

LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES ET LA SCLÉRODERMIE

D^{re} Sabrina Hoa, MD MSC
Rhumatologue, clinicienne chercheuse du CHUM



La sclérodemie systémique est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire est dysfonctionnel et attaque ses propres cellules, menant à une cicatrisation excessive (fibrose) de la peau et des organes internes. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont des produits sanguins qui sont utilisés dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Dans le texte qui suit, le rôle de ce traitement dans la sclérodemie sera discuté.



QUE SONT LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES ?

Les IgIV sont des produits sanguins qui sont composés d'un mélange d'anticorps et qui peuvent être administrés par voie intraveineuse (à travers une veine). Les anticorps sont des protéines produites par le corps pour combattre les infections. Les IgIV sont préparées à partir de dons de sang provenant de milliers de personnes et contiennent donc une grande diversité d'anticorps.

QUEL EST LE MÉCANISME D'ACTION DES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES ?

Les IgIV sont utilisées principalement dans deux types de maladies : les immunodéficiences et les maladies auto-immunes.

Dans les immunodéficiences, le corps ne produit pas assez d'anticorps, le rendant donc vulnérable aux infections. Dans cette situation, les traitements d'immunoglobulines servent à remplacer les anticorps manquants pour aider le corps à se protéger contre les infections.

Dans les maladies auto-immunes, le système immunitaire est dysfonctionnel et produit des anticorps qui attaquent ses propres cellules (auto-anticorps). Dans cette situation, les anticorps et autres substances contenues dans les IgIV pourraient agir

LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES ET LA SCLÉRODERMIE

en neutralisant les auto-anticorps anormaux et en interférant avec le développement et la fonction des cellules du système immunitaire, dont les lymphocytes B, qui sont responsables de la production des auto-anticorps anormaux. Les IgIV pourraient aussi agir sur la fibrose, en interférant avec des petites protéines sanguines (cytokines) impliquées dans la formation de la fibrose. Le mécanisme d'action des IgIV dans les maladies auto-immunes est complexe et partiellement compris, mais globalement, les IgIV semblent interférer avec diverses composantes du système immunitaire et peuvent être bénéfiques dans le traitement de certaines maladies auto-immunes.

COMMENT LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES SONT-ELLES ADMINISTRÉES ?

Les immunoglobulines sont administrées par voie intraveineuse, c'est-à-dire via une veine. La dose totale d'IgIV requise dépend du poids de la personne et est habituellement divisée sur une période de deux à cinq jours, avec chaque perfusion durant plusieurs heures. Ceci permet une perfusion plus graduelle qui diminue les risques d'effets secondaires. Chaque cycle de perfusion (sur une période de deux à cinq jours) peut être répété mensuellement et la durée totale du traitement est déterminée selon la maladie en question et la réponse au traitement. Les perfusions d'IgIV sont habituellement administrées à l'hôpital en médecine de jour ou dans une clinique de perfusion.

LES IMMUNOGLOBULINES SONT-ELLES EFFICACES DANS LE TRAITEMENT DE LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE ?

Une revue systématique de la littérature a été publiée en 2021 résumant les études cliniques effectuées sur les traitements d'IgIV dans la sclérodémie systémique des années 2000 à 2020 (Agostini *et al.*). Au total, 17 études incluant 182 patients ont été identifiées.

La plupart de ces études rapportaient l'expérience de patients avec la sclérodémie ayant reçu des traitements d'IgIV, mais sans groupe contrôle. Ces patients avaient été traités avec des IgIV en raison de maladies sévères et réfractaires (ne répondant pas aux traitements conventionnels), pour une inflammation musculaire coexistante (les IgIV étant utilisés dans le traitement des myosites) et/ou en raison d'infections concomitantes (ne permettant donc pas l'utilisation de traitements immunosuppresseurs conventionnels). Les IgIV étaient surtout

utilisés pour traiter des atteintes diffuses de la peau et des atteintes musculaires, mais aussi pour des manifestations articulaires (arthrite), cardiaques (myocardite / inflammation du cœur), pulmonaires (inflammation des poumons) et/ou gastrointestinales sévères. Des améliorations ont pu être constatées chez plusieurs de ces patients suite à un ou plusieurs cycles de traitement, avec des bénéfices rapides et parfois soutenus.

Une seule étude était un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo et en double aveugle. Ce type d'étude est le meilleur pour déterminer l'efficacité d'un traitement, car il permet de comparer le traitement étudié à un groupe contrôle (et donc de comparer à l'évolution naturelle de la maladie), d'éliminer l'effet placebo (amélioration de la maladie en lien avec l'effet bénéfique psychologique de recevoir un traitement) et de réduire l'effet de facteurs confondants (en séparant les groupes de manière aléatoire). Dans cette étude publiée en 2013 par Takahera *et al.*, 63 participants avec la sclérodémie systémique de forme diffuse provenant de 17 institutions médicales au Japon ont reçu un traitement d'IgIV ou un placebo. Le résultat : la diminution moyenne du score de fibrose cutanée n'était pas significativement différente entre les deux groupes étudiés à 3 mois, après un seul cycle de traitement. Toutefois, lorsqu'un deuxième cycle de traitement à 6 mois a été donné à tous les participants n'ayant pas eu d'amélioration, une réduction significativement plus importante du score de fibrose cutanée pouvait être observée dans le groupe ayant reçu 2 doses d'IgIV, comparativement au groupe ayant reçu un placebo initialement.

En bref, les IgIV pourraient être efficaces dans le traitement de la sclérodémie systémique, vu l'effet potentiel de ce traitement sur l'auto-immunité et la fibrose, et avec des études surtout non-contrôlées rapportant leur bénéfice chez les personnes avec des maladies sévères et réfractaires. Par contre, des essais cliniques randomisés et contrôlés avec une durée de traitement plus longue et un plus grand nombre de participants seraient nécessaires avant de pouvoir conclure plus définitivement sur l'efficacité et le rôle des IgIV dans le traitement de la sclérodémie systémique.

LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES ET LA SCLÉRODERMIE

POURRAIS-JE BÉNÉFICIER D'UN TRAITEMENT AVEC DES IMMUNOGLOBULINES ?

Tel que discuté précédemment, l'efficacité des IgIV n'a pas encore été démontrée de manière définitive et donc ce traitement n'est pas utilisé couramment dans le traitement de la sclérodémie systémique. Toutefois, les IgIV peuvent être envisagées dans certaines situations particulières, telles que pour des atteintes cutanées, musculaires, articulaires, cardiaques, pulmonaires ou gastrointestinales sévères et réfractaires aux traitements conventionnels. Les IgIV peuvent aussi être considérées lorsqu'il y a une contre-indication ou une intolérance aux traitements immunosuppresseurs conventionnels. Par exemple, les IgIV sont considérées comme étant plus sécuritaires que les immunosuppresseurs pour les risques de complications infectieuses. À noter toutefois que l'accès actuel aux IgIV est limité vu une pénurie mondiale de ce produit sanguin et vu son coût très dispendieux et pourrait nécessiter une autorisation spéciale.

QUELS SONT LES RISQUES POSSIBLES D'UN TRAITEMENT AVEC LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES ?

La plupart des personnes qui reçoivent les IgIV tolèrent très bien la perfusion. Toutefois, certaines personnes peuvent expérimenter des effets secondaires, tels qu'un mal de tête, des frissons, de la fièvre, des douleurs musculaires, de la fatigue ou de la nausée. Ces symptômes sont habituellement légers et surviennent le plus souvent après la première dose. Des effets secondaires plus graves, tels qu'une réaction allergique, une insuffisance cardiaque ou rénale, une méningite non-infectieuse ou de l'anémie, peuvent survenir mais sont très rares. Des cas d'infarctus cardiaque, d'accident cérébrovasculaire et de thrombose (caillots) ont été décrits, mais sont très rares lorsque la perfusion est administrée lentement sur quelques jours. Bien que les IgIV soient un produit sanguin, le risque de contracter une infection est extrêmement faible, car les méthodes utilisées pour purifier les immunoglobulines détruisent les bactéries, les virus de l'hépatite et autres organismes infectieux.

MARS 2023



EN SOMMAIRE

Les IgIV sont des produits sanguins composés d'un mélange d'anticorps et ont des effets bénéfiques sur l'auto-immunité et la fibrose. Des études ont rapporté un effet bénéfique des IgIV chez certains patients avec des sclérodémies sévères et réfractaires aux traitements conventionnels, mais plus d'études cliniques sont nécessaires avant de pouvoir conclure plus définitivement sur leur efficacité. Néanmoins, les IgIV peuvent être tentés dans certaines situations particulières, telles qu'en cas d'échec ou de contre-indication aux autres options thérapeutiques.



Références :

- Agostini E, Giacomo de Luca, Cosimo Bruni et al. Intravenous immunoglobulins reduce skin thickness in systemic sclerosis: evidence from Systematic Literature Review and from real life experience. *Autoimmunity Reviews* (2021); 20 (12): 102981. PMID: 34718166.
- Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* (2013); 31 (2 Suppl 76): 151-156. PMID: 23910617.
- *Usage optimal des immunoglobulines en rhumatologie - Rapport en soutien au guide d'usage optimal*, publié par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), avril 2021. Rédaction, Audrey Magron, Julie Lefebvre ; coordination scientifique, Marie-Claude Breton ; direction, Catherine Truchon.