

Améliorer la sécurité du traitement par IgIV pour les patients



Accomplissements

Les recherches menées à la Société canadienne du sang ont transformé notre compréhension de l'impact des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sur les patients qui suivent ce traitement. Les produits IgIV, qui contiennent les anticorps mélangés de milliers de donneurs de plasma, sont utilisés pour traiter les patients souffrant de différents troubles (anticorps en nombre insuffisant, anticorps présentant une hyperactivité nuisible, etc.). Au Canada, c'est la Société canadienne du sang qui fournit ces immunoglobulines aux hôpitaux, et la demande ne cesse de croître. Bien que reconnues comme un médicament miracle, les IgIV ne sont pas sans défis. L'un de leurs rares effets indésirables est l'hémolyse : les anticorps introduits trouvent un marqueur sur les globules rouges du patient et les attaquent, ce qui endommage les cellules.

Les scientifiques de la Société canadienne du sang cherchent à connaître les causes et les prédicteurs de ces réactions hémolytiques, ainsi qu'à trouver d'autres traitements possibles présentant un risque plus faible d'hémolyse. De nombreux travaux ont déjà été menés pour comprendre les IgIV, leur fonctionnement et les facteurs de succès, mais aussi pour savoir pourquoi ce traitement se révèle plus efficace chez certains patients (Tong, *et al.*, 2020).



Démarche

Les chercheurs de la Société canadienne du sang ont découvert que les patients sont atteints d'hémolyse bien plus souvent qu'on le pensait après une thérapie IgIV et que leurs réactions peuvent être graves (Pendergrast *et al.*, 2021). Ils ont également trouvé que le risque d'hémolyse n'était pas lié aux raisons du traitement, pas plus qu'à sa durée ou aux caractéristiques du patient (sexe, poids). Toutefois, le risque est plus faible chez les patients prenant d'autres médicaments affaiblissant leur système immunitaire (immunosuppresseurs).

Un examen plus détaillé a permis aux chercheurs d'apprendre qu'un type particulier d'anticorps ABO (ou isoagglutinine ABO), naturellement présent dans le plasma du donneur utilisé pour le traitement par IgIV, était lié à l'hémolyse (Pendergrast *et al.*, 2021). Il est important de noter que les chercheurs ont trouvé que plus le titre de ces anticorps ABO était important, plus la réaction hémolytique était grave chez le patient (Pendergrast *et al.*, 2021). Les chercheurs ont également mis au jour un génotype ABO bien particulier responsable de l'hémolyse associée aux IgIV (Branch *et al.*, 2018).

À la lumière de ces données, les chercheurs de la Société canadienne du sang ont commencé à tester un nouveau produit permettant de réduire le risque d'hémolyse : les IgIV à teneur réduite en isoagglutinines. Cette version des IgIV présente des titres plus faibles d'anticorps anti-A et anti-B. Les tests ont montré que ce produit serait tout aussi efficace que les IgIV habituelles et présenterait un risque plus faible d'hémolyse associée aux IgIV, ce qui en ferait un produit plus sûr pour les patients ayant besoin de cette thérapie essentielle (Cen & Branch, 2020).

Les anticorps ABO ne sont qu'une partie de l'équation. Pour mieux comprendre ce qui provoque l'hémolyse associée aux IgIV, les scientifiques ont adapté un test MMA (*monocyte monolayer assay*), soit un test de phagocytose. La version initiale a été conçue par les scientifiques de la Société canadienne du sang. Le test a ensuite été modifié de manière à mesurer l'activation des monocytes du patient, c'est-à-dire les globules blancs impliqués dans l'hémolyse associée aux IgIV (Tong *et al.*, 2020). Ce test peut prédire si un patient développera une réaction hémolytique.

Les chercheurs ont découvert qu'une cytokine (petite protéine sécrétée par une cellule et pouvant agir sur le comportement d'autres cellules) du nom de IL-1ra peut indiquer un risque plus élevé de réaction hémolytique

(Pendergrast *et al.*, 2015). Ils ont également étudié le rôle des microparticules comme marqueurs révélant l'existence d'une maladie inflammatoire chez le patient avant qu'il reçoive des IgIV, ce qui pourrait permettre de prédire le risque de réaction hémolytique (Acker, Almizraq, Millar & Maurer-Spurej, 2018).



Impact et résultat

Ces découvertes ont plusieurs impacts et résultats notables :

Meilleure compréhension : Ces recherches ont considérablement amélioré notre compréhension des IgIV, notamment leur fonctionnement, les facteurs de risque de l'hémolyse et le rôle des anticorps ABO et des variants génétiques.

Aujourd'hui, nous savons mieux comment réduire le risque d'hémolyse associée aux IgIV et sommes mieux préparés à prendre en compte les risques et les troubles possibles associés à la transfusion.

Nouveaux outils de prévision : De nouveaux outils de prévision (test de phagocytose, identification des cytokines marqueurs) peuvent aider à évaluer le risque de réaction hémolytique chez les patients traités par IgIV.

Nouvelles solutions plus sûres : Ces recherches ont conduit à l'élaboration d'autres solutions potentiellement plus sûres que les IgIV, comme les IgIV à teneur réduite en isoagglutinines. Par ailleurs, nous comprenons mieux l'impact du dosage sur le traitement et avons une meilleure idée des seuils à ne pas dépasser pour les patients à risque.

En plus d'améliorer la sécurité et l'efficacité du traitement par IgIV pour un grand nombre de patients, ces recherches ont fait progresser les connaissances scientifiques et médicales dans le domaine de la thérapie par immunoglobulines.

Bibliographies

Acker, J. P., Almizraq, R. J., Millar, D., & Maurer-Spurej, E. (2018). [Screening of red blood cells for extracellular vesicle content as a product quality indicator](#). *Transfusion*, 58(9), 2217–2226.

Branch, D. R., Hellberg, Å., Bruggeman, C. W., Storry, J. R., Sakac, D., Blacquiere, M., Tong, T. N., Burke-Murphy, E., Binnington, B., Parmar, N., Riden, L. S., Willie, K., Armali, C., Aziz, J., Lieberman, L., Laroche, V., Callum, J., Lin, Y., Shehata, N., ... Pendergrast, J. (2018). [ABO zygosity, but not secretor or Fc receptor status, is a significant risk factor for IVIG-associated hemolysis](#). *Blood*, 131(7), 830–835.

Cen, S. Y., & Branch, D. R. (2020). [Isoagglutinin-reduced immunoglobulin retains efficacy in mouse models of immune thrombocytopenia and rheumatoid arthritis and is less likely to cause intravenous immunoglobulin-associated hemolysis](#). *Transfusion*, 60(2), 250–255.

Pendergrast, J., Armali, C., Callum, J., Cserti-Gazdewich, C., Jiwajee, A., Lieberman, L., Lau, W., Lin, Y., Parmar, N., Pavenski, K., Riden, L. S., Shehata, N., Willie-Ramharack, K., Tomlinson, G., Tong, T. N., Binnington, B., Branch, D. R., & QUEST Research Program. (2021). [A prospective observational study of the incidence, natural history, and risk factors for intravenous immunoglobulin-mediated hemolysis](#). *Transfusion*, 61(4), 1053–1063.

Pendergrast, J., Willie-Ramharack, K., Sampson, L., Laroche, V., & Branch, D. R. (2015). [The role of inflammation in intravenous immune globulin-mediated hemolysis](#). *Transfusion*, 55(Suppl. 2), S65–S73.

Tong, T. N., Blacquiere, M., Sakac, D., Burke-Murphy, E., Yi, Q., Callum, J., Cserti-Gazdewich, C., Parmar, N., Shehata, N., Pavenski, K., Lau, W., Lin, Y., Lieberman, L., Branch, D. R., & Pendergrast, J. (2020). [The utility of a monocyte monolayer assay in the assessment of intravenous immunoglobulin-associated hemolysis](#). *Transfusion*, 60(12), 3010–3018.