



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Mise au point

## Traitements par immunoglobulines et complications thrombotiques



### *Treatments with immunoglobulin and thrombotic adverse events*

L. Darnige<sup>a,\*</sup>, A. Lillo-Le Louët<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service d'hématologie biologique, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

<sup>b</sup> Centre régional de pharmacovigilance, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 4 septembre 2013

Mots clés :

Traitement par immunoglobulines

IgIV

Thrombose

Keywords:

Immunoglobulin treatment

IVIg

Thrombosis

#### RÉSUMÉ

Les traitements par immunoglobulines (Ig) intraveineuses ou sous-cutanées sont utilisés dans un grand nombre de maladies. La tolérance en est habituellement bonne mais des effets indésirables sont décrits, incluant certains potentiellement graves, qui varient selon les préparations commerciales. Ainsi, des complications thrombotiques surviennent dans 0,6 à 13 % des cas et peuvent concerner les territoires artériels ou veineux, rarement les deux. Les thromboses veineuses profondes, plus ou moins associées à des embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde représentent les complications les plus décrites. Certains facteurs de risque ont été identifiés, principalement l'âge avancé, l'existence de multiples facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents thrombo-emboliques. Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer ce risque de complications thrombotiques. En effet, les traitements par Ig, d'une part augmentent la viscosité du plasma et le nombre de plaquettes en les activant, et d'autre part peuvent déclencher la cascade de la coagulation en raison de la présence dans certaines préparations d'Ig de facteur XI activé. Elles peuvent également libérer des molécules vasoactives responsables de vasospasmes. L'identification des facteurs de risque doit être faite le plus précocement possible et une surveillance chez les patients concernés est recommandée. La place des antiagrégants plaquettaires ainsi que de l'anticoagulation n'a pas été évaluée mais ils devraient probablement être proposés aux patients à haut risque.

© 2013 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Treatments with intravenous or subcutaneous immunoglobulin (Ig) are used in a broad variety of disorders. Tolerance of Ig is usually good but adverse events, including some serious ones, have been reported and may differ among different Ig preparations. Thrombotic complications occur in 0.6 to 13% of cases and can involve arterial or venous circulation, rarely both. Deep venous thrombosis with or without pulmonary embolism, stroke or myocardial infarction remained the most frequent thrombotic complications. Some risk factors have been identified, mainly old age, multiple cardiovascular risk factors, and past history of thrombo-embolic manifestations. Several mechanisms are suggested to explain this increased risk of thrombotic complications. Indeed, Ig treatments increase the plasma viscosity, increase and activate platelets, can trigger the coagulation cascade through the presence of activated factor XI in some Ig preparations, and release vasoactive molecules responsible for vasospasm. Patients have to be carefully monitored and risk factors to be identified as soon as possible. The role of antiplatelets or anticoagulation is not well determined but should probably be proposed to patients with high risk.

© 2013 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Généralités

Les immunoglobulines (Ig) utilisées par voie intraveineuse (IgIV) ou sous-cutanée (IgSC) sont des produits sanguins dérivés du plasma et constitués d'immunoglobulines G (IgG) humaines provenant de milliers de donneurs. Il s'agit d'un traitement immuno-substitutif (déficits immunitaires) ou immuno-modulateur utilisé

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [luc.darnige@egp.aphp.fr](mailto:luc.darnige@egp.aphp.fr) (L. Darnige).

dans un grand nombre de pathologies, incluant les déficits immunitaires, certaines maladies autoimmunes (purpura thrombopénique immunologique [PTI], myopathies inflammatoires, myasthénie, neuropathie motrice multifocale), ou inflammatoires (maladie de Kawasaki) [1,2]. Les polyneuropathies inflammatoires chroniques démyélinisantes représentent une grande partie des indications [3–5]. Compte tenu du coût de ces traitements, le comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) a été chargé d'établir des règles de bon usage des Ig et ses travaux ont été poursuivis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) qui a édicté un référentiel de bon usage des Ig distinguant quatre groupes d'affections [6] :

- groupe 1 : autorisations de mise sur le marché (AMM) communes et spécifiques à chaque marque d'Ig ;
- groupe 2 : situations temporairement acceptables (protocoles thérapeutiques temporaires établis pour une durée maximale de quatre ans) ;
- groupe 3 : situations non acceptables (rapport bénéfice/risque défavorable pour le patient) ;
- groupe 4 : situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

Les mécanismes d'action des Ig sont multiples et souvent combinés : saturation des récepteurs des fragments constants (Fc) des Ig sur les macrophages tissulaires, interaction avec les autoanticorps, action directement sur les cytokines ou sur les cellules productrices, activation du système du complément, sélection du répertoire des lymphocytes B et T, modulation de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques [7].

L'utilisation de produits dérivés du plasma implique des processus de fabrication respectant une sécurité maximale, en particulier vis-à-vis des potentiels contaminants. Plusieurs préparations commerciales sont disponibles sur le marché, dont la formulation et les techniques de préparation diffèrent [8,9].

La tolérance du traitement par Ig, qu'il soit dispensé par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée, est habituellement bonne, rendant son utilisation fréquente. Toutefois, des effets indésirables sont décrits et surviennent selon les études dans 1 à 81 % des cas [10–15]. Il s'agit le plus souvent d'effets indésirables mineurs et transitoires tels que des céphalées, sueurs, fièvre, myalgies, tachycardie, nausées ou diarrhées. Plus rarement, des effets indésirables graves ont été rapportés et sont représentés principalement par la survenue de phénomènes thrombo-emboliques, d'insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë, de méningites aseptiques ou de réactions anaphylactiques chez les patients ayant un déficit en IgA et porteurs d'anticorps anti-IgA (37% des patients atteints de déficit immunitaire primitif ont un déficit en IgA) [16,17] et d'hémolyse chez des patients de groupe sanguin non O due à la présence d'hémagglutinine anti-A ou anti-B dans la préparation d'Ig administrée [18]. Les événements thrombo-emboliques, artériels ou veineux, peuvent être potentiellement graves et surviennent chez des patients à risque. La connaissance de ces complications et l'identification des patients à risque sont nécessaires pour prévenir et réduire l'incidence de ces événements [11,19] même si les publications concernant la prévention et le traitement des complications thrombotiques dans cette situation sont rares, de qualité médiocre et non validées.

## 2. Les événements thrombo-emboliques

### 2.1. Épidémiologie

Bien que les IgIV soient utilisées depuis les années 1960, les premiers cas rapportés de complications thrombo-emboliques au

cours d'un traitement par IgIV remontent à 1986 [20]. Depuis, une littérature abondante, dominée par des petites séries de cas, existe sur le sujet. Les données concernant une éventuelle différence de sex-ratio sont contradictoires [8,10]. Il semble que le sex-ratio varie surtout en fonction de l'indication des perfusions d'Ig. En effet, dans les maladies autoimmunes, les femmes sont plus souvent concernées et expliquent probablement la surreprésentation féminine dans certaines séries [21]. L'âge de survenue de ces complications est là aussi extrêmement variable, se situant le plus souvent entre la cinquième et sixième décade [11]. Il semble que le risque augmente avec l'âge avec un taux d'événements thrombo-emboliques pour 1000 patients estimé à 3,6 pour les moins de 15 ans et à 15,5 pour les plus de 65 ans [8].

Peu d'études prospectives sont disponibles. Dans les cohortes « neurologiques » concernant soit des patients atteints de sclérose en plaque [22,23], soit des patients avec des pathologies neurologiques variées incluant des syndromes de Guillain-Barré, des polyneuropathies démyélinisantes chroniques inflammatoires et des neuropathies motrices multifocales [14,24], l'incidence des accidents thrombo-emboliques est estimée entre 1,2 et 11,3%. Cette incidence peut atteindre 13% dans une série de médecine interne [11], chez des patients essentiellement atteints de PTI ou de myopathies inflammatoires. Dans plusieurs revues rétrospectives, toutes indications confondues, le taux varie également entre 0,6 et 13% [8,19,25]. Dans une récente série rétrospective issue des données de l'Agence américaine du médicament (Food and Drug Administration [FDA]), des complications thrombo-emboliques ont été notées dans 1% des perfusions d'Ig, toutes spécialités commerciales et indications confondues, incluant des déficits immunitaires et des maladies autoimmunes [8]. Le taux de complications thrombo-emboliques semble en revanche varier selon les préparations commerciales, ce qui suggère l'existence de facteurs intrinsèques à la préparation dans la survenue de ces événements [8].

Les événements thrombo-emboliques peuvent concerner les réseaux artériels ou veineux, beaucoup plus rarement les deux [8,14,26]. Les données des complications thrombotiques recueillies par la FDA entre 2008 et 2010 [8] semblent montrer une prédominance des événements veineux (68,9% contre 28,7% pour les événements artériels). Mais ces résultats sont en contradiction avec l'étude de Marie et al. dont la large revue de la littérature trouvait plutôt une prédominance d'atteintes artérielles (66%) [11].

Le délai de survenue de ces complications thrombotiques est variable d'une étude à l'autre et peut aller d'une demi-heure après le début de la perfusion d'Ig jusqu'à plusieurs jours. Certains auteurs considèrent qu'il persiste un risque dans les 30 jours qui suivent la perfusion, en particulier en raison de la demi-vie longue des Ig (18 à 32 jours) [27–30]. Toutefois, il semblerait que les trois quarts des accidents surviennent dans les 24 heures suivant la perfusion [8,11,31,32]. Dans la série issue de la FDA, les 122 événements thrombo-emboliques sont survenus le jour de la perfusion [8]. Certains auteurs suggèrent que les événements thrombo-emboliques artériels surviendraient plus précocement que les accidents veineux [9], bien que ces données soient controversées [8]. De même, certains auteurs suggèrent que le risque thrombotique serait plus élevé pour les patients naïfs de toute administration antérieure d'Ig [26].

En France, entre 1997 et 2012, 70 cas de thromboses après traitement par Ig ont été transmis par notification spontanée au système national de pharmacovigilance dont 35 en territoire veineux et 35 en territoire artériel. Compte tenu de ce mode de recueil basé sur la notification spontanée, l'incidence des complications thrombotiques après traitement par Ig est certainement significativement plus élevée. Parmi les cas déclarés, il est à noter que six sont survenus après administration des IgSC. Ces thromboses se sont présentées pour 50% chez des patients avec pathologies

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3021108>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3021108>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)