>DT de 2,5 g/kg</i>	Captopril	10 jours
23	Adulte	Diabète	Non reportée	Sandoglobuline 0,6 x3	Ibuprofène	3 jours
Notre obs	69	Allergie - <u>HTA</u>	<u>93</u>	du LFB 0,65 x3	Fludex + Diurétiques IV	Plus de 90 jours
42	55	Infarctus myocardique	<u>106</u>	Sandoglobuline 0,67 x4 DTC de 3,35 g/kg	Bumétanide Captopril	8 jours
47	73	Lymphome <u>HTA - IRC</u>	176	Sandoglobuline 0,9 x2	Prednisone Furosémide	HD x 5 Décès
13	50	Alcoolisme	194	Sandoglobuline 1 x2		15 jours
33	66		Non reportée	du SNBTS 1 x2		HD - Décès
26	30	Diabète	Non reportée	Sandoglobuline 1 x5 DTC de 5 g/kg		3 jours
35	53		<u>105</u>	Biotransfusion 2 x1 DTC de 8 g/kg	Corticoïdes	HD + EP

TABLEAU 37 : Veinoglobulines et PTI ou thrombopénies.

◆ Allergie

Notre observation présentait une allergie au Clamoxyl et à l'angélique comme 1 seul autre cas de la littérature.

◆ L'hypertension artérielle.

Notre observation présentait une HTA comme 15 % des cas. HTA traitée par Fludex.

Une HTA associée à une autre pathologie, paraît favoriser l'apparition d'IR sévères dans le cadre d'une posologie d'Ig IV supérieure à 0,5 g/kg/jour, ceci quelque soit l'âge du patient...

OBS	Ages	Pathologies	Créatinémie de base- µmol/l	Traitement habituel de l'HTA	Autres traitements ayant pu influencer l'I.R.	Ig IV Posologie en g/kg/j DTC > à 2 g/kg	Récupération
41	75	Neuropathie idiopathique démyélinisante	123	Enalapril		Sandoglobuline 0,4 x5	8 jours
24	70	PTI - Diabète	140	Captopril		Sandoglobuline 0,5 x5	10 jours
17	48	PTI I. rénale chronique	225	Aténolol	Prednisolone depuis 2 ans	Sandoglobuline 25 g x4 - 2 ^{ème} cure à 3 mois	HD - 42 jours
31	69	PTI - Diabète Sténose artérielle rénale bilatérale	140	Non reporté	Non reporté	Non précisée 0,4 x6 mais DTC 4,8 g/kg	HD anastomose 24 jours
43	55	Polymyosite Diabète évolué	<u>97</u>	<u>Furosémide</u>	Prednisone Traitement habituel	Sandoglobuline 0,67 x2	EP 8 jours
Notre obs	69	PTI Allergie au Clamoxyl	<u>93</u>	<u>Fludex</u>	Corticoïde et Diurétiques après l'IR.	LFB 0,65 x3	HD x2 Plus de 3 mois
27	36	Polymyosite DID - HTAP	110		Corticoïdes avt et pdt Ig IV	Biotransfusion 1 x2 -2ème cure à 1 mois	HD x2
47	73	Lymphome - PTI I.Rénale chronique	176	Nifédipine	Corticoïdes Diurétiques après l'I.R.	Sandoglobuline 70 et 65 g	Décès à J 11

TABLEAU 38 : Veinoglobulines et hypertension artérielle.

◇ *Posologie inférieure ou égale à 0,5 g/kg/jour* : 4 cas.

Deux patients ont développé une IR sévère nécessitant une hémodialyse, mais dans leurs facteurs de risque le patient 17 présentait une IRC dont nous avons déjà constaté le risque et 31 une sténose artérielle rénale avec de surcroît l'emploi d'une DTC majeure (4,8 g/kg).

◇ *Posologie supérieure ou égale à 0,6 g/kg/j* : 4 cas.

Tous ont présenté une insuffisance rénale sévère non résolutive spontanément.

⇒ **L'HTA particulièrement chez la personne âgée nous semble à envisager comme un facteur de risque important, un autre cas d'IR rapporté par Corvetta (19) confirmant cette hypothèse.**

Il rapporte en effet les cas de 3 patients traités par Sandoglobuline pour un lupus systémique érythémateux. Les 3 patients ont reçu une posologie de 0,4 g/kg/jour ; pour 2 pendant 5 jours sans perturbation de la fonction rénale, pour le dernier pendant 3 jours avec apparition d'une IR nécessitant 6 épurations plasmatiques (décès d'un accident vasculocérébral après 8 semaines).

Le premier patient était âgé de 18 ans et ne présentait pas de pathologie concomitante, le deuxième avait 35 ans une thrombocytopénie et une glomérulonéphrite membranoproliférative avec syndrome néphrotique. Le seul patient à avoir présenté une perturbation de sa fonction rénale malgré une dose totale moindre de veinoglobulines, avait 40 ans et présentait une glomérulonéphrite diffuse proliférative avec syndrome néphrotique et hypertension artérielle.

Cependant dans ces 3 cas de LED, il est vraisemblable que le terrain dysimmunitaire soit un facteur de risque d'insuffisance rénale tout aussi fort que l'HTA.

⇒ **Une posologie minimale en cas d'hypertension artérielle paraît préférable.**

On notera l'analogie entre notre observation personnelle et le patient 43, tous deux hypertendus, à fonction rénale de base apparemment normale et dont le traitement habituel de l'HTA comprenait un diurétique (respectivement Fludex et Furosémide).

♦ Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante

Elle n'apparaît pas comme une pathologie particulièrement à risque surtout dans le cadre de posologie faible.

OBS	Agés	Type de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante	Autres pathologies	Créatininémie de base $\mu\text{mol/l}$	Ig IV Posologie en g/kg/j DTC si > à 2g/kg	Autres traitements néphrotoxique	Récupération
41	75	Non précisée	HTA (Enalapril)	123	Sandoglobuline 0,4 x5	Enalapril	8 jours
30	45	chronique	Diabète	140	Sandoglobuline 1 x3 donc DT de 3 g/kg		HD à la sortie
28	76	non précisée	Diabète	139	du CTS - 0,4 x5		HD x3
45	40	aiguë	Infection à VIH	106	Sandoglobuline 0,4 x4		Hémodiafiltration v.v ^{se} Décès à J8 Hypotension/sepsis.
29	83	aiguë	0	73	Non précisée posologie NP pendant 4 jours		Décès lors de l'HD
34	65	aiguë	0	109	du SNBTS 1 x2	Bonne Hydratation	7 jours
40	86	Polyradiculonévrite idiopathique chronique	0	116	Intertransfusion 0,4 x5		15 jours

TABLEAU 39 : Veinoglobulines et polyneuropathie inflammatoire démyélinisante.

♦ Polymyosite

Elle est retrouvée dans 2 cas. Tous deux sont diabétiques, hypertendus à créatininémie de base sensiblement normale, traités par corticoïdes et ils ont reçu une posologie d'Ig IV > à 0,6 g/kg/jour.

OBS	Agés	Autres pathologies	Créatininémie de base en $\mu\text{mol/l}$	Veinoglobulines Posologie en g/kg/j	Autres traitements	Récupération
27	36	DID - HTAP	110	Biotransfusion 1 x 2 mais 2 ^{ème} cure à 1 mois	Corticoïdes	HD x2
43	55	Diabète évolué HTA	97	Sandoglobuline 0,67 x2	Prednisone	EP 8 jours

TABLEAU 40 : Veinoglobulines et polymyosite.

◆ Leucémie lymphoïde chronique

Notre observation personnelle n'en présentait pas comme 93 % des cas. Tous avaient plus de 65 ans et le retour à la créatininémie de base a été rapide même pour 15 où la dose était élevée.

OBS	Agés	Autres pathologies	Créatininémie de base- $\mu\text{mol/l}$	Veinoglobulines Posologie (g/kg/j)	Autres traitements	Récupération
22	70	Diabète	106	Sandoglobuline 0,4 x5	Cefradine	4 jours
21	82	LLC Diabète	NP	Sandoglobuline 1 g x2	Enalapril	5 jours
15	69	-	150	Sandoglobuline 1 x3 soit DT 3 g/kg	Prednisone	HD x2 10 jours

TABLEAU 41 : Veinoglobulines et leucémie lymphoïde chronique.

◆ Hémophilie

Notre observation personnelle n'en présentait pas comme 96 % des cas. Elle ne semble pas non plus péjorative quant à la récupération rapide de la fonction rénale, si on en juge par les délais de récupération de nos deux cas aux forts facteurs de risque.

OBS	Agés	Autres pathologies	Créat ^{ininémie} de base en $\mu\text{mol/l}$	Veinoglobulines Posologie (g/kg/j)	Autres traitements	Récupération
37	72	Anémie	107	Gamimune 1 g x5 soit DT de 5 g/kg	Vancomycine- Cefotaxime Corticoïdes	7 jours
9	78	IRC	314	Sandoglobuline 0,4 x5		15 jours

TABLEAU 42 : Veinoglobulines et hémophilie.

◆ Anémie.

Notre observation personnelle n'en présentait pas avant traitement, comme 89% des cas, avec avant traitement une hémoglobine à 13,5 grammes/100 ml, à J4 (11,8), à J10 (10,2 gramme/100ml).

Tous présentaient soit une IRC (19), soit une dose totale ou DT Cumulée très supérieure à la normale (à part le patient 21, 1g x2).

OBS	Ages	Autres pathologies	Créat ^{mie} de base- μ mol/l	Veinoglobulines Posologie (g/kg/j)	Autres traitements	Récupération
21	82	LLC Diabète		Sandoglobuline 1 g x2	Enalapril	5 jours
37	72	Anémie	107	Gamimune 1 g x5 soit DT de 5 g/kg	Vancomycine, Cefotaxime, Corticoïdes	7 jours
44	28	Transplant cœur rein	150	Sandoglobuline 0,4 x5 mais DTC de 4,8 g/kg	Diurétiques	HD 3 jours
32	65		?	du SNBTS 2,5 x2 DT de 5 g/kg	Diurétiques	Dialyse péritonéale
19	81	Diabète	264	Sandoglobuline 34 g x5		Dialyse

TABLEAU 43 : Veinoglobulines et Anémie.

◆ Infection à VIH.

Notre observation personnelle n'en présentait pas comme 96 % des cas.

OBS	Ages	Créat ^{mie} de base- μ mol/l	Pathologies	Ig IV Posologie en g/kg/j	Autres traitements	Récupération
45	40	106	Guillain Barré	Sandoglobuline 0,4 x4		Hémodialyse v. v ^{se} Décès à J 28 par Hypotension / sepsis.
46	32	320	Thrombopénie Glomérulonéphrite	à pepsine pH4 1g x3 donc DT de 3 g/kg	Diurétiques mais après les hémodialyses	HD x2 en 35 jours

TABLEAU 44 : Veinoglobulines et infection à VIH.

◆ Diabète

Notre observation personnelle ne présentait pas de diabète contrairement à 32 % des cas. Sa glycémie était normale sans traitement ni régime hypoglycémique depuis dix ans.

◇ Type d'Ig IV.

Il s'agit de Sandoglobuline pour 80% des diabétiques et pour tous (1 cas non précisé) d'une Ig IV à pepsine PH₄ contenant du saccharose.

◇ Posologie et Age.

Toutes les IR survenues avec une posologie inférieure à 0,6 g/kg/j sont survenues chez des patients âgés de plus de 69 ans ; quand l'âge était moindre les posologies étaient-elles, supérieures.

OBS	Ages	Autres pathologies	Créatininémie de base en $\mu\text{mol/l}$	Veinoglobuline posologie en g/kg/jour	Autres traitements	Récupération
14	73	PTI - Allergie Ins. Cardiaque	88,4	Sandoglobuline 0,4 x2	Diurétiques Corticoïdes	En 3 jours
20	70	Thrombopénie	158	Sandoglobuline 0,4 x5		En 2 jours
22	70	LLC	106	Sandoglobuline 0,4 x5	Céfradine	4 jours
28	76	Polyneuropathie démýelinisante inflammatoire	139	du CTS 0,4 x5		HD x 3 + 60 jours
31	69	PTI HTA	140	NP - 0,4 x6 DTC de 4,8 g/kg		HD Anastomose
18	76	PTI	132	Sandoglobuline 20 g x5		5 jours
19	81	Anémie	264	Sandoglobuline 34 g x5		HD
25	73	PTI Ins. Cardiaque	176	Sandoglobuline 0,5 x2		3 jours
24	70	PTI HTA	140	Sandoglobuline 0,5 x5	Captopril	10 jours
23	Adulte	PTI	NP	Sandoglobuline 0,6 x3	Ibuprofène	3 jours
43	55	Polymyosite HTA	97	Sandoglobuline 0,67 x2	Diurétiques Corticoïdes	EP 8 jours
27	36	Polymyosite	110	Biotransfusion 1 x2		HD x2 10 jours
21	82	Anémie - LLC	NP	Sandoglobuline 1 x2	Enalapril	5 jours
30	45	CIDP	140	Sandoglobuline 1 x3 DT de 3 g/kg		HD
26	30	PTI	NP	Sandoglobuline 1 x5 DT de 5 g/kg		3 jours

TABLEAU 45 : Veinoglobulines et diabète.

◆ Insuffisance cardiaque congestive.

Notre observation personnelle n'en présentait pas comme 96% des cas.

Dans les deux cas de la littérature, le retour à la ligne de base est rapide en 3 jours, mais les IR sont apparues après une durée très courte de traitement (2 jours) à une posologie basse.

OBS	Agés	Autres pathologies	Créatininémie de base - $\mu\text{mol/l}$	Ig IV - Posologie en g/kg/jour	Autres traitements	Récupération
14	73	PTI - Allergie Ins. Cardiaque	88,4	Sandoglobuline 0,4 x2	Diurétiques Corticoïdes	3 jours
25	73	PTI Ins. Cardiaque	176	Sandoglobuline 0,5 x2		3 jours

TABLEAU 46 : Veinoglobulines et insuffisance cardiaque congestive.

6) De l'importance des thérapeuthiques associées

a) Diurétiques.

Un traitement diurétique sans atteinte préexistante de la fonction rénale chez un patient hypertendu, fait évoquer un rôle possible sur la fonction rénale sous veinoglobuline.

Dans notre observation, un diurétique per os était prescrit régulièrement comme dans 4 cas /47 soit 8,5% des cas. Puis des diurétiques injectables ont été administrés devant l'apparition de l'IR, comme dans 7 cas /47 soit 15% des cas.

⇒ Chez cinq de ces patients il s'agit d'un traitement habituel et chez tous sauf 44, l'IR est apparue malgré une fonction rénale de base normale.

⇒ Chez un (41) un traitement par Hydrochlorothiazide a été mis en route simultanément aux Ig IV. Le retour à la ligne de base s'est fait en 8 jours.

Si l'on peut discuter le rôle des diurétiques prescrits de façon chronique surtout chez les hypertendus à fonction rénale chronique, et/ou le rôle des diurétiques intraveineux prescrits au début des veinoglobulines, on ne peut discuter le rôle des diurétiques prescrits après la survenue de l'insuffisance rénale.

OBS	Age	Créat de base $\mu\text{mol/l}$	Pathologies	Ig IV Posologie en g/kg/j et DTC si > à 2g/kg	Diurétiques traitement habituel	Diurétiques pendant les IgIV	Diurétiques après le début de l'I. rénale	Récupération
14	73	<u>88,4</u>	PTI - Diabète I. Cardiaque congestive	Sandoglobuline 0,4 x2	Furosémide 40 mg/jour		Diurétique IV	3 jours
15	69	150	LLC	Sandoglobuline 1 x3 DT de 3g/kg			Diurétique	HD x2 10 jours
32	65	?	AHAI	du SNBTS 2,5 x2 DT de 5g/kg			Furosémide	Dialyse péritonéale
39	52	122	SLE - atteinte rénale et cérébrale	Sandoglobuline 1 g x4 DT de 4g/kg			Diurétiques agressive-ment	HD x2 14 jours
41	75	123	Neuropathie idiopathique HTA (Enalapril)	Sandoglobuline 0,4 x5		Hydrochlorothiazide 50 mg de J1 à J4 puis 100 mg/j	Furosémide à forte dose	<u>8 jours</u>
42	55	<u>106</u>	PTI - infarctus myocardique (Captopril)	Sandoglobuline 0,67 x4 DTC 3,35 g/kg	Bumétanide 2 mg x2			<u>8 jours</u>
43	55	<u>97</u>	Polymyosite HTA Diabète évolué	Sandoglobuline 0,67 x2	Furosémide 80 mg/jour			EP <u>8 jours</u>
44	28	150	Anémie Transplant cœur rein	Sandoglobuline 0,4 x5 mais DTC 4,8 g/kg	Furosémide 80 mg x2 Spironolactone 50 mg x2			HD <u>3 jours</u>
46	32	320	Thrombopénie HIV Glomérulo-néphrite	A pepsine pH4 1 x3 DT de 3 g/kg			Diurétiques mais après les hémodialyses	HD x2
47	73	176	Lymphome PTI IRC - HTA (Nifédipine)	Sandoglobuline 70 et 65 g			Furosémide IV 160 mg	Décès
Notre OBS	69	<u>93</u>	PTI HTA (Fludex) Allergie au Clamoxyl	du LFB 0,65 x3	Fludex 2,5 mg/j	Non	Furosémide IV 1g le 1er jour puis Lasilix IV 500 mg/j pdt 2j 375 mg/j pdt 1j	HD x2 plus de 3 mois.

TABLEAU 47 : Présence de Diurétiques.

b) Corticothérapie.

Dans notre observation un traitement par Cortancyl 50 mg/j a été débuté après l'installation de l'insuffisance rénale, comme chez 8,5 % des cas.

La présence d'une corticothérapie est à noter chez seize patients.

⇒ Pour cinq il s'agit d'antécédent thérapeutique,

⇒ Pour sept du traitement habituel,

⇒ Pour quatre d'un traitement mis en route après l'installation de l'insuffisance rénale.

⇒ Pour tous le retour à la ligne de base (avec ou sans geste lourd) a été rapide exception faite de notre observation personnelle et des patients porteurs d'une IRC de base (16-17-47) ou d'une glomérulopathie cryoglobulinémique (1).

La présence ou l'absence d'une corticothérapie associée lors du traitement par les veinoglobulines n'a aucune incidence dans la survenue d'une insuffisance rénale.

Obs / Age	Créat. de base $\mu\text{mol/l}$	Pathologies	IgIV-Posologie DTC si > à 2 g/kg	CORTICOTHERAPIE				Récupération
				Dans les antécédents de traitement	En traitement habituel	Pendant les Ig IV	Après le début de l'IR	
1 39 ans	88,4	Lymphome <i>G.cryoglobulinémique</i>	15g x1 Sando- globuline		Prednisone 100 mg/j	Prednisone 60 mg/j		Décès
8 20 ans	140	PTI- Transplant R.	0,4 x4 Sandoglobuline	Prednisolone 18 mois avant				oui
13 50 ans	194	PTI Alcoolisme chronique	Sandoglobuline 1 x2 mais DTC de 5g/kg	Prednisone			Méthyl prednisolone 1g IV x3	15 j
14 73 ans	88,4	PTI - Diabète IC.congestive Allergie péni.	Sandoglo- buline 0,4 x2		Prednisone 5 mg/j		IV Méthyl prednisolone +Prednisone	3 jours
15 69 ans	150	LLC	Sandoglobuline 1 x3 DT de 3 g/kg	Prednisone 10 mg/j	Prednisone 10 mg/j		IV Méthyl prednisolone - Prednisone apsr 60 mg/j	HD x2 10 j
16 29 ans	normale puis 253	PTI, <i>Glomérulo- néphrite</i>	Gammonative 20g x5- 2ème cure à 9 mois	Prednisone				trans- plant
17 48 ans	225	PTI, HTA, <i>I.Rénale chronique</i>	Sandoglobuline 25g x4 - 2e cure à 3 mois	depuis 2 ans	Prednisolone 15 mg/j			HD 42 j
27 36 ans	110	Polymyosite idiopathique DID - HTAP	Biotransfusion 1 x2 - 2eme cure à 1 mois	Corticoides		Corticoides 70 mg/j		HD x2
35 53 ans	105	PTAI	Biotransfusion 2 x1 DTC de 8g/kg	Corticoides		Corticoides		HD.EP 4 jours
36 69 ans	normale	PTI	non précisée 0,4 x5			100 mg/j M. Prednisolone		HD x3 7 jours
37 72 ans	107	Déficit F VIII, Anémie	Gamimune 1 x5 DT de 5 g/kg			Prednisone		7 jours
38 65 ans	92	M. tissus connectifs indifférenciés	Sando- globuline 0,4 x5	depuis 4 mois	Prednisone 20 mg/j			10 j
43 55 ans	97	Polymyosite HTA, Diabète évolué	Sando- globuline 0,67 x2		Prednisone 45 mg/j			EP 8 jours
44 28 ans	150	Anémie Transplant coeur-rein	Sandoglobuline 0,4 x5 DTC 4,8 g/kg		Prednisone 5 mg x2			HD 3 jours
47 72 ans	176	Lymphome PTI HTA <i>IRC</i>	Sando- globuline 0,9 x2			Prednisolone IV 1g avt et Prednisone 150 mg/j aps		Décès
Notre Obs	93	PTI - HTA (Fludex) Allergie	du LFB 0,65 x3				Cortancyl 50 mg/j	HD x2 + de 3 mois

TABLEAU 48 : Présence d'une corticothérapie.

VI. CONCLUSION

A partir d'1 cas d'insuffisance rénale survenue chez un patient traité pour un purpura thrombopénique idiopathique avec des signes de gravité, nous avons revu la littérature et il apparaît que de nombreux points restent à éclaircir notamment quant aux causes de l'insuffisance rénale lors de l'emploi de veinoglobulines. Néanmoins, il semble prudent de conseiller :

- De bien mesurer le risque des veinoglobulines chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique déjà connue,
- De bien repérer les facteurs de risque prédisposants, chez les patients de plus de 60 ans l'hypertension artérielle et le diabète possiblement en cas de traitement par diurétique,
- De ne pas dépasser la dose conseillée dans les posologies à savoir 1 g/kg/jour pendant 2 jours maximum, même chez les patients jeunes et à fonction rénale de base normale et de surveiller attentivement les fonctions rénales, car l'insuffisance rénale peut survenir même à dose moindre.
- De préférer si possible une posologie moindre de 0,4 à 0,5 g/kg/jour pendant 4 jours, surtout chez les patients de plus de 60 ans présentant plus d'une pathologie considérée comme à risque.
- De veiller à la bonne hydratation du patient
- De respecter les vitesses de perfusion préconisées et une augmentation du débit très progressive,
- De monitorer la fonction rénale du patient quelque soit son âge, pendant le traitement et jusqu'à au moins deux jours après son arrêt,
- De préférer l'arrêt des veinoglobulines à la moindre perturbation de la fonction rénale,
- De ne pas préjuger de la gravité de l'insuffisance rénale et de ne pas hésiter à les faire hémodialyser sans attendre d'aggravation de l'insuffisance rénale et son passage à la chronicité.

- De préférer les veinoglobulines préparées sans l'excipient saccharose, plusieurs préparations sont actuellement développées avec des excipients de type glycine.
- .D'envisager la modification de la méthode de préparation à savoir le traitement à pH₄ avec trace de pepsine suspectée de favoriser l'apparition des insuffisances rénales.

Seul un suivi attentif des patients traités par veinoglobulines et éventuellement des études randomisées avec des veinoglobulines préparées avec des excipients différents permettraient de conclure.

Ces effets secondaires graves doivent être rapportés avec attention cependant il s'agit d'un traitement extrêmement important, unique dans son mode d'action, qui a considérablement amélioré le devenir des maladies auto-immunes, tel le purpura thrombopénique qui a le taux de mortalité le plus fort des hémopathies non malignes.

VII. ADDENDUM

Plusieurs nouveaux cas d'insuffisance rénale sous veinoglobuline ont été publiés en 1996.

- **Ahsan (2)** reportait un cas d'insuffisance rénale aiguë anurique, résolutive en 5 jours après hémodialyse chez une femme de 70 ans traitée pendant 2 jours par Sandoglobuline 6%, à la dose de 200 g/jour (2g/kg) dilué avec 1 700 ml de solution saline, sur 18 heures. De la Méthylprednisolone IV était associée et de larges doses de diurétiques furent utilisées pour lutter contre l'installation de l'anurie. La patiente présentait une polymyosite avec insuffisance respiratoire aiguë, un adénocarcinome utérin mais aucun antécédent d'hypertension ou de maladie rénale.

- **Arunabh (3)** rapporte un cas d'insuffisance rénale anurique chez une femme de 72 ans traitée pour une neuropathie périphérique auto-immune par Ig IV pendant 3 jours à la dose de 25 g/j. Elle présentait une insuffisance rénale préexistante. Des hémodialyses ont été réalisées et 4 mois plus tard elle avait récupéré sa fonction rénale de base.

- **Hansen-Schmidt (29)** a relevé un cas d'insuffisance rénale avec signe d'urémie, nécessitant 3 hémodialyses suite à un traitement de 2 jours par Sandoglobuline, 70 g sur 12 heures (soit 1 g/kg/jour). Le patient présentait une néphrite à IgA avec syndrome néphrotique et une hypertension artérielle bien contrôlée sous Enalapril et Félodipine. La créatininémie de base était de 3,69 mg/dl. On notera qu'une deuxième cure à la même dose, 4 semaines plus tard mais avec Venimmune (Allemagne) qui contient de la glycine, s'est déroulée sans effet secondaire.

AUTEUR	ANNEE	OBS	SEXE	AGE	PATHOLOGIE ayant nécessité l'emploi des IgIV
Barton	1987	1	F	39	Lymphome, <i>infection pulmonaire</i> .
Schifferli	1991	2			Syndrome néphrotique du à une néphrite membraneuse ou lupique.
		3			
		4			
		5 à 7			
		8	F	20	<u>PTI</u> .
		9	M	78	Déficit en facteur VIII acquis.
Rostoker	1991	10			Glomérulonéphrites réfractaires aux traitements habituels. (L'essai portait sur 9 patients au total.)
		11			
		12			
Rault	1991	13	M	50	<u>PTI</u> , <i>saignement gastro-intestinal</i> .
		14	M	73	<u>PTI</u> , <i>préop cataracte</i> .
		15	M	69	LLC, <i>cellulite</i> .
Kobosko	1991	16	F	29	<u>PTI</u> , <i>préop amygdales</i> .
Philips	1991	17	M	48	<u>PTI</u> .
Donatini	1992	18	M	76	<u>PTI</u> .
		19	M	81	Anémie hémolytique.
		20	F	70	Thrombocytopénie, d'origine imprécise.
		21	F	82	Anémie hémolytique
		22	F	70	LLC, <i>cellulite</i> .
		23	F	Adulte	<u>PTI</u> .
		24	F	70	<u>PTI</u> .
		25	M	73	<u>PTI</u> .
26	M	30	<u>PTI</u> .		
Imbert	1992	27	F	36	Pathologie dysimmunitaire avec Polymyosite idiopathique.
Ellie	1992	28	M	76	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante.
		29	F	83	Syndrome de Guillain Barré.
Tan	1993	30	F	45	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.
		31	F	69	<u>PTI</u> , <i>préop splénectomie</i> .
Stewart	1993	32	F	65	Anémie hémolytique auto-immune.
		33	F	66	<u>PTI</u> .
		34	M	65	Syndrome de Guillain Barré.
Poullin	1993-5	35	F	53	<u>PTI</u> , <i>épistaxis, gingivorragies</i> .
Ruggeri		36	M	69	<u>PTI</u> , <i>saignement mucocutané</i> .
Pasatiempo	1994	37	F	72	Déficit en facteur VIII.
		38	F	65	Maladie des tissus connectifs.
		39	F	52	Lupus érythémateux systémique.
Cabre	1994	40	M	86	Polyradiculonévrite idiopathique chronique.
Ahsan	1994	41	M	75	Neuropathie idiopathique démyélinisante.
Cantu	1995	42	M	55	<u>PTI</u> .
		43	M	55	Polymyosite.
		44	F	28	Anémie aplastique due au Parvovirus B19.
		45	M	40	Syndrome de Guillain Barré.
Veber	1995	46	F	32	Thrombopénie
Winward	1995	47	M	73	Lymphome compliqué d'un <u>PTI</u> .

TABLEAU 49 : OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

PATHOLOGIES ASSOCIEES.						
OBS	IC.congestive	DIABETE	HTA	IRC connue	VIH	AUTRES
1				non		Glomérulopathie-Cryoglobulinémie à IgG-IgM kappa
2						
3						
4						
5à7						
8						Transplantation rénale 18 mois auparavant.
9				oui		Purpura d'Hénoch Schonlein (HD pendant 5 mois).
10						
11						
12						
13						Alcoolisme chronique, gastrite.
14	oui	DID				
15						Allergie à la pénicilline.
16				non pour 1 ^{ère} crise		Glomérulonéphrite primaire chronique, splénectomie
17			oui	oui		
18		oui				Arthrite rhumatoïde.
19		oui				Athérosclérose sévère, carcinome de prostate
20		oui				Arthrite rhumatoïde.
21		oui				LLC.
22		oui				
23		oui				Hypothyroïdie, obésité.
24		oui	oui			Obésité, irradiation colonique pour cancer.
25	oui	oui				
26		oui				Obésité, rétinopathie.
27		oui	HTAP			Péricardite chronique non obstructive.
28		oui				
29						
30		oui				Sarcoidose avec splénectomie en 1990, hirsutisme.
31		sous prednisone	oui			
32						Attaque récente.
33						Lymphome de Hodgkin 20 ans auparavant.
34						
35						
36						
37						Anémie.
38						
39						Néphrite lupique, lupus cérébral.
40						
41			oui			(L'HTA = bien contrôlée sous Enalapril)
42						Infarctus myocardique.
43		oui	oui			Rétinopathie, neuropathie, ostéoporose, désordre affectif bipolaire
44						Transplant coeur-rein.
45					oui	
46				oui	oui	Glomérulonéphrite mésangiale, tuberculose.
47			oui			Goutte, infections du tractus urinaire, AVC en 83.

TABLEAU 50 : PATHOLOGIES ASSOCIEES.

OBS	AVANT TRAITEMENT.			Histologie rénale ou « maladie rénale »	ATTEINTE RENALE PRE-Existante
	Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)	Urée sanguine (mmol/l)	Clairance (ml/mn)		
1	88,4		75	Glomérulopathie cryoglobulinémique.	oui
2					oui
3	99 (moyenne)		22 (moy)	Glomérulonéphrites	oui
4					oui
5à7					oui
8		140			
9	315			Antécédent d'Hénoch-Schonlein avec IR (HD)	oui
10	185			Lésions tubulo-intersticielles particulièrement sévères.	oui
11	189				oui
12	147				oui
6autres	G.traitées \Rightarrow 151 moy	10 moy			
13	194				oui
14	88,4				non
15	150				oui
16	normale		normale	Glomérulonéphrite	oui
17	225			IRC	oui
18	132				oui
19	264				oui
20	158				oui
21	NR				?
22	106				limite
23	NR				?
24	140				oui
25	176				oui
26	NR				?
27	110				oui
28	139				oui
29	73				non
30	140				oui
31	140				oui
32	NR	NR	NR		?
33	NR	11,7	50		oui
34	109	13,9			oui
35	105		71		oui
36	normale				non
37	107				oui
38	92				non
39	122			Néphrite lupique	oui
40	116		30		oui
41	123				oui
42	106				limite
43	97				non
44	150			Transplant coeur-rein	oui
45	106				limite
46	320		71	Glomérulonéphrite mésangiale	oui
47	176		17	IRC	oui

TABLEAU 51 : FONCTION RENALE DE BASE.

OBS	THERAPIES ANTERIEURES aux Ig IV	THERAPIES CONCOMITANTES aux Ig IV
1	Chlorambucil(30mg/m ²)Prednisone(100mg/jx5)Radioti ^é ra ^p i	<i>Prednisone</i> (60mg/j), <i>Prophylaxie Antibiotique...</i>
2 à 7		
8	<i>Prednisolone+Ciclosporine</i> - transplantation 18 mois avt	
9	Dialyse pendant 5 mois	
10 à 12		Paracétamol IV et Antihistamine avant et après.
13	<i>Prednisone</i> , Vincristine, Splénectomie, Danazol, <i>Gamimune</i>	non
14		NPH Insuline(5U/j), Digoxine, <i>Furosémide</i> (40mg), <i>Prednisone</i> (5mg/j)
15	<i>Prednisone</i> , <i>Ciprofloxacine</i> avant l'admission	« <i>Nafciline</i> ». Aztréonam, Clindamycine, <i>Prednisone</i> .
16	<i>Prednisone</i> , Imurel	6 Plasmaphérèses pendant la 1 ^{ère} cure
17		Atenolol (100mg/j), Minoxidil, <i>Prednisolone</i> (15mg/j depuis 2 ans)
18		Vérapamil
19		Nifédipine, Métoprolol
20		
21		Cyclophosphamide, <i>Enalapril</i> , Diltiazem
22		<i>Céfradine</i>
23		Clonidine, <i>Ibuprofène</i>
24		<i>Captopril</i>
25		
26		
27	<i>Corticothérapie</i> , Azathioprine, <i>Méthotrexate</i> .	<i>Corticothérapie associée</i>
28		
29		
30	Splénectomie, <i>Prednisone</i> (non supportée)	Glyburide
31		
32		<i>Furosémide</i> après l'IR.
33		
34		Hydratation ...
35	<i>Corticoides</i> , Cyclophosphamides, Danatrol, <i>IgIV</i> .	<i>Corticothérapie associée</i> aux Biotransfusions(1mg/kg/j)
36		Méthylprednisolone (100mg/j) 2 culots sanguins+ 6 conc ^{ent} rés plaq
37		<i>Prednisone</i> , <i>Vancomycine</i> , <i>Ceftazidine</i> , Metronidazole, <i>Cimetidine</i> (4 jours avant IVIG, arrêt début de l'IR), 6 un ^{ités} de Plasma frais.
38	<i>Prednisone</i> (20mg/j pendant 4 mois)	non
39	<i>Stéroïdes</i> , Azathioprine, Cyclophosphamide Chlorambucil, Mercatopurine, T [°] sanguines fréqtes.	
40	Cordarone	non
41		<i>Enalapril</i> (5-0-2,5mg), <i>Hydrochlorothiazide</i> (50 mg J1àJ4/ 100après)
42		Digoxine (0,25mg), <i>Bumétanide</i> (2mgx2), <i>Captopril</i> (25mgx3), Isosorbide Dinitrate(20mgx3).
43	<i>Traitement Immunosuppresseif non précisés</i>	<i>Prednisone</i> (45mg), <i>Furosémide</i> (80mg), Glyburide(5mg), Ergocalciférol, Vérapamil(160mgx2), Carbamazépine(200mgx2), Ranitidine(150mgx2), Lithium
44		<i>Cyclosporine</i> (75mg, taux sérique normal), <i>Prednisone</i> (5mgx2), <i>Furosémide</i> (80mgx2), <i>spironolactone</i> (50mgx2), Aspirine(80mg).
45		
46		Diurétiques après 2 hémodialyses
47		Colchicine(0,6mgx2), Nifédipine(30mg), Transf [°] plaquettaires, <i>Méthylprednisolone</i> (1g le j avt IVIG) puis <i>Prednisone</i> (150mg/j) Devant l'aggrav [°] del'IR: <i>Furosémide</i> , T [°] plaq, HDx5, Splénectomie, Vincristine

TABLEAU 52 : TRAITEMENTS AUTRES QUE LES IGV.

OBS	Nombre de cure	Intervalle entre cures	Type d'IgIV	C°	Posologie	Temps d'infusion	Durée en jours	Début de l'IR
1	1		Sandoglobuline	NP	15 g	4 H	1	J2
2-3	2	1 à 2 mois	Sandoglobuline	NP	0,4 g/kg/j	10 H	5	J5
4	1							
5à7	2							
8	2		Sandoglobuline	NP	0,4 g/kg/j	NP	4	J4
9	2		Sandoglobuline	NP	0,4 g/kg/j	NP	5	J6
10à12	1		Biotransfusion	NP	1 g/kg/j	12 H	2	J3
13	2	<i>consécutives</i>	Gamimune	NP	1g/kg/j (90g)	6 à 12 H	3	non
			Sandoglobuline	6%	1 g/kg/j (93g)	6 H	2	J2
14	1		Sandoglobuline	3%	0,4 g/kg/j	6 H	2	J2
15	1		Sandoglobuline	6%	1 g/kg/j	8 H	3	J3
16	2	9 mois	Gammonative*		5g/j	NP	3 ^{≠c} consécutif	4mois aps
			Gammonative		20g/j	NP	5	J6
17	2	3 mois	Sandoglobuline	NP	27g		3	NP
			Sandoglobuline	NP	25g	NP	4	J5
18	NP		Sandoglobuline	NP	20g/j	NP	5	J7
19	NP		Sandoglobuline	NP	34g/j	NP	5	J12
20	NP		Sandoglobuline	NP	0,4 g/kg/j	NP	5	J6
21	NP		Sandoglobuline	NP	1 g/kg/j	NP	2	J4
22	1		Sandoglobuline	NP	0,4 g/kg/j	NP	5	J7
23	NP		Sandoglobuline	NP	0,6 g/kg/j	NP	3	J3
24	NP		Sandoglobuline	NP	0,5 g/kg/j	NP	5	J8
25	NP		Sandoglobuline	NP	0,5 g/kg/j	NP	2	J5
26	NP		Sandoglobuline	NP	1 g/kg/j	NP	5	J2
27	2	1 mois	Biotransfusion		1 g/kg/j (75g)	NP	2	non
			Biotransfusion		1 g/kg/j	NP	2	J2
28	1		du CTS		0,4 g/kg/j	NP	5	J6
29	1		non précisée		NP	NP	4	J4
30	2	3 semaines	Sandoglobuline	NP	1 g/kg/j	150 ml/H maximum	3	J3
			Sandoglobuline	NP	0,5 g/kg/j	50 ml/H	6	non
31	2	10 jours	non précisée		0,4 g/kg/j	150 ml/H maximum	6	non
			non précisée		0,4 g/kg/j	150 ml/H maximum	6	J6
32	1		du SNBTS		2,5 g/kg/j	NP	2	J1
33	1		du SNBTS		1 g/kg/j	NP	2	J1
34	1		du SNBTS		1 g/kg/j	NP	2	J1
35	3	<i>consécutives</i>	Endobuline		1 g/kg/j (70g)	NP	3	non
			Biotransfusion		1 g/kg/j	NP	3	non
			Biotransfusion		2 g/kg/j	NP	1	J2
36	1		non précisée		0,4 g/kg/j	NP	5	J7
37	2	3 semaines	Gamimune	NP	1 g/kg/j (80g)	NP	5	J5
			Gamimune	NP	0,5 g/kg/j	NP	5	non
38	1		Sandoglobuline	NP	0,4 g/kg/j (19 g)	NP	5	J5
39	1		Sandoglobuline	NP	1 g/kg/j (65g)	NP	4	J5
40	1		Intertransfusion		0,4 g/kg/j	100 ml/H	5	J6
41	1		Sandoglobuline	700ml Nacl	0,4 g/kg/j (36g)	4 H30	5	J5
42	3	Lors de l'hospiti=? Puis consécutives	Gamimune	5%	0,67 g/kg/j	4 H minimum	1	non
			Sandoglobuline	6%	0,67 g/kg/j	4 H minimum	4	J4
43	2	ultérieure..	Sandoglobuline	6%	0,67 g/kg/j	4 H minimum	2	J2
			Gamimune		NP	NP	NP	non
44	2	rechute...	Gamimune N	5%	0,4 g/kg/j	NP	7	non
			Sandoglobuline	NP	0,4 g/kg/j	NP	5	J3
45	1		Sandoglobuline	6%	0,4 g/kg/j	4 H minimum	4	J4
46	1		à Pepsine PH ₄	NP	1 g/kg/j	0,5ml/mn (30mn)/10g en 5H	3	après J3...
47	1		Sandoglobuline	6%	0,9g/kg/j (70-65g)	120 ml/H	2	J2

TABLEAU 53 : VEINOGLOBULINES : TYPE, POSOLOGIE, TEMPS D'INFUSION, DUREE.

OBS	Perturbation de la DIURESE	Signe d'UREMIE	Augmentation de l'UREEsanguine	Hyperkaliémie mmol/l	Hyponatrémie mmol/l	Natriurie meq/l	Acidose
1	Oligurie						
2							
3							
4	non						
5à7							
8	non						
9	Oligurie						
10		NP	non				
11	non	NP	non				
12		non	oui				
13	Oligurie						
14	Oligurie transitoire					< 5	
15	Oligurie					< 6	
16	NP						
17	NP (IRA)		oui	oui (9)			
18	NP						
19	NP						
20	NP						
21	NP						
22	NP						
23	NP						
24	NP						
25	NP						
26	NP						
27	Anurie			oui			
28	NP						
29	Oligurie						
30	Anurie						
31	Oligurie						
32	Oligurie						
33	Oligo anurie						
34	NP		oui (61 mmol/l)				
35	Oligo anurie	oui		non (3,6)	oui (122)		Réserve alcaline =6
36	Oligurie						
37	NP						
38	Oligurie						
39	Oligurie			oui (5,4)			
40	Oligo anurie						
41	Oligurie			légère (4,7)	légère (132)		non (Bicar 28)
42	Anurie						
43	Oligurie					37 (organique)	
44	Oligurie						
45	Oligo anurie						
46	Anurie		oui	oui (5,8)	oui (116)		oui (Bicar 19)
47	Oligurie						

TABLEAU 54 : CARACTERISTIQUES DE L'INSUFFISANCE RENALE.

obs	PIC DE CREATININEMIE		TRAITEMENTS REALISES pendant ou après l'infusion des IgIV.					Retour à Créat ^{minémie} de Base et Délai
	VALEUR en µmol/l	DATE	Plasma	Anti Histamine	Corticoïdes	Diurétiques	Dialyse ou Plasmaphérèse	
1	528	J20			Prednisone 60 mg pdt Inf ^o *		Plasmaphérèse	Décès (J42)
2-3	non significatif	J5					non	oui, NP.
4	150	J5					non	10j
5à7	127	J5					non	oui, NP
8	192/232	J4					non	15j
9	541	J6					non	15j
10	207	J4		avant et			non	5j
11	203	J4		après l'			non	5j
12	216	J4		infusion			non	30j
6autre	castraités≠ signific ^{if}							
13	698	J4			Méthylprednisolone ♦ .	non	non	15j
14	159	J4		après inf ^o	Méthylprednisolone ♦ .	IV ♦	non	3j
15	530	J5			♦ Psolone 1mg-Psone 60 mg	Per os ♦	Hémodialyse x2	10j
16	144	à 4mois	6 pdt				non	
	365	J6	1 ^{ère} c				Hémodialyse	transplant
17	960	J5 ₂					Hémodialyse	6 Semaines
18	396	J7					non	5j
19	792	J12					Hémodialyse	NP
20	528	J6					non	2j
21	792	J4					non	5j
22	519	J7					non	4j
23	528	J3					non	3j
24	968	J8					non	10j
25	748	J5					non	3j
26	440	J5					non	3j
27	NP	J2 ₂			1 mg/kg/j *		Hémodialyse x2	10j
28	856	J6					Hémodialyse x3	apr60j, Cr=230
29	404	J4					Hémodialyse	Décès(HD)
30	770	J6					Hémodialyse	à sortie...
31	490	J6 ₂					HD+Anast ^{omose}	à sortie = 24j
32	NP	J1				Furosémide ♦	Dialyse Pér ^{itonéale}	oui, NP.
33	NP	J2					Dialyse	Décès (J 28)
34	253	J1					non	7j
35	602	J2 ₃			Corticothérapie... *		HD+Plasma ^{phérèse}	4j
36	1060	J7			Méthyl Psolone 100 mg/j *		Hémodialyse x3	7j
37	541	J8	3unités		Prednisone *		non	7j
38	305	J10					non	10j
39	587	J8				ttt agressif ♦	Hémodialyse x2	14j
40	498	J6					non	15j
41	656	J6				Hyd.chlorothiazide ♦ Furosémide+++ ♦	non	8j
42	760	J6					non	8j
43	407	J5					Plasmaphérèse	8j
44	430	J7					Hémodialyse	3j
45	221	J4					Hémofiltration	Décès (J 8)
46	1050	NP					Hémodialyse x2	35j
47	660	J7			à J ⁻¹ Prednisolone 1gIV puis Prednisone 150 mg/j	Furosémide ♦	Hémodialyse x5	Décès (J 11)

TABLEAU 55 : TRAITEMENTS REALISES ET EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE DE BASE.

LEGENDE :

IC = Insuffisance cardiaque

HD = Hémodialyse.

AVC = Accident vasculaire cérébral.

PTI = Purpura thrombopénique idiopathique.

Préop. = Préopératoire

* avec 6 Plasmaphérèses associées.(Tableau 53)

♣ pendant l'infusion

♦ après le début de l'insuffisance rénale (IR).

H = heure

Inf° = infusion

n = nombre d'observations

T° = transfusion

Avt. = avant

Plaq. = plaquettaire

IgIV = immunoglobuline intraveineuse

fréqtes = fréquentes

Psone = prednisone

Psolone = prednisolone

NP = non précisé

Hyd. = hydro.

pdt = pendant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. AHSAN N., PALMER B., WHEELER D., GREENLEE R., ROBERT D., TOTO R.**
Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis.
Arch. Intern. Med. 1994 ; 154 (17) : 1985 - 7.
- 2. AHSAN N., WIEGAND LA., ABENDROTH CS., MANNING E.**
Acute renal failure following immunoglobulin therapy.
Am. J. Nephrol. 1996 ; 16 (6) : 532 - 6.
- 3. ARUNABH., ARUNABH S., KUMAR G., AVILA V.**
Acute renal failure induced by intravenous immune globulin.
Am. Fam. Physician 1996 ; 53 (3) : 862 - 5.
- 4. AYLIFFE W., HAENEY M., ROBERTS SC., LAVIN M.**
Uveitis after anti-neutrophil cytoplasmique antibody contamination of immunoglobulin replacement therapy. Correspondence.
Lancet 1992 ; 339 : 558 - 9.
- 5. BARTON JC., GUILLERMO A., HERERA GA., GALLA JH., BERTOLI LF., WORK J., WILLIAM J., KOOPMAN WJ.**
Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin.
Am. J. Med. 1987 ; 82 : 624 - 9.
- 6. BARUCHA C., MAC MILLAN JC.**
Exzema after intravenous infusion of immunoglobulin.
B. M. J. 1987 ; 295 : 1141.
- 7. BJORKANDER J., CUNNINGHAM-RUNDLES C., LUNDIN P., OLSSON R., SODERSTROM R., HANSON LA.**
Intravenous immunoglobulin prophylaxis causing liver damage in 16 of 77 patients with hypogammaglobulinemia or IgG subclass deficiency.
Am. J. Med. 1988 ; 84 : 107 - 11.

8. BREMARD-OURY C.

Immunoglobulines, trente questions réponses.

CFTS en collaboration avec Pasteur vaccin. Ed. 1989.

9. BROX AG., COURNOYER D., STERNBOCH M., SPURLL G.

Hemolytic anemia following intravenous gammaglobulin administration.

Am. J. Med. 1987 ; 82 : 633 - 5.

10. BURKS AW., SAMPSON HA., BUCKLEY RH.

Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia.

Detection of IgE antibodies to IgA.

N. Engl. J. Med. 1986 ; 314 : 560 - 3.

11. CABRE P., SMADJA D., ODRY L., DONIKIAN JC., VERNANT JC.

Insuffisance rénale aiguë après immunoglobulines intraveineuses à fortes doses.

Presse Med. 1994 ; 23 (3) : 142.

12. CANTU TG., PHARM D., EDWARD W., HOEHN-SARIC EW., BURGESS KM., RACUSEN L., SCHEEL PJ.

Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy.

Am. J. Kidney Dis. 1995 ; 25 (2) : 228 - 34.

13. CASTEELS-VAN DAELE M., WIJNDAELE L., HUNNINCK K., GILLIS P.

Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. Correspondence.

N. Engl. J. Med. 1990 ; 323 : 614 - 5.

14. CHAMOUARD V., DEVILLAZ MP., PIVOT C., NAGEOTTE A.

Analyse comparative des immunoglobulines humaines normales : le point de vue du pharmacien hospitalier.

Pharm. Hosp. Fr. 1996 ; 116 : 57-66.

15. CHAN-LAM D., FITZSIMONS EJ., DOUGLAS WS.

Alopecia after immunoglobulin infusion. Correspondence.

Lancet 1987 ; 1 : 1436.

16. COMENZO RL., MALACHOWSKI ME., MEISSNER HC., FULTON DR., BERKMAN E.

Immune haemolysis, disseminated intravascular coagulation and serum sickness after large dose of immunoglobulin given intravenously for Kawazaki's disease.

J. Paediat. Child Health 1992 ; 120 : 926 - 8.

17. CROSS AS., ALVING BM., SADOFF JC., BALDWIN P., TEREBELO H.

Intravenous immune globulin : a cautionary tale. Correspondence.

Lancet 1984 ; 1 : 912.

18. CUTLER HH.

Effects of saccharose on the kidney.

Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1939 ; 14 : 318 - 320.

19. CORVETTA A., DELLA BITTA R., GABRIELLI A., SPAETH PJ., DANIELI G.

Use of high dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythomatosus : report of three cases.

Clin. Exp. Rheumatol. 1989 ; 7 : 295 - 9.

20. DAY NK., GOOD RA., WAHN V.

Adverse reactions in selected patients following intravenous infusions of gamma globulin.

Am. J. Med. 1984 ; 76 : 25 - 32.

21. DONATINI B.

Transient renal dysfunction in diabetic patients after IVIG therapy.

J. Intern. Med. 1992 ; 232 : 376.

22. DUHEM C., DICATO MA., RIES F.

Side-effects of intravenous immune globulins.

Clin. Exp. Immunol. 1994 ; 97 (suppl 1) : 79 - 83.

23. DWYER JM.

Manipulating the immune system with immune globulin.

N. Engl. J. Med. 1992 ; 326 (2) : 107 - 119.

24. ELLIE E., COMBE C., FERRER X.

High dose intravenous immune globulin and acute renal failure.

N. Engl. J. Med. 1992 ; 327 : 1032 - 3.

25. EUR PH. (Scottish National Blood Transfusion Service).

SNBTS Information pamphlet : Human immunoglobulin for intravenous administration.

1996 ; 1 - 8.

26. GEORGE JN., WOOLF SH., RASKOB GE., WASSER JS., ALEDORT LM., BALLEM PJ., BLANCHETTE VS., BUSSEL JB., CINES DB., KELTON JG., LICHTIN AE., MAC MILLAN R., OKERBLOOM JA., REGAN DH., WARRIER I.

Idiopathic thrombocytopenic purpura : a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology.

Blood 1996 ; 88 (1) : 3 - 40.

27. GEREKENAU MD.

Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. Correspondence.

N. Engl. J. Med. 1992 ; 326 : 271.

28. HABIBI B. (Directeur adjoint du CNTS).

Transfusion clinique : règles, surveillance, procédures.

Edition Frison-Roche. 1990 ; 66.

29. HANSEN-SCHMIDT S., SILOMON J., KELLER F.

Osmotic nephrosis due to high dose immunoglobulin therapy containing saccharose (but not with glycine) in a patient with Immunoglobulin A nephritis.

Am. J. Kidney Dis. 1996 ; 28 (3) : 451 - 453.

30. HARRISSON.

Purpura thrombopénique idiopathique.

Harrisson-Médecine interne. Tome 2 - treizième édition. 1995 ; 314 : 1800.

31. IMBERT B., SARROT-REYNAULD F., FABRE M., BARNOUD D., ROUGE P., MASSOT.

Insuffisance rénale aiguë anurique après perfusion d'immunoglobulines intraveineuses.

Rev. Med. Interne 1992 ; 13 : 7.

32. ITEM C., VERNY M., LEGER JM., EYMARD B., PETITCLERC T.

Tolérance rénale des immunoglobulines polyvalentes humaines intraveineuses au cours des affections neurologiques.

Presse Med. 1995 ; 24 (21) : 1004.

33. KATO E., SHINDO S., HASHIMOTO N., YAMOTO M.

Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. Correspondence.

J. A. M. A. 1988 ; 259 : 3269 - 71.

34. KOBOSKO J., NICOL P.

Renal toxicity of intravenous immunoglobulin.

Clin. Nephrol. 1991 ; 37 : 216.

35. LEVER AML., BROWN D., WEBSTER ADB., THOMAS HC.

Non-A, non-B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin.

Lancet 1984 ; 2 : 1062 - 4.

36. LIBLAU R., MOREL E., BACH JF.

Autoimmune diseases, IgA deficiency and intravenous immunoglobulin treatment.

Am. J. Med. 1992 ; 93 : 114 - 5.

37. LFB.

Dossier technique Tégéline.

1995.

38. MAC CLUSKEY DR., BOYD NA.

Anaphylaxis with intravenous gammaglobulin.

Lancet 1990 ; 336 : 874.

39. MARIE JP., SIMON D., BAUMELOU E., BELLUCI S., BIERLING PH., BORDESSOULE D., LEBLANC T., LEPORRIER M., MICLEA JM., NAJEAN Y., RAIN JD., ROHRLICH P., SCHVED JF., VARET B., ZITTOUN R.

Pratiques cliniques lors du diagnostic. Enquête française et recommandations.

Presse Med. 1997 ; 26 (9) : 433 - 8.

40. MINVIELLE E., VIENS-BITKER C., ROCHANT H., BAUR M., BUSSEL A., SOUAG A., KAZATCHKINE M., ETIENNE JP.

La maîtrise de la diffusion d'une innovation en santé : le cas des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Ann. Intern. Med. 1995 ; 146 (1) : 19 - 24.

41. MISBAH SA., CHAPEL HM.

Adverse effects of intravenous immunoglobulin.

Drug Saf. 1993 ; 9 (4) : 254 - 62.

42. MOBINI N., SARELA A., AHMED AR.

Intravenous immunoglobulins in the therapy of autoimmune and systemic inflammatory disorders.

Ann. Allergy Asthma Immunol. 1995 ; 74 (2) : 119 - 28.

43. NIELSEN H.

Immunoglobulin preparations for intravenous administration : a review of their biologic activities and comparison of various preparation methods.

Allergy 1994 ; 49 (2) : 69 - 73.

44. NIH CONSENSUS CONFERENCE.

Intravenous immunoglobulin : prevention and treatment of disease.

J. A. M. A. 1990 ; 264 (24) : 3189 - 93.

45. OCHS HD., FISHER SH., VIRANT FS., LEE ML., KINGDON HS., WEDGWOOD RJ.

Non-A, non-B hepatitis and intravenous immunoglobulin.

Lancet 1985 ; 1 : 404 - 5.

46. PASATIEMPO A., KROSER J., RUDNICK M., HOFFMAN B.

Acute renal failure after intravenous immunoglobulin therapy.

J. Rheumatol. 1994 ; 21 (2) : 347 - 9.

47. PHILIPS AO.

Renal failure and intravenous immunoglobulin.

Clin. Nephrol. 1991 ; 37 : 217.

48. POUILLIN P., MOULIN B., OLLIER J., AZZEDINE A., OLMER M., GABRIEL B.

Encore un cas d'insuffisance rénale aiguë anurique après perfusion de fortes doses d'immunoglobulines.

Rev. Med. Interne 1993 ; 14 (6) : 605.

49. POUILLIN P., MOULIN B., OLLIER J., BENAICHA M., OLMER M., GABRIEL B.

Complications rénales des immunoglobulines intraveineuses.

Rôle des facteurs hémodynamiques rénaux.

Presse Med. 1995 ; 24 (9) : 441 - 4.

50. RAMIREZ MV., CHARLET M., PARRY GJ.

Recurrent aseptic meningitis complicating intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

Neurology 1992 ; 42 : 1636 - 7.

51. RAO SP., TEITLEBAUM J., MILLER ST.

Intravenous immune globulin and aseptic meningitis.

Am. J. Dis. Child. 1992 ; 146 : 539 - 40.

52. RATKO TA., BURNETT DA., FOULKE GE., MATUSZEWSKI KA., SACHER RA.

Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations.
University Hospital Consortium Expert Panel for Off - Label Use of polyvalent intravenously administered immunoglobulin preparations (review).

J. A. M. A. 1995 ; 273 (23) : 1865 - 70.

53. RAULT R., PIRAINO B., JOHNSTON JR., ORAL A.

Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin.

Clin. Nephrol. 1991 ; 36 (2) : 83 - 6.

54. REINHART WH., BERCHTOLD PE.

Effects of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology.

Lancet 1992 ; 339 : 662 - 4.

55. RODEGHIERO F., CASTAMAN G., VESPIGNANI M., DINI E., BERTAZZONI M.

Erythema multiforme after intravenous immunoglobulin.

Blut 1988 ; 56 : 145.

56. ROSTOKER G., PHILIPPON C., BELGHITI D., BEN MAADI A., REMY P., LANG P., LAGRUE G., OZANNE P., BREMARD-OURY C., WEIL B.

Intravenous IgG for glomerulonephritis and renal function.

Lancet 1991 ; 338 : 54 - 5.

57. RUGGERI M., CASTAMAN G., DE NARDI G., RODEGHIERO F.

Acute renal failure after high dose intravenous immune globulin in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura.

Haematologica 1993 ; 78 (5) : 338 - 9.

58. SANDOZ.

Sandoglobuline : dossier technique.

1995-et supplément rectificatif de 1997.

59. SCHIFFERLI J., FAVRE H., NYDEGGER U., LESKI M., IMBACH P., DAVIES K.

High-dose intravenous IgG treatment and renal function.

Lancet 1991 ; 337 : 457 - 8.

60. SILBERT PL., KNEZEVIC WV., BRIDGE DT.

Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis.

Neurology 1992 ; 42 : 257 - 8.

61. SMILEY JD., TALBERT MG.

Southwestern internal medicine conference : high-dose intravenous gamma globulin therapy; how does-it work ?

Am. J. Med. Sci. 1995 ; 309 (5) : 295 - 303.

62. STEWART R., WINNEY R., CASH J.

Renal toxicity of intravenous immunoglobulin.

Vox. Sang. 1993 ; 65 (3) : 244.

63. SUEZ D.

Intravenous immunoglobulin therapy: indications, potential side effects, and treatment guidelines.

J. Intraven. Nurs. 1995 ; 18 (4) : 178 - 190.

64. TAN E., HAJINAZARIAN M., BAY W., NEFF J., MENDELL J.

Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy.

Arch. Neurol. 1993 ; 50 : 137 - 9.

65. VEBER B., MOHAMMEDI I., GACHOT B., BEDOS JP., WOLFF M.

High dose intravenous IgG treatment and acute renal failure.

Intensive Care Med. 1995 ; 21 (3) : 288 - 9.

66. WATSON J., GIBSON J., JOSHUA DE., KRONENBERG H.

Aseptic meningitis associated with high - dose intravenous immunoglobulin therapy.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1991 ; 54 : 275 - 6.

67. WEILAND O., MATTSON L., GLAUMANN L.

Non-A, non-B hepatitis after intravenous gammaglobulin.

Lancet 1986 ; 11 : 976 - 7.

68. WEISMAN LE.

The safety of intravenous immunoglobulin preparations.

Isr. J. Med. Sci. 1994 ; 30 (5 - 6) : 459 - 63.

69. WINWARD DB., BROPHY MT.

Acute renal failure after administration of intravenous immunoglobulin : Review of the literature and case report.

Pharmacotherapy 1995 ; 15 (6) : 765 - 72.

70. WOODRUFF RK., GRIGG AP., FIRKIN FC., SMITH IL.

Fatal thrombotic events during treatment of thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Correspondence.

Lancet 1986 ; 2 : 217 - 8.

TABLE DES MATIERES ET ANNEXES

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	11
II. RAPPELS	
A - Le purpura thrombopénique idiopathique	13
B - Les veinoglobulines	
1) Immunoglobulines	14
2) Mécanismes d'action évoqués pour les Ig IV	17
3) Veinoglobulines utilisées en thérapeutique	19
4) Veinoglobulines : effets secondaires	29
5) Veinoglobulines : évolution des indications	33
6) Posologie	36
7) Mode d'administration	36
C - Veinoglobulines et PTI	39
III. OBSERVATION	42
IV. REVUE DE LA LITTERATURE :	50
1) Les caractéristiques des patients	51
2) Les veinoglobulines.....	55
- Indication	55
- Type	56

- Modalités.....	56
3) L'insuffisance rénale	
- Délai.....	61
- Evolution.....	63
- Hypothèses physiopathologiques.....	70
V. DISCUSSION :	
1) De l'importance du sexe, de l'âge et des facteurs associés	77
2) De l'importance de la fonction rénale de base et des facteurs associés	
a) Atteinte préexistante des fonctions rénales.....	80
b) Sans atteinte rénale préexistante	81
3) De l'importance de la posologie et de l'âge	84
4) De l'importance de la veinoglobuline	
a) Le type de préparation.....	90
b) L'excipient.....	91
c) La vitesse de perfusion.....	93
5) Terrain prédisposant.....	95
6) De l'importance des thérapeutiques associées	
a) Diurétiques.....	104
b) Corticothérapie.....	105
VI. CONCLUSION.....	107
VII. ADDENDUM	110
- TABLEAUX RECAPITULATIFS DES DIFFERENTES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	119

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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 77

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Un cas d'Insuffisance Rénale sous Immunoglobulines Intraveineuses est survenu dans le service d'Hématologie du CHU de Limoges chez un patient traité pour un purpura thrombopénique idiopathique.

Nous avons revu de la littérature et nous pensons :

- L'insuffisance rénale possible même chez les patients à fonction rénale de base normale et les patients jeunes.
- L'insuffisance rénale favorisée par un âge supérieur à 65 ans associé à plusieurs pathologies particulièrement l'insuffisance rénale chronique, l'HTA et le diabète ; même en présence d'une créatininémie de base normale.
- Le respect d'une posologie maximale de 1 g/kg/j x2, nécessaire.
- L'utilisation d'une posologie moindre de 0,4 à 0,5 g/kg/j chez les patients âgés de 65 ans et plus avec polypathologie, préférable.
- L'augmentation progressive et le respect des vitesses de perfusion préconisées, important.
- Nécessaire de monitorer la fonction rénale du patient quelque soit son âge pendant le traitement et jusqu'à au moins deux jours après son arrêt.

MOTS CLES

-Insuffisance rénale.

-Immunoglobulines Intraveineuses.