

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة ابوبكر بلقايد
كلية الطب د.ب. بن زرجب - تلمسان

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Place des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement des maladies
neurologiques auto-immunes et rôle du pharmacien hospitalier

Présenté par :

BELMELIANI Zoulikha

BOUZAHRI Manel Anfal

Soutenu le : 13/10/2021

Le Jury :

Président :

Pr. BOUCHENAK KHELLADI. D

Membres :

- Dr. BOUKLI HACENE. N
- Pr. SEKKAL. S

Encadreur :

Pr. BENABADJI CHIALI. S

Année universitaire 2020/2021

Remerciement

En tout premier lieu, nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Convaincues que l'exercice d'un mémoire est loin d'être un travail solitaire, nous tenons à remercier un grand nombre de personnes sans qui cette aventure n'aurait pas pu se réaliser.

A notre président de jury,

Pr. BOUCHENAK KHELLADI. D

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Aux membres de notre jury,

Dr. BOUKLI HACENE. N Pr. SEKKAL. S

Vous avez accepté de siéger parmi nos juges. Soyez assuré de notre respectueuse considération.

A notre directrice de mémoire

Pr. BENABADJI CHIALI. S

Nous vous remercions de nous avoir soutenu et encouragé grâce à votre excellent encadrement et à vos conseils judicieux dans la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, notre encadreur, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude, nous espérons vous satisfaire.

Nous remercions aussi

La pharmacienne du service de neurologie Dr. TABET AOUL. S

Nos vifs remerciements pour votre aide et votre collaboration pour la réalisation de cette étude.

Afin de n'oublier personne, nos sincères remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidé et ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

A ma très chère maman Hayat ;

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le dévouement que j'ai pour toi. Rien au monde ne vaut les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. J'espère ne jamais te décevoir ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Allah, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A la mémoire de mon cher papa Abd el Aziz ;

J'aurais aimé que tu sois là, et partager ces moments avec moi, je pense souvent à toi, je sais papa que je suis une fierté pour toi, là où tu es, tu es toujours dans mon cœur. Puisse Allah, le tout puissant, t'avoir en sa sainte miséricorde.

A la mémoire de mon grand-père ;

Qui est toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma réussite.

A mon très cher oncle, Anouar ;

Mon grand frère, merci d'être toujours là, c'est grâce à toi que je souris quand je me rappelle de mon enfance, je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie. Puisse Allah, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé.

A ma très chère amie et sœur, Souhila ;

Je ne peux jamais oublier ta présence, ton écoute dans les moments les plus difficiles, tes conseils m'ont aidé à me retrouver, ta présence dans ma vie vaut de l'or.

A Ghina, Bibars et Ibtissem ;

Vous êtes la joie de mon cœur, sans vous ma vie aurait été vide.

A mon frère Chams Eddine

Je te souhaite plein de bonheur et de réussite dans ta vie personnelle et professionnelle.

A Manel et Amina ;

Vous m'avez appris le vrai sens de l'amitié chacune à sa façon, vous êtes devenues plus que des amies pour moi. Qu'allah vous protège et vous comble de bonheur.

A ma grand-mère, mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines ;

Merci pour votre aide, vos encouragements, vos prières m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mon amie Dr. H. Safaa ;

Je te remercie énormément pour ton aide, tes conseils, ta disponibilité et ton soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A mon binôme Zokha ;

Merci de rendre cette année pleine de bons souvenirs, ta compagnie était un ajout pour moi, je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de réussites.

Manel Anfel ...

À ma chère mère Fatima :

Ce travail n'aurait pas vu le jour sans l'élan initial qui m'a lancé, Autant de phrases et d'expression aussi éloquents soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie, ta présence indéfectible et ta patience sans limite m'ont permis de parvenir au bout de mes projets, je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais vous décevoir. J'implore Allah qu'il vous apporte bonheur et santé.

À mon cher père Redouane :

Mon Papa, mon premier maître et ma source de sécurité. Pour ta franchise et ton regard aigu en toute circonstance. Vous avez tout sacrifié pour nous n'épargnant ni efforts ni santé, nous n'avons jamais manqué de rien grâce à toi. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui, je ferai toujours de mon mieux pour votre fierté. Que dieux le tout puissant vous préserve, et vous accorde santé et bonheur.

À ma chère tante Elhadja :

Vous êtes pour moi le symbole du sacrifice, ma deuxième mère qui m'a élevé et donné de son amour et son affection inconditionnels. Tes prières m'ont été d'une grande aide. Que dieux vous préserve la santé et une longue vie.

A mes frères Amine, Younes et Riad :

Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de mon attachement le plus profond.

A toute la famille « BELMELIANI »

Vous avez de près ou de loin contribué à ma formation. Je vous remercie de la chaleur familiale.

À mon binôme Manel, Merci pour ta patience et tolérance.

A mes chères amies Kenza, Nihel, Imen, Manel, Hidayet :

Je vous remercie pour être toujours à mes côtés. Je vous souhaite tout un avenir plein du succès.

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer.

Zolikha

SOMMAIRE

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre I :Généralités sur les immunoglobulines	7
I.1 Définition	7
I.2 Fonctions générales	8
I.3 Structure des immunoglobulines	9
I.4 Classes des immunoglobulines.....	10
I.5 Sous-classes d'immunoglobulines.....	10
I.6 Types d'immunoglobulines.....	11
I.7 Sous-types d'immunoglobulines	11
I.8 Nomenclature	11
I.9 Hétérogénéité des Immunoglobulines.....	11
I.10 Propriétés des classes et sous-classe des immunoglobulines	12
I.11 Fragments d'immunoglobulines : relations structure/fonction.....	14
I.12 Immunoglobulines monoclonales et polyclonales.....	15
I.13 Rôle des immunoglobulines dans la réponse immunitaire (9).....	16
I.14 Application des classes des immunoglobulines humaines en clinique	17
Chapitre II: Immunoglobulines en thérapeutique	17
II.1 Historique.....	17
II.2 Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	18
II.2.1 Introduction	18
II.2.2 Préparation.....	18
II.2.3 Composition des préparations.....	19
II.2.4 Prise en charge (13)	21

II.2.5	Indications	21
II.2.6	Pharmacologie et pharmacocinétique.....	24
II.2.7	Mécanisme d'action et immunomodulation	24
II.2.8	Principales spécialités	27
II.2.9	Tolérance et effets secondaires des IgIV.....	28
II.2.10	Complications.....	28
II.2.11	Mises en garde et précautions.....	30
II.2.12	Contre-indications.....	30
II.2.13	Grossesse, allaitement et fertilité.....	30
II.2.14	Surveillance du traitement.....	31
II.2.15	Interactions médicamenteuses	31
II.2.16	Posologie et administration	32
II.2.17	Modification des tests biologiques.....	32
II.2.18	Surdosage	33
II.2.19	Entreposage et stabilité	33
II.3	Immunoglobulines sous cutanée.....	33
II.3.1	Administration sous-cutanée d'immunoglobulines.....	33
II.3.2	Pharmacocinétique.....	33
II.3.3	Effets indésirables.....	34
II.3.4	Coûts du traitement et qualité de vie des patients	34
II.3.5	Sélection des patients pour un traitement IgSC	34
Chapitre III: Maladies neurologiques auto-immunes		35
III.1	Myasthénie auto-immune.....	35
III.1.1	Définition	35
III.1.2	Epidémiologie.....	36
III.1.3	Les facteurs déclenchants	37
III.1.4	Physiopathologie.....	37
III.1.5	Les auto-anticorps pathogènes.....	37
III.1.6	Diagnostic clinique (36)	38
III.1.7	Éléments paracliniques du diagnostic	39
III.1.8	Score d'activité quotidienne (37).....	40
III.1.9	Classification de la myasthénie (38)	42
III.1.10	Affections associées à la myasthénie	42
III.1.11	Traitement et prise en charge d'une myasthénie.....	43
III.1.12	Contre-indications médicamenteuses.....	46

III.2	Syndrome de Guillain-Barré ou polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (SGB)	48
III.2.1	Définition	48
III.2.2	Epidémiologie.....	48
III.2.3	Etiologie	48
III.2.4	Caractéristiques physiopathologiques de base du syndrome de Guillain-Barré (SGB) .	49
III.2.5	Description clinique	50
III.2.6	Diagnostic médical.....	50
III.2.7	Evolution	50
III.2.8	Traitement médicamenteux et modalités organisationnelles de prise en charge	51
III.3	Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).....	52
III.3.1	Introduction	52
III.3.2	Épidémiologie.....	52
III.3.3	Etiologie	53
III.3.4	Mécanisme d'évolution de la PIDC	53
III.3.5	Description clinique	54
III.3.6	Physiopathologie.....	54
III.3.7	Diagnostic positif.....	55
III.3.8	Mode évolutif, pronostic	55
III.3.9	Explorations.....	55
III.3.10	Traitement	56
III.4	Neuropathie motrice multifocale (NMM)	57
III.4.1	Définition	57
III.4.2	Physiopathologie.....	57
III.4.3	Présentation clinique	58
III.4.4	Aspect clinique	58
III.4.5	Critères diagnostiques	59
III.4.6	Diagnostic complémentaire	59
III.4.7	Traitement	60
III.5	Covid-19 et maladies neurologiques auto-immune	60
III.5.1	Covid-19 et myasthénie auto-immune	60
III.5.2	Covid-19 et syndrome de Guillain-Barré	61
III.5.3	Vaccin COVID-19 et immunoglobulines intraveineuses	62
	Chapitre IV :Rôle du pharmacien hospitalier	62
IV.1	La pharmacie hospitalière	63
IV.2	Rôle du pharmacien hospitalier	63
IV.3	Rôle du pharmacien hospitalier au sein du service de neurologie	65

Partie pratique

Chapitre I :Objectif	68
I.1 Objectif principal.....	68
I.2 Objectifs secondaires	68
Chapitre II : Patients et méthodes.....	68
II.1 Type d'étude.....	68
II.2 Durée de l'étude	68
II.3 Lieu de l'étude.....	68
II.4 Population ciblée	68
II.4.1 Critères d'inclusion	68
II.4.2 Critères d'exclusion.....	68
II.5 Recueil des données.....	69
II.6 Analyse statistique.....	69
Chapitre III : Résultats	70
III.1 Caractéristiques générales de la population d'étude.....	70
III.1.1 Répartition des patients selon l'âge	70
III.1.2 Répartition des patients selon le sexe.....	71
III.1.3 Répartition des patients selon leur IMC	71
III.1.4 Répartition des patients selon l'atteinte par la Covid-19.....	72
III.1.5 Répartition des patients selon le diagnostic étiologique.....	73
III.1.6 Répartition des patients selon les comorbidités et facteurs de risque	74
III.1.7 Répartition des patients selon le handicap moteur	74
III.1.8 Répartition des patients selon le score de force musculaire	75
III.2 Prise en charge thérapeutique.....	76
III.2.1 Durée du traitement par les immunoglobulines	76
III.2.2 Posologies des immunoglobulines	77
III.2.3 Effets secondaires des immunoglobulines.....	78
III.2.4 Evolution sous traitement	79
III.3 Réponse thérapeutique	80
III.3.1 Répartition des patients répondeurs en fonction de leurs IMC.....	80
III.3.2 Efficacité des Ig selon l'étiologie	80
III.3.3 Répartition des répondeurs selon le testing musculaire final (TMf).....	81
III.3.4 Répartition des patients selon la prise en charge par la rééducation fonctionnelle (Complément du traitement).....	82
III.3.5 Coût du traitement	83
Chapitre IV : Discussion	84
Conclusion.....	88
Bibliographie.....	89

Liste des tableaux

Tableau 1: Hétérogénéité des Immunoglobulines.....	12
Tableau 2: Propriétés des classes et sous-classe d'Ig	12
Tableau 3 : Tableau comparatif entre la formulation de différentes spécialités des immunoglobulines intraveineuses (société canadienne du sang)	20
Tableau 4 : Caractéristiques des préparations d'immunoglobulines et tolérance du traitement	28
Tableau 5: Tableau comparatif entre la teneur en IgA et en glucides de différentes spécialités des IgIV	29
Tableau 6 : Posologie recommandée et ajustement	32
Tableau 7: Examen clinique	39
Tableau 8: Immunothérapie au long cours	44
Tableau 9: Critères diagnostiques de la NMM (d'après Olney et al).....	59
Tableau 10: les délais recommandés pour le vaccin selon la fréquence d'administration des IgIV	62
Tableau 11 : Tableau présentant les modalités de conservation de différentes spécialités des IgIV	66
Tableau 12: Répartition d'âge de la population étudiée (n=29)	70
Tableau 13: Répartition du cout de traitement pour chaque patient selon la posologie	83

Liste des figures

Figures de la partie théorique

Figure 1: Schéma globale de la différenciation plasmocytaire	7
Figure 2: Récepteur du lymphocyte B	8
Figure 3: électrophorèse des protéines sanguines	8
Figure 4 : Structure de base des Ig.....	9
Figure 5 : Les ponts disulfures dans les Ig	10
Figure 6 : Le clivage protéolytique par la papaine et la pepsine	14
Figure 7 : les fonctions effectrices des immunoglobulines	15
Figure 8 : Anticorps polyclonaux, liaison à des épitopes différents	15
Figure 9 : Anticorps monoclonaux, liaison à un épitope spécifique	16
Figure 10 : Rôle des Ig dans la réponse immunitaire.....	17
Figure 11 : Schéma des procédures de fabrication des IgIV (12)	19
Figure 12: Traitement par les Ig (14)	21
Figure 13 : Administration sous-cutanée d'immunoglobulines à l'aide d'une pompe	35
Figure 14: Jonction neuromusculaire en cas de myasthénie grave	36
Figure 15: Ptosis	38
Figure 16: Décrément à l'ENMG	40
Figure 17: Scanner thoracique, Thymus hyperplasique résiduel	40
Figure 18: Traitement de la myasthénie	47
Figure 19: Nerf atteint par SGB.....	49
Figure 20: Evolution du SGB	51
Figure 21: Démyélinisation d'un nerf atteint de la PIDC.....	53

Figures de la partie pratique

Figure 22: Répartition des patients selon la tranche d'âge (n=29)	70
Figure 23: Répartition des patients selon leur sexe (n=29)	71
Figure 24: Répartition des patients selon leurs IMC (n=29)	72
Figure 25: Répartition des patients selon l'atteinte par la Covid-19	72
Figure 26: Répartition des cas selon le diagnostic étiologique (n=29)	73
Figure 27: Répartition des patients selon les comorbidités et facteurs de risque (n=29)	74
Figure 28: Répartition des patients selon la difficulté de déplacement (n=29)	75
Figure 29: Répartition des patients selon le score de la force musculaire.....	75
Figure 30: Répartition des patients selon la durée du traitement (n=29)	76
Figure 31: Répartition des diagnostics selon la durée du traitement (n=29)	77
Figure 32: Répartition des patients selon les posologies (n=29)	77
Figure 33: Répartition des patients selon la présence des effets secondaires (n=29).....	78
Figure 34: Répartition des patients selon les effets indésirables	78
Figure 35: Répartition des effets selon le sexe (n=29).....	79
Figure 36: Répartition des patients selon l'évolution sous traitement (n=29).....	79
Figure 37: Répartition des patients répondeurs en fonction de leurs IMC (n=29).....	80
Figure 38: Répartition des répondeurs en fonction de diagnostic (n=29)	81
Figure 39: Répartition des répondeurs en fonction de TMf (n=29)	81
Figure 40: Répartition des patients selon la prise en charge par la rééducation fonctionnelle	82
Figure 41: Répartition des patients selon la présence de rééducation chez les patients avec une bonne évolution (n=29)	82

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ACh : Acétylcholine

AChR : Récepteur d'acétylcholine

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASP : Amyotrophie Spinale Progressive

BC : Bloc de Conduction

BCN : Bloc de Conduction Nerveuse

BCR : Récepteurs des Cellules B

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ENMG : électroneuromyogramme

EP : Echanges Plasmatiques

F : Femme

Fab : Fragment antigen binding

Fc : Fragment cristallisable

FcR : Récepteurs des fragments cristallisables

GG : Gammaglobuline

GM : Glycolipide Membranaire

H : Homme

HAV : Virus de l'Hépatite A

HBV : Virus de l'Hépatite B

HCV : Virus de l'Hépatite C

HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine

HTA : Hypertension Artérielle

Ig : Immunoglobulines

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

IgSC : Immunoglobulines sous cutanées

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie de Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalorachidien

MG : Myasthénie Grave

NFS : Numérotation de Formule Sanguine

NMBC : Neuropathie Motrice avec Bloc de Conduction

NMM : Neuropathie Motrice Multifocale

NV : Nausées et Vomissements
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PIDC : Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique
PRNA : Polyradiculonévrite aigue
PRNC : Polyradiculonévrite chronique
PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique
PV : Procès-Verbal
ROT : Réflexe Ostéo-Tendineux
SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique
SEP : Sclérose En Plaques
SGB : Syndrome de Guillain-Barré
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
TM : Testing Musculaire
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
VH : Segment variable de la chaine lourde
VL : Segment variable de la chaine légère
VPI : Vaccin contre Poliomyélite Inactivé
VwF : Facteur de Von willebrand

INTRODUCTION

Aujourd'hui, on estime que 5 à 8% de la population mondiale, sont touchés par des maladies auto-immunes dont le nombre est en augmentation continue depuis les années soixante-dix, constituant ainsi le troisième groupe de maladies en terme de morbidité et de mortalité après les cancers et les maladies cardiovasculaires.

La myasthénie, sclérose en plaques, syndrome de Guillain-Barré, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, vitiligo, maladie de Crohn ... Ces maladies apparemment bien différentes ont un point commun : elles sont dues à un dérèglement du système immunitaire qui se met à attaquer l'organisme qu'il doit normalement protéger.

Les maladies auto-immunes évoluent sous forme de poussées et de rémissions ; au niveau du système nerveux elles entraînent des lésions et des dysfonctionnements, des réactions inflammatoires et douloureuses.

Au cours des 25 dernières années, la pratique médicale a élargi progressivement l'application des immunoglobulines à plus d'une centaine d'indications, notamment en neurologie où ces indications ont été bien démontrées dans le traitement des maladies auto-immunes neurologiques.

Le traitement des patients présentant des maladies auto-immunes ou inflammatoires repose sur la substitution des déficits immunitaires primaires et secondaires ou de traitements immunomodulateurs. Les immunoglobulines (Ig) sont un traitement de choix, ce sont des préparations thérapeutiques humaines polyvalentes provenant du plasma sanguin administrées par voie intraveineuse (IgIV) ou par voie sous-cutanée (IgSC). En milieu hospitalier, ces patients ont besoin d'une prise en charge pluridisciplinaire où le rôle du pharmacien hospitalier dans un service de neurologie est primordial dans la disponibilité de ces immunoglobulines.

Dans ce mémoire, nous nous interrogerons sur la place des immunoglobulines, ainsi que sur le rôle du pharmacien hospitalier dans le traitement des maladies auto-immunes neurologiques.

Afin de traiter ce sujet et répondre aux questionnements émis, un plan de recherche a été établi. Tout d'abord, nous avons mené des entretiens directs avec des patients atteints par des maladies auto-immunes neurologiques au sein du service de neurologie de CHU de Tlemcen. La synthèse bibliographique nous a aidé à mieux comprendre non seulement le mécanisme de survenu de ces maladies mais aussi le mécanisme de réaction des immunoglobulines dans de nombreuses atteintes neurologiques. Enfin, dans la partie pratique nous présentons les résultats obtenus sous forme de graphes avec une discussion.

Notre objectif est d'évaluer l'efficacité des immunoglobulines chez des patients présentant des maladies neurologiques autoimmunes, et de déterminer le profil épidémiologique, clinique et étiologique des patients traités par les immunoglobulines au service de neurologie du CHU de Tlemcen, ainsi que le rôle du pharmacien hospitalier dans le traitement de ces malades par les immunoglobulines intraveineuses.

Nous verrons dans un premier temps qu'il est nécessaire de connaître des généralités sur les immunoglobulines en terme de structure, classes et sous-classes (Chapitre I), la place des immunoglobulines en thérapeutique (Chapitre II), nous devrons également présenter les maladies auto-immunes neurologiques (Chapitre III), et finalement déterminer le rôle du pharmacien hospitalier dans le traitement de ces patients (Chapitre IV).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Chapitre I : Généralités sur les immunoglobulines

I.1 Définition

Le plasmocyte est la cellule terminale de la différenciation des lymphocytes B. Avec les lymphocytes B mémoire, elle est le point culminant du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques de l'antigène. Les lymphocytes B naïfs sont produits dans la moelle osseuse, traversent le sang périphérique et, dans les organes lymphoïdes secondaires, se différencient au contact de l'antigène en lymphocytes B mémoire ou plasmocytes. La cellule plasmatique migre ensuite vers la moelle osseuse pour se différencier en une cellule plasmatique mature qui synthétise en grande quantité une protéine extrêmement spécialisée (Figure 01), l'immunoglobuline (Ig), qui est l'effecteur de la réponse immunitaire humorale. (1)

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines, médiateurs de l'immunité humorale avec activité anticorps (Ac) en se liant spécifiquement à l'antigène (Ag) qui provoque sa synthèse par les lymphocytes B activés. Les immunoglobulines sont principalement présentes sous forme circulante et soluble dans le sérum à une concentration de 15 g/L d'environ, dans les sécrétions des muqueuses, ou sous forme de récepteurs spécifiques d'Ag sur la membrane de la cellule B (BCR) (Figure02). (2)

Elles font partie des gammaglobulines (GG) (par référence à leur position lors d'une électrophorèse des protéines sériques (Figure 03)

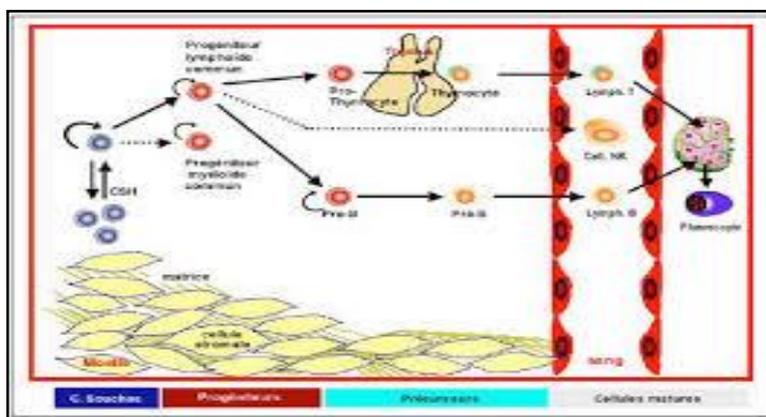


Figure 1: Schéma globale de la différenciation plasmocytaire

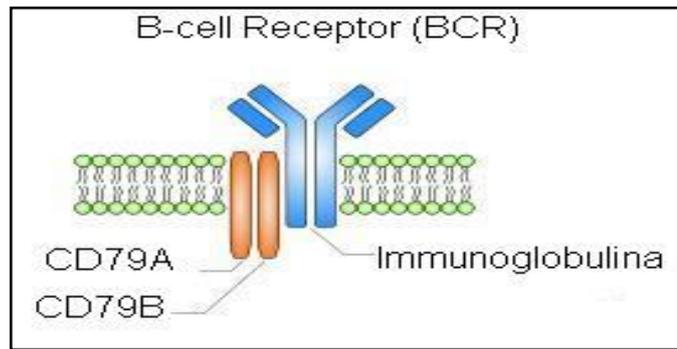


Figure 2: Récepteur du lymphocyte B

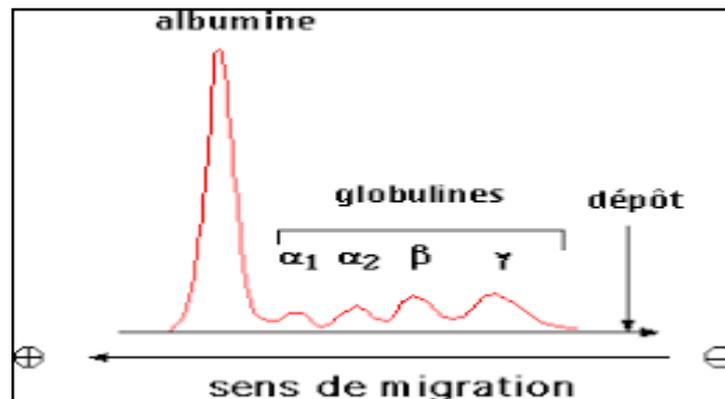


Figure 3: électrophorèse des protéines sanguines

I.2 Fonctions générales

Les molécules d'immunoglobulines ont deux fonctions différentes :

La première est de se lier spécifiquement aux molécules d'agents pathogènes qui induisent des réponses immunitaires.

La seconde est de recruter des cellules ou des molécules capables de détruire les pathogènes qu'elles ciblent. Ces fonctions sont structurellement séparées sur les molécules d'immunoglobuline.

La partie responsable de la liaison à l'antigène est appelée région variable, et la structure de cette partie est extrêmement variable d'une molécule d'immunoglobuline à l'autre. Cette variabilité permet à chaque immunoglobuline de reconnaître un antigène spécifique.

L'ensemble du répertoire d'anticorps d'un individu est suffisamment diversifié pour permettre la reconnaissance de n'importe quel antigène.

La région de la molécule responsable des fonctions effectrices ne varie pas beaucoup. Cette région est appelée une région constante, bien qu'elle puisse exister sous cinq formes différentes. Ces cinq formes caractérisent l'isotype de la molécule d'immunoglobuline. Ce sont les isotypes qui sont spécialisés dans l'activation de tel ou tel mécanisme effecteur.

La remarquable diversité des molécules d'anticorps est le résultat de la recombinaison génétique des gènes codant pour les immunoglobulines. Les cellules B ne produisent pas d'anticorps tant qu'elles ne sont pas stimulées par un antigène spécifique.

Les antigènes sont reconnus par les immunoglobulines de surface des lymphocytes B, et la liaison des antigènes à ces récepteurs de surface est une étape importante pour activer les cellules B et leur différenciation en cellules productrices d'anticorps.(3)

I.3 Structure des immunoglobulines

La structure de base des immunoglobulines (Figure 4) démontre que malgré la variété extraordinaire de leur spécificité d'anticorps les Ig possèdent en commun une structure de base identique qui est symétrique en forme d'Y et pluricaténaire comprenant 04 chaînes polypeptidiques :

Deux chaînes légères (L) polypeptidiques identiques ; Il existe 2 types de chaînes L : κ (Kappa) ou λ (Lambda).

Deux chaînes lourdes (H) polypeptidiques identiques ; Il existe 5 types de chaînes H : α (Alpha) γ (Gamma), δ (Delta), ϵ (Epsilon), μ (Mu).(4)

Les chaînes polypeptidiques H et L sont reliées par des ponts disulfures intra-chaînes et inter-chaînes. (Figure 5).(4)

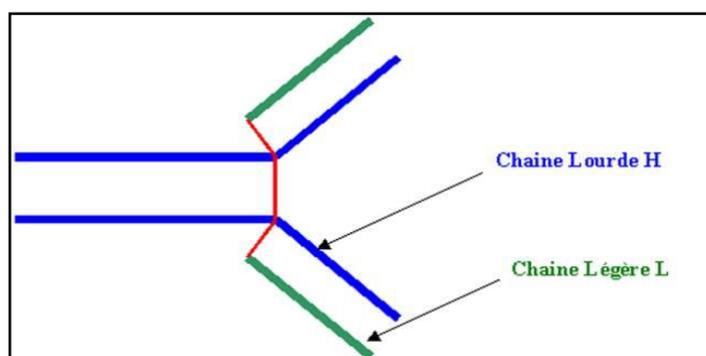


Figure 4 : Structure de base des Ig

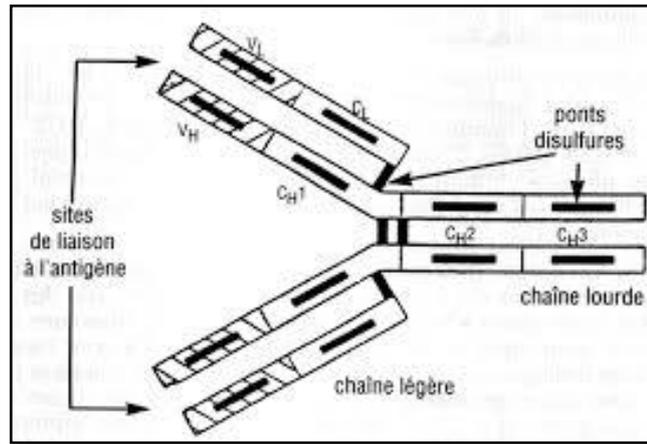


Figure 5 : Les ponts disulfures dans les Ig

I.4 Classes des immunoglobulines

Les immunoglobulines se divisent en cinq classes IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, différentes selon les séquences en acides aminés des régions constantes des chaînes lourdes. Toutes les immunoglobulines, au sein d'une classe donnée, auront des régions constantes de chaînes lourdes très similaires.

1. IgG : chaîne lourde « Gamma γ » (subdivisées en 4 sous-classes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
2. IgM : chaîne lourde « Mu μ »
3. IgA : chaîne lourde « Alpha α » (avec 2 sous classes IgA1, IgA2)
4. IgD : chaîne lourde « Delta δ »
5. IgE : chaîne lourde « Epsilon ϵ »(5)

I.5 Sous-classes d'immunoglobulines

Les classes des immunoglobulines peuvent être subdivisées en sous-classes en fonction de légères différences en acides aminés présentes dans la région constante des chaînes lourdes.

Sous-classes d'IgG :

- a) IgG1 : chaîne lourde Gamma 1
- b) IgG2 : chaîne lourde Gamma 2
- c) IgG3 : chaîne lourde Gamma 3
- d) IgG4 : chaîne lourde Gamma 4

Sous-classes d'IgA :

- a) IgA1 : chaîne lourde Alpha 1

b) IgA2 : chaîne lourde Alpha 2. (5)

I.6 Types d'immunoglobulines

Les immunoglobulines peuvent aussi être classées en fonction de la chaîne légère. Les types de chaînes légères sont basés sur des différences dans la séquence des acides aminés de la région constante. On distingue :

1. Chaînes légères de type Kappa
2. Chaînes légères de type Lambda (5)

I.7 Sous-types d'immunoglobulines

Les chaînes légères peuvent également être subdivisées en sous-types en fonction de différences légères dans la séquence en acides aminés des régions constantes de la chaîne légère au sein d'un type donné.

Sous-types Lambda :

- a) Lambda 1
- b) Lambda 2
- c) Lambda 3
- d) Lambda 4 (5)

I.8 Nomenclature

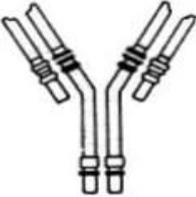
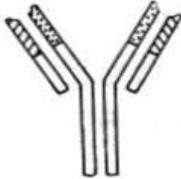
Les immunoglobulines sont dénommées sur la base de leur classe, ou de leur sous-classe de chaîne lourde et sur leur type, ou sous-type de chaîne légère. En absence de précision, il faut admettre que toutes les classes, sous-classes, types ou sous-types sont présents dans un échantillon biologique.(5)

I.9 Hétérogénéité des Immunoglobulines

Les immunoglobulines, sont très hétérogènes car elles sont composées non seulement de différentes classes et sous-classes de molécules chacune composée de types et de sous-types de chaînes légères différentes mais aussi car elles peuvent avoir des propriétés de liaison à des antigènes différents du fait de la diversité des régions VH et VL.(5)

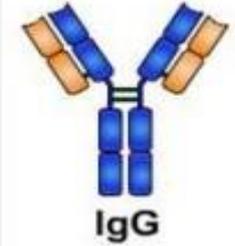
Les immunoglobulines présentent trois niveaux de diversité illustrés dans le (Tableau I).

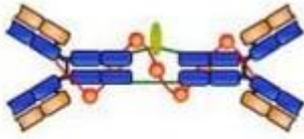
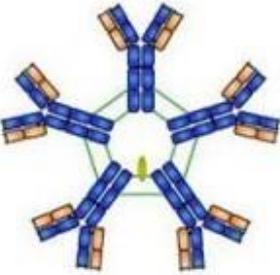
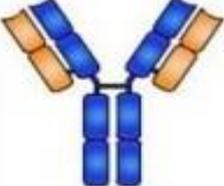
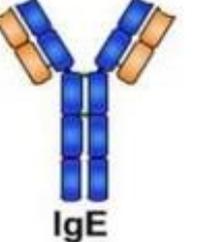
Tableau 1: Hétérogénéité des Immunoglobulines(5)

Variation isotypique Iso = les mêmes	Variation allotypique Allo = autres	Variation idiotypique Idio = seul
Inter-intra-espèces	Intra-espèces	Intra-espèces
		
Les isotypes sont les déterminants antigéniques des Ig présents chez tous les individus de la même espèce. Ils sont présents au niveau des parties constantes des chaînes lourdes et des chaînes légères. Ils permettent de définir les classes et sous classes d'Ig.	Les allotypes sont caractéristiques d'un groupe d'individus au sein d'une même espèce et sont héréditairement transmis. Ils correspondent à des déterminants antigéniques portés par les parties constantes des chaînes lourdes et légères.	Les idiotypes sont spécifiques d'un individu. Ils sont spécifiques à un anticorps donné dirigé contre un antigène donné. Les motifs idiotypiques se trouvent au niveau des régions variables.

I.10 Propriétés des classes et sous-classe des immunoglobulines

Tableau 2: Propriétés des classes et sous-classe d'Ig(2)

Type d'Ig	Structure	Propriétés
IgG	 <p>Toutes les IgG sont des monomères</p>	<p>a) Les IgG sont les immunoglobulines majoritaires dans le sérum (75% des immunoglobulines sériques)</p> <p>b) Transfert placentaire</p> <p>c) Fixation du complément : toutes les sous-classes d'IgG ne fixent pas le complément</p> <p>d) Liaison aux cellules : les macrophages, monocytes, neutrophiles...</p>

<p>IgA</p>	 <p style="text-align: center;">IgA</p> <p>Les IgA trouvées dans le sérum sont monomériques mais celles présentes dans les sécrétions sont sous la forme de dimères.</p>	<p>a) L'IgA est la seconde immunoglobuline en abondance dans le sérum.</p> <p>b) L'IgA est la principale immunoglobuline retrouvée dans les sécrétions, larmes, salive, colostrum, mucus.</p> <p>c) Normalement les IgA ne fixent pas le complément sauf si elles sont sous forme agrégée.</p> <p>d) L'IgA peut se lier à certaines cellules comme les neutrophiles et certains lymphocytes.(2)</p>
<p>IgM</p>	 <p style="text-align: center;">IgM</p> <p>Les IgM existent normalement sous la forme de pentamères mais peuvent aussi exister sous la forme de monomères.</p>	<p>a) L'IgM est la troisième immunoglobuline en termes d'abondance dans le sérum.</p> <p>b) L'IgM est la première immunoglobuline produite par les lymphocytes B «naïfs» après qu'ils aient été stimulés par l'antigène.</p> <p>c) Grâce à sa structure pentamérique, l'IgM fixe bien le complément et lyse les micro-organismes.(2)</p>
<p>IgD</p>	 <p style="text-align: center;">IgD</p> <p>L'IgD n'existe que sous la forme de monomère.</p>	<p>a) L'IgD est retrouvée à de bas niveau dans le sérum ; son rôle dans le sérum n'est pas clair.(2)</p>
<p>IgE</p>	 <p style="text-align: center;">IgE</p> <p>L'IgE existe sous la forme de monomère</p>	<p>a) L'IgE est l'immunoglobuline la moins abondante dans le sérum car elle se lie fortement aux récepteurs des basophiles.</p> <p>b) Les IgE sont impliquées dans les réactions allergiques.(2)</p>

I.11 Fragments d'immunoglobulines : relations structure/fonction

Les fragments d'immunoglobulines générés par protéolyse par la pepsine ou la papaïne (Figure 6) se sont révélés très utiles pour comprendre les relations entre la structure et la fonction des immunoglobulines.(6)

- Protéolyse par la papaïne :

Elle donne 02 fragments de Fab et 01 fragment de Fc

- Protéolyse par la pepsine :

Elle donne 1 fragment (Fab')₂ : comprend 2 Fab associés par les ponts S-S et le reste de la molécule (correspondant au fragment Fc) est découpé en oligopeptides dépourvus d'activité biologique.(7)

Les fonctions effectrices ou biologiques du Fab et Fc (Figure 07) : (6)

A. Fragment Fab

La fonction de reconnaissance de l'Ag (fonction Ac).

La neutralisation des toxines bactériennes et l'inhibition de l'adhésion des bactéries aux surfaces des cellules.

Blocage du caractère infectieux des virus : Réduction de l'accès du virus au récepteur.

B. Fragment Fc

Opsonisation et activation du complément par le complexe Ag-Ac

La fixation aux récepteurs Fc des basophiles et mastocytes.

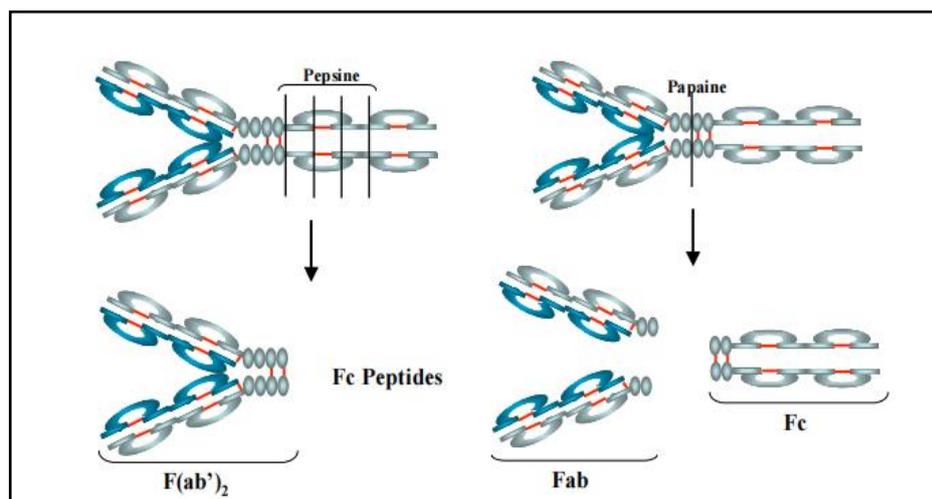


Figure 6 : Le clivage protéolytique par la papaïne et la pepsine

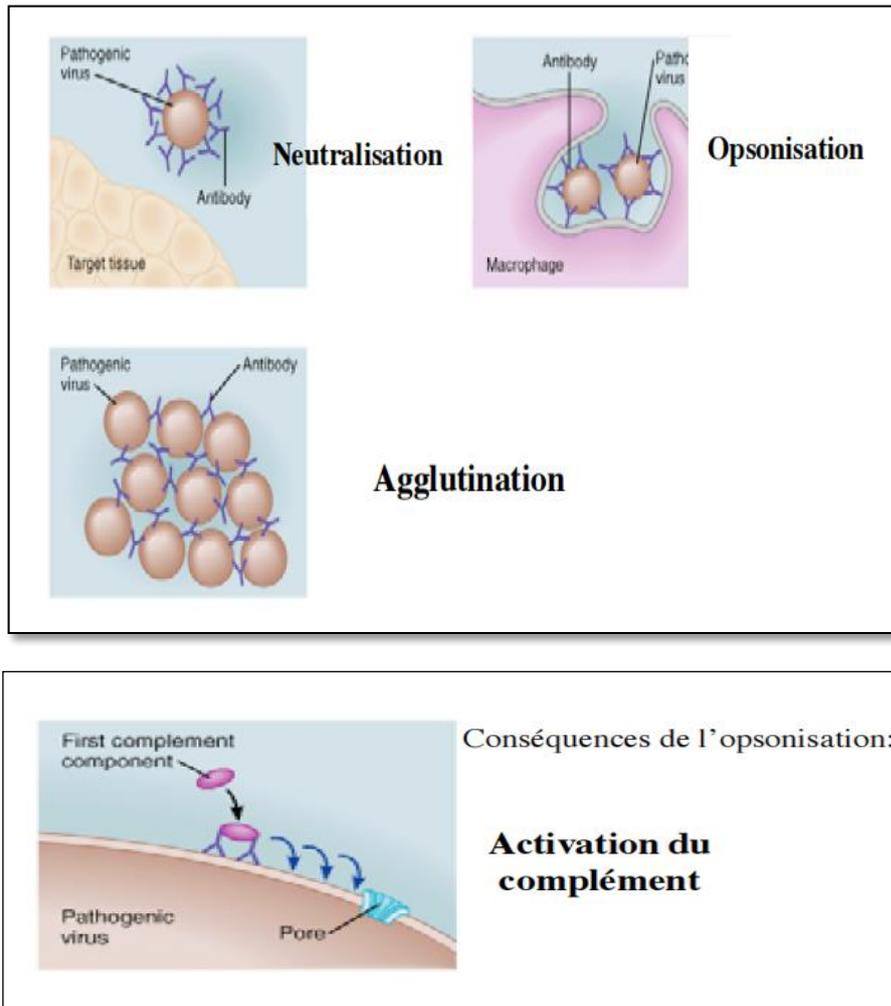


Figure 7 : les fonctions effectrices des immunoglobulines

I.12 Immunoglobulines monoclonales et polyclonales

- **Ig polyclonale :**

Les Ig polyclonales sont un mélange d'AC produits par différents clones de plasmocytes. Par conséquent, ils reconnaissent, en règle générale, différents épitopes présents sur la même molécule antigénique ou sur des Ag différents. (8)

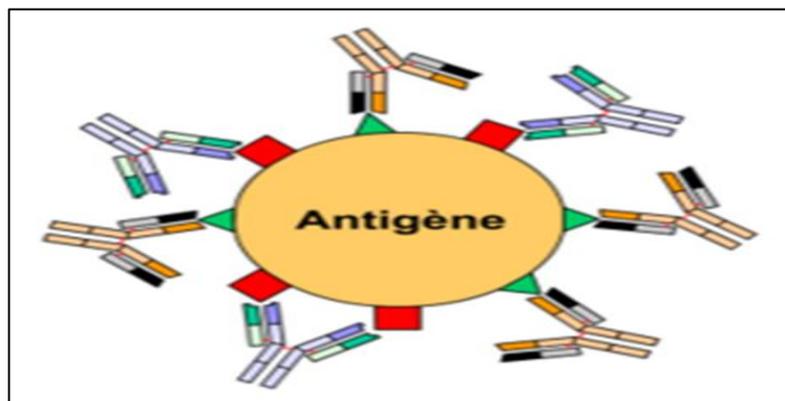


Figure 8 : Anticorps polyclonaux, liaison à des épitopes différents

- **Ig monoclonale :**

Les Ig monoclonales sont des AC produits à partir d'un seul clone de plasmocytes, par opposition à un AC polyclonal isolé directement à partir d'un animal immunisé.

C'est pourquoi on l'appelle "monoclonale".

Cela signifie que chaque Ac produit par cette cellule est exactement le même. Des anticorps monoclonaux ont été artificiellement produits contre un Ag bien défini dans un but bien déterminé. Ils sont extrêmement spécifiques car ils ne reconnaissent qu'un seul type d'épitope sur un Ag donné. Par conséquent, ils permettent une biothérapie ciblée (8)

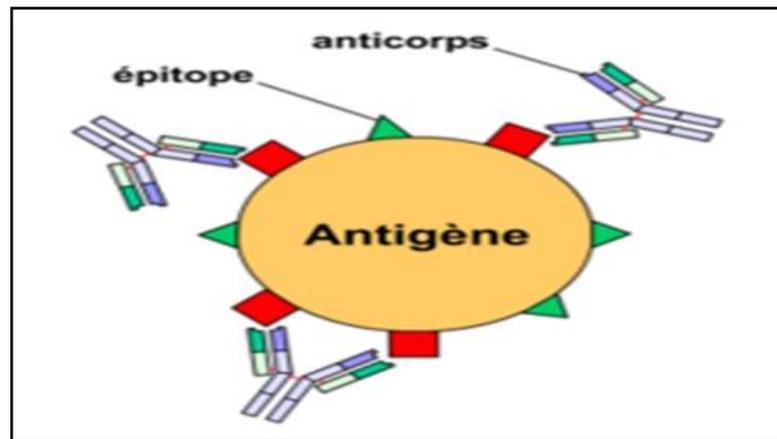


Figure 9 : Anticorps monoclonaux, liaison à un épitope spécifique

I.13 Rôle des immunoglobulines dans la réponse immunitaire (9)

La molécule d'immunoglobuline a deux fonctions distinctes : la première est de se fixer spécifiquement sur des molécules du pathogène qui a induit la réponse immunitaire ; la seconde est de recruter des cellules ou des molécules capables de détruire le pathogène contre lequel elle est dirigée.

Les Ac capturent et bloquent les antigènes envahisseurs de façon qu'ils ne puissent pas exercer leur effet nocif, ou ils empêchent que l'antigène n'interagisse avec les cellules du corps (par ex., pour empêcher la pénétration de virus et de bactéries dans les cellules corporelles).

Ils peuvent aussi opsoniser des agents pathogènes, dans ce cas l'anticorps constitue un marqueur, par ex : les phagocytes interagissent avec les régions constantes de l'Ac en contact et sont induits à absorber et digérer l'agent pathogène.

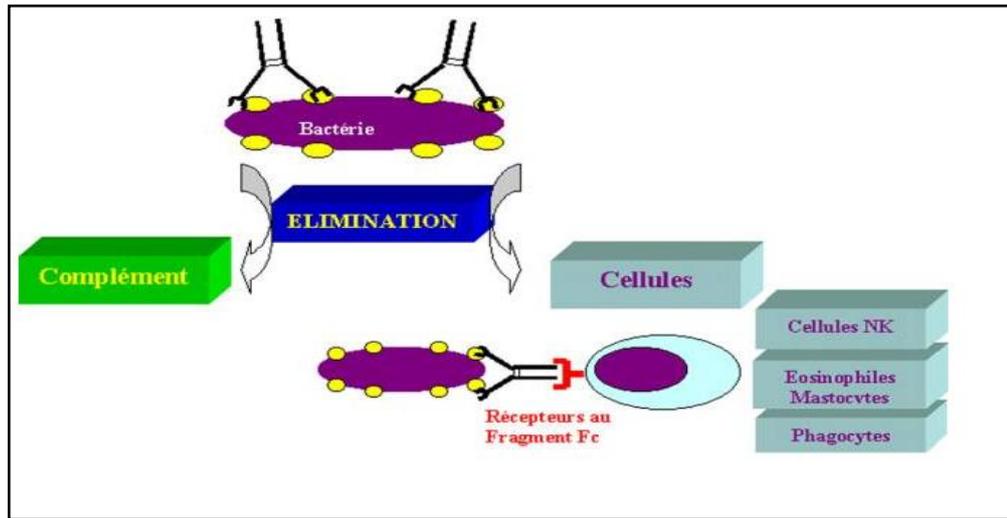


Figure 10 : Rôle des Ig dans la réponse immunitaire

I.14 Application des classes des immunoglobulines humaines en clinique

Les anticorps sont utilisés en médecine à des fins diagnostiques et thérapeutiques (par ex., tests sérologiques, diagnostic et suivi de maladies infectieuses et autoimmunes, immunisation passive...).

Ils peuvent aussi être utilisés de diverses façons (tests ELISA, FACS, Western blot, immunohistochimie...) à des fins de recherche.(9)

Chapitre II : Immunoglobulines en thérapeutique

Les immunoglobulines humaines (Ig) font partie de l'arsenal thérapeutique depuis près de cinquante ans. Contrairement à la plupart des autres médicaments sur le marché, il s'agit de protéines extraites du plasma humain et purifiées selon la technique de fractionnement à l'alcool développée par Cohn en 1940.

II.1 Historique

Depuis la fin du 19^{ème} siècle (XIX^e), il existe une idée selon laquelle l'administration du sérum ou du plasma pourrait être bénéfique. Cependant, depuis une cinquantaine d'années, l'immunothérapie passive a continué à se développer, d'abord par l'administration de sérum hétérologue puis par les cellules d'immunoglobulines humaines. Depuis que Cohn a découvert la technologie de fractionnement alcoolique des Ig en 1940, il a été possible de purifier les Ig du plasma humain. Depuis lors, la plupart des immunoglobulines ont été dérivées de la fraction II de Cohn, et la méthode a subi plusieurs améliorations depuis cette époque.

Ainsi, le fractionnement de Cohn permet de produire diverses immunoglobulines humaines spécifiques, ce qui prouve son efficacité dans la prévention et / ou le traitement de diverses maladies infectieuses : tétanos, hépatite B, et zone immunodéprimée Herpès, rubéole chez la femme enceinte. ... En 1952, Bruton découvre le premier cas d'agammaglobulinémie, en particulier l'amélioration des patients avec immunoglobuline substitutive, qui donne un nouvel élan à l'immunoglobuline : maintenant, son effet préventif a augmenté son effet substitutif. Puis il est largement utilisé dans divers déficits immunitaires moins graves (variabilité hypoglobulinémie, déficit en sous-classe d'IgG ...), puis utilisée aux infections répétées chez les sujets fragiles (enfants, personnes âgées, convalescents...).(10)

II.2 Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

II.2.1 Introduction

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont des préparations thérapeutiques à base d'immunoglobulines humaines polyclonales (ou polyvalentes) (Ig) obtenues à partir de plasma sanguin.

Les IgIV étaient à l'origine utilisées comme thérapie de substitution pour remplacer les Ig dans le traitement des immunodéficiences primaires et secondaires sans production d'anticorps, ce qui posait le risque d'infections récurrentes.

Grâce à une meilleure compréhension de leurs mécanismes d'action, elles ont ensuite été utilisées comme traitement immunomodulateur pour perturber les réponses immunitaires pathologiques associées à diverses maladies auto-immunes ou inflammatoires.

Le traitement repose alors sur la modulation de l'auto-immunité ou de l'alloréactivité ou le renforcement de l'immunité anti-infectieuse pour lutter efficacement contre les infections. Les principaux domaines d'expertise dans lesquels les IgIV sont utilisées sont : l'immunologie, l'hématologie et la neurologie. Cependant, les applications se répandent progressivement en dermatologie, rhumatologie et maladies infectieuses, ainsi qu'en obstétrique, gynécologie et cardiologie, bien que celles-ci soient liées aux autres domaines mentionnés.(11)

Actuellement, grâce à des méthodes de préparation et aux critères de l'OMS, l'utilisation des IgIV est devenue un geste thérapeutique avec très peu de risques ou d'effets secondaires.(11)

II.2.2 Préparation

Les IgIV sont des produits préparés à partir du don de plasma humain provenant de 3000 à 20 000 (jusqu'à 100 000) donneurs de sang sains, selon un procédé qui varie en fonction du fabricant, mais résulte dans tous les cas en l'obtention d'un concentré d'Ig à fonction intacte (lyophilisées ou non), pures (> 99,9%), et non agrégées.

La fabrication des IgIV comporte 3 étapes :

- Fractionnement des protéines plasmatiques à partir des pools de plasma,

- Purification chimique ou physique des immunoglobulines,
- Elimination/inactivation des agents infectieux connus (nanofiltration)

Plusieurs techniques sont utilisées pour garantir une sécurité optimale du produit :

- Une sélection attentive des donneurs, qui sont pour la plupart des volontaires.
- Un « screening » préventif du sang pour l'ensemble des agents infectieux transmissibles connus à ce jour, par l'utilisation des techniques modernes de dépistage des virus et plusieurs phases d'inactivation virale (fractionnement par l'alcool, solvant-détergent, nanofiltration), qui éliminent les virus encapsulés (HIV, HBV, HCV, HAV ...).
- Plusieurs étapes de purification (ultracentrifugation, chromatographie, traitement en pH acide, microfiltration, etc.)
- Des contrôles biologiques et pharmacologiques et tests du produit fini (8).

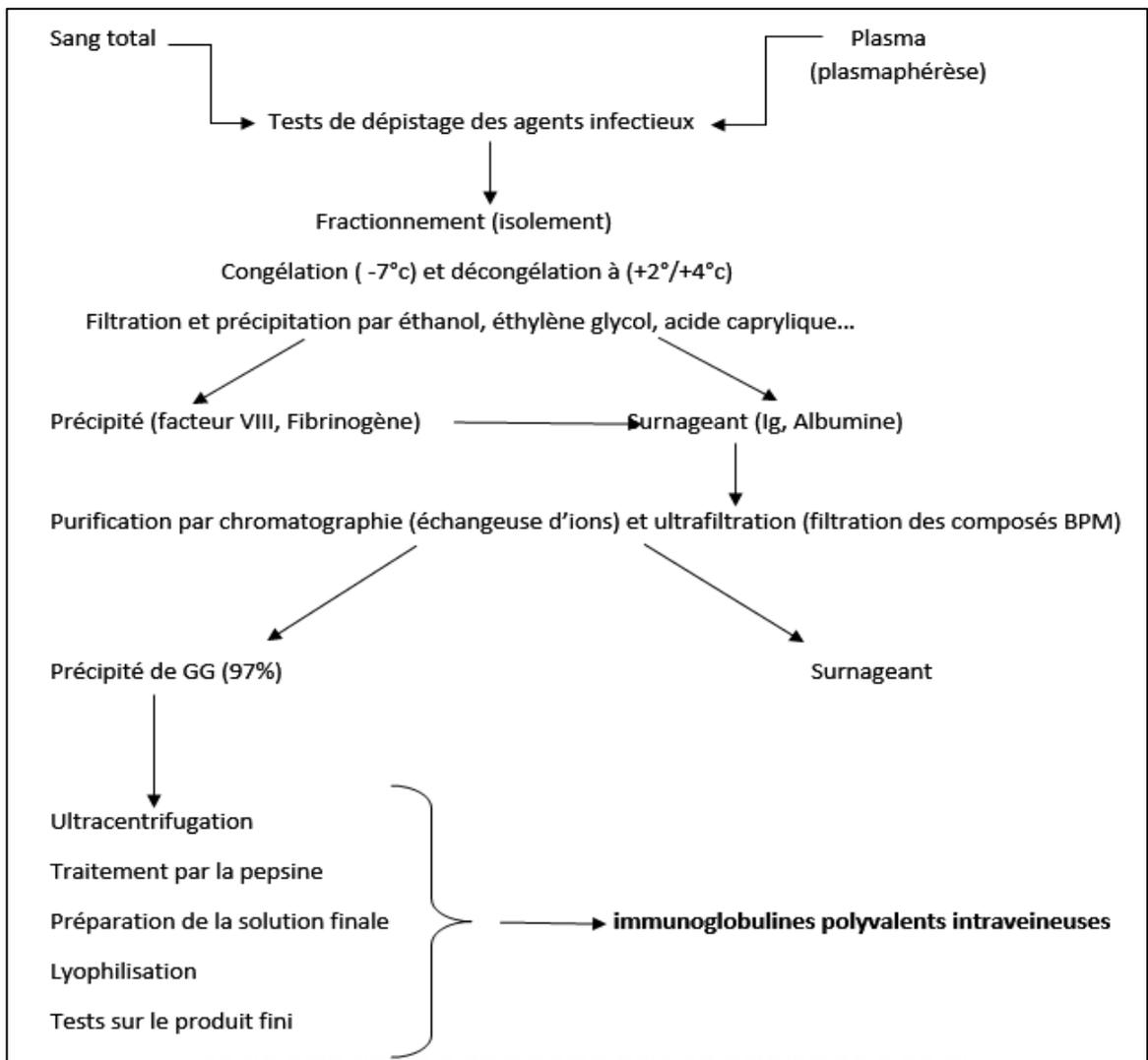


Figure 11 : Schéma des procédures de fabrication des IgIV (12)

II.2.3 Composition des préparations

La répartition des sous-classes des IgG n'est pas tout à fait la même selon les spécialités d'immunoglobulines.

De plus les spécialités peuvent être réparties en trois catégories selon leur taux d'IgA:

- Produit non déplété en IgA : Tegeline®
- Produit dont la teneur en IgA est abaissée : Privigen®
- Produit ayant une très faible teneur en IgA : Gammagard®

Tableau 3 : Tableau comparatif entre la formulation de différentes spécialités des immunoglobulines intraveineuses (société canadienne du sang)

	CLAIRYG	GAMMAGARD	PRIVIGEN	TEGELINE
Présentation	Liquide	Lyophilisé	Solution	Lyophilisé
Concentration	5%	5%	10%	5%
Teneur maximale en IgA	22µg/MI	2,2µg/mL	25µg/mL	850µg/mL
Excipients	Mannitol Glycine Polysorbate 80	Albumine Glycine Glucose Macrogol	L-proline	Saccharose Chlorure de sodium
pH	4.6-5	6.4-7.2	4.6-5.0	6.5
Solvant	EPPI	EPPI	EPPI	EPPI
Conservation	2-8°C	<25°C	<25°C	<25°C

II.2.4 Prise en charge (13)

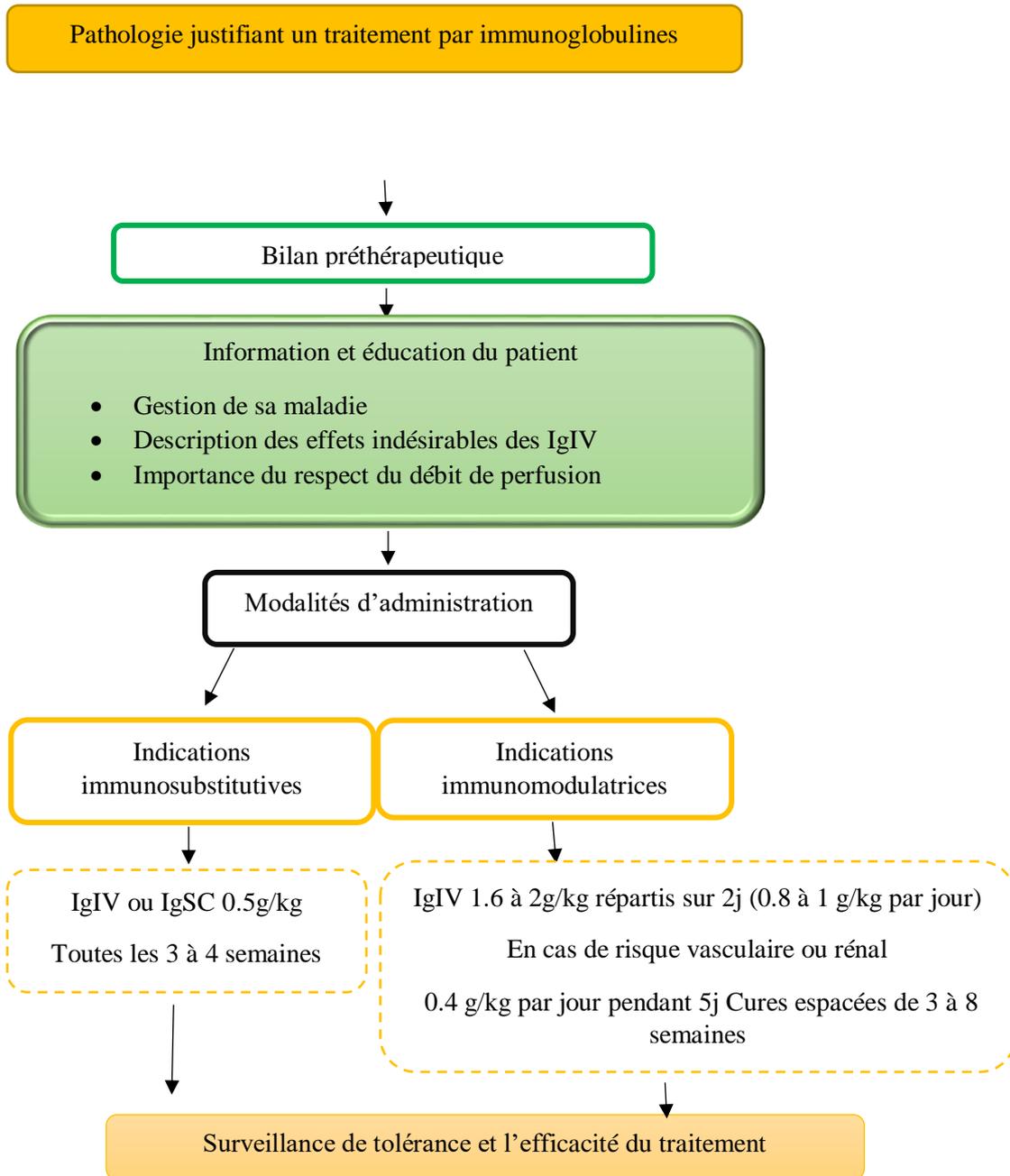


Figure 12: Traitement par les Ig (14)

II.2.5 Indications

Les immunoglobulines intraveineuses sont disponibles sur le marché depuis 1980, elles peuvent être utilisées à faible dose à visée substitutive chez les patients ayant un déficit primitif ou secondaire de l'immunité humorale, à fortes doses à visée immunomodulatrice dans un large éventail de pathologies auto-immunes ou inflammatoires systémiques, en particulier dans des maladies hématologiques ou neurologiques. La tolérance des IgIV est le plus souvent excellente et le risque de transmission d'un agent infectieux n'est aujourd'hui que théorique. (15)

Actualisation de la proposition de hiérarchisation des indications des Immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) :

Du fait de difficultés d'approvisionnement et de mise à disposition de ces médicaments, l'ANSM et la Direction générale de la santé ont proposé une hiérarchisation des indications des IgIV en indications « prioritaires », indications « à réserver aux urgences vitales et/ou échec des alternatives » et indications « pouvant attendre la fin de la pénurie », afin d'en rationaliser l'utilisation et de garantir un accès pérenne et maîtrisé à ces traitements (ANSM, 18 avril 2019).(16)

A-Indications prioritaires :

Situations d'AMM

- Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps
- Maladie de Kawasaki
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral
- Syndrome de Guillain Barré de l'enfant

Situation hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)

-Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés.

-Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG

-Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition a un cas confirmé de rougeole :

- Femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole
- Sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole
- Enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole
- Enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée
- Enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole.

B-Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échecs des alternatives thérapeutiques

Situations d'AMM

•Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition.

•Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.

•Neuropathies motrices multifocales (NMM)

•Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)

•Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte

•Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte (SGB)

•Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection

Situations hors-AMM (Protocoles thérapeutiques temporelles)

- Myasthénie aiguës dans les phases de poussées (Aout 2011)
- Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anticonvulsivants ou insuffisamment contrôlés par les antiépileptiques (Aout 2011)
- Vascularites systémiques (Aout2011).
- Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (Aout 2011)
- Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence dans les formes graves ou sévères mettant en jeu le pronostic vital), (Aout 2011)
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse (Aout2011)
- Myosites à Inclusion avec dysphagie grave (janvier 2009) -Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (Septembre 2011)
- Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (Septembre 2011)
- Syndrome de Miller-Fisher (Aout 2011).

C-Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie

Situations d'AMM

- Rétinochoroidopathie de Birdshot

Situations hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)

- Pemphigus en 3ème intention après un traitement bien conduit en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab (Aout 2011)
- Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL, (Septembre 2011)
- Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques, sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires (Aout 2011).
- Maladie de Willebrand acquis notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG, en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de Vwf (Aout 2011), sans syndrome hémorragique
- Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant à l'association bien conduite ou corticoïdes et immunosuppresseurs (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements (Aout 2011).

Par ailleurs, l'ANSM rappelle que certaines situations hors-AMM apparaissent non acceptables en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable :

- Neutropénie auto-immune (Aout 2011)
- Prévention des infections chez le grand prématuré (Aout 2011)
- Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire à une infection à EBV, SAM dans le cadre d'un lupus en poussées (hors-infection), SAM associé à un cancer notamment un lymphome (Aout 2011).
- Echecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides (Aout 2011).
- SEP secondairement progressive (Septembre 2011)

En neurologie, ce traitement a été utilisé avec succès dans des affections démyélinisantes du système nerveux périphérique comme le syndrome de Guillain-Barré, les polyradiculonévrites chroniques et les neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction, ainsi que dans la myasthénie aiguë. (17)

II.2.6 Pharmacologie et pharmacocinétique

Après l'injection intraveineuse, l'immunoglobuline humaine normale peut être complètement biodisponible immédiatement dans la circulation du receveur. Il se distribue assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et atteint l'équilibre entre les compartiments intravasculaire et extravasculaire en 3 à 5 jours environ.(18)

Après injection intraveineuse, la demi-vie des IgIV est d'environ trois semaines. Cependant, cela peut varier en fonction de l'état immunitaire du patient.(19)

- **Absorption** : La concentration sanguine maximale du médicament apparaîtra peu de temps après la perfusion intraveineuse.(20)
- **Distribution et métabolisme** : Une fois l'équilibre entre les compartiments intravasculaire et extravasculaire du corps atteint, les protéines plasmatiques sont éliminées du plasma à une vitesse constante habituellement par le biais d'un modèle hypothétique à deux chambres.(20)
- **Excrétion** : La demi-vie médiane déterminée par les études cliniques est environ 30 jours et 35 jours respectivement.(20)

II.2.7 Mécanisme d'action et immunomodulation

Les mécanismes d'action des IgIV au cours des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques commencent à être bien compris. Ils sont multiples et souvent intriqués :

Blocage et modulation de l'expression des récepteurs du fragment constant à la surface des cellules phagocytaires

Il s'agit d'un effet cytotoxique dû au blocage et saturation des fragments constants (Fc) des macrophages par les fragments Fc des IgIV.

Dans un modèle expérimental de PTI chez le rat, les IgIV accélèrent la clairance in vivo de l'Ac pathogène, indépendamment d'une interaction idiotype-anti-idiotype ou d'une liaison directe des IgG polyvalentes avec l'auto-anticorps pathogène. Dans un autre modèle animal, reproduisant un syndrome des antiphospholipides, le titre des Ac anti phospholipides diminue 2h après l'administration d'IgIV, ce qui suggère que leur mécanisme d'action repose sur une saturation des récepteurs Fc. Par ce mécanisme, les IgIV peuvent accélérer le catabolisme des auto-anticorps pathogènes.

➤ **Rôle des IgG sialylées**

Il est rapporté récemment que l'activité antiinflammatoire des IgIV était dépendante de la richesse en acide sialique des IgG perfusées dans un modèle expérimental de polyarthrite chez la souris. Ces auteurs ont utilisé des enzymes permettant de couper les résidus sucrés présents au niveau du fragment constant des IgIV.

Une injection d'IgIV à la posologie de 1 g/kg permettait de voir disparaître l'ensemble des symptômes articulaires de ces souris. Cependant, lorsqu'ils prenaient des IgIV obtenues sur une colonne de chromatographie d'affinité permettant un enrichissement en acide sialique des immunoglobulines perfusées aux animaux, une dose de 0,1 g/kg de cette préparation enrichie en acide sialique permettait d'obtenir une activité immunomodulatrice marquée avec une régression des deux tiers des symptômes articulaires.

Dans des travaux plus récents, les auteurs ont mis en évidence que l'effet thérapeutique des IgIV dans ce modèle pouvait être reproduit par un fragment constant monoclonal sialylé en position 2-6. Ces données constituent un apport très important quant à la compréhension des mécanismes d'action des IgIV et laissent envisager que la richesse en acide sialique de la portion constante des IgG pourrait contribuer à améliorer l'efficacité de leur activité immunomodulatrice.

➤ **Modulation du système du complément**

Les IgIV sont capables de moduler l'activation du système du complément in vitro et in vivo. L'effet bénéfique des IgIV au cours de la dermatomyosite corticorésistante pourrait s'expliquer par une diminution des dépôts de complexe d'attaque membranaire au niveau des capillaires endomysiaux après traitement. Ce mécanisme pourrait aussi intervenir au cours de la myasthénie et syndrome de Guillain-Barré.

Les IgIV peuvent aussi réduire l'activation du complément en augmentant le clivage physiologique du C3b

Les IgIV favorisent également la solubilisation des complexes immuns en fixant les fragments C3b et de C4b, comme cela a été observé dans un modèle de choc létal induit par les Ac anti-Forsmann chez le Hamster.

Les IgIV sont de plus capables de lier les anaphylotoxines C3a et C5a par la région

F(ab')₂ et de moduler les fonctions des mastocytes. Ainsi, les IgIV diminuent la production de thromboxane et la libération d'histamine par les mastocytes ainsi que la migration cellulaire dans les poumons dans un modèle expérimental murin d'asthme.

➤ **Modulation de la production des cytokines et des chémokines**

Les IgIV influencent la production de cytokines monocytaires : elles diminuent la production d'interleukine (IL)-1 in vitro et in vivo et augmentent celle de l'antagoniste naturel de l'IL-1,

l'IL-1ra in vitro et in vivo. Ces effets pourraient contribuer à expliquer leur activité anti-inflammatoire, en particulier dans le traitement de la maladie de Kawasaki et du syndrome de Guillain-Barré.

➤ **Modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose**

Deux équipes indépendantes ont montré en 1998 que les IgIV pouvaient moduler l'apoptose induite par Fas.

Des Ac anti-Fas immunopurifiés à partir de préparations d'IgIV peuvent induire l'apoptose lorsqu'ils sont mis en présence de lignées cellulaires leucémiques Fas-sensibles ou de lignées lymphocytaires B humaines.

Une étude thérapeutique ouverte sur 10 malades a montré une cicatrisation accélérée des lésions après traitement par IgIV. Depuis, quelques observations isolées et plusieurs études ouvertes tendraient à confirmer l'efficacité des IgIV dans cette indication.

Les IgIV entraînent également une majoration de l'apoptose des polynucléaires neutrophiles au cours de la maladie de Kawasaki.

Enfin, en plus d'induire une apoptose des cellules mononucléées circulantes in vitro, les IgIV exercent un effet antiprolifératif en bloquant ces cellules en phase G1.

➤ **Remyélinisation**

Les anticorps naturels peuvent influencer la remyélinisation.

L'effet des IgIV sur la myélinisation pourrait aussi s'exercer par la modulation de la phagocytose de la gaine de myéline.

Les processus de phagocytose de la gaine de myéline diffèrent suivant que l'on se situe au niveau du système nerveux central, où ils impliquent la microglie, ou au niveau du système nerveux périphérique, où ils impliquent les macrophages. Les cellules de la microglie et les macrophages diffèrent entre eux par leur vitesse de phagocytose et de réponse à divers stimuli comme des cytokines ou des anticorps.

L'effet thérapeutique des IgIV dans les neuropathies périphériques démyélinisantes comme le syndrome de Guillain-Barré, les polyradiculonévrites chroniques et les neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction pourrait s'exercer par l'augmentation de la production de NO et de TNF- α , et ainsi l'apoptose des lymphocytes T et inhibition de la phagocytose médiée par les récepteurs Fc de la microglie.

➤ **Neutralisation des auto-anticorps circulants**

D'après de nombreuses études, les IgIV contiennent des Ac anti-idiotypiques détectés au cours des phases de rémission de nombreuses maladies auto-immunes comme la myasthénie, le syndrome de Guillain-Barré, les polyneuropathies démyélinisantes chroniques, le lupus érythémateux disséminé... et qui sont capables de neutraliser des auto-anticorps naturels ou associés à des maladies auto-immunes.

➤ **Sélection de répertoires des lymphocytes B et des lymphocytes T**

Les IgIV peuvent exercer des effets suppressifs durables sur les clones T et B qui expriment un récepteur à l'antigène capable d'interagir avec les régions variables (V) des IgG perfusées.

Ainsi, les IgIV sont capables d'inhiber in vitro la différenciation des lymphocytes B et la production d'immunoglobulines, selon un mécanisme dépendant du fragment F(ab')₂.

Plus récemment, des données ont été obtenues permettant de mettre en évidence l'augmentation des lymphocytes T régulateurs après traitement par IgIV.

➤ **Modulation de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques se trouvent à l'intersection entre le système immunitaire inné et acquis car elles présentent l'antigène aux lymphocytes T. Les cellules dendritiques matures sont les cellules les plus aptes à stimuler des cellules T naïves. Les cellules dendritiques immatures sont donc incapables d'activer les cellules T naïves.

Les IgIV semblent avoir un effet sur les cellules dendritiques, en entraînant une inhibition de leur maturation phénotypique et fonctionnelle. Ainsi, les IgIV peuvent inhiber la production d'IL-12 et augmenter la production d'IL-10 par les cellules dendritiques in vitro.

L'interaction entre les IgIV et les FcγR présents à la surface des cellules dendritiques est à l'origine de la modulation de la fonction des cellules dendritiques et de l'efficacité des IgIV. Cet effet contribue à expliquer l'effet thérapeutique des IgIV au cours des maladies auto-immunes.

➤ **Épargne cortisonique**

Les IgIV ont un effet d'épargne cortisonique. Cet effet a été observé dans l'asthme, l'arthrite chronique juvénile, les vascularites nécrosantes et dans les maladies neuromusculaires inflammatoires.

Au cours de l'asthme traité par corticoïdes oraux, les IgIV augmenteraient de façon significative l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes et permettraient ainsi d'augmenter la sensibilité des sujets traités aux corticoïdes à faible dose.

Les propriétés anti-inflammatoires des IgIV, en particulier leurs effets sur la production de cytokines et sur l'activation lymphocytaire, pourraient contribuer à l'épargne cortisonique.

II.2.8 Principales spécialités

Les Préparations d'immunoglobulines humaines polyvalentes (Clairyg®, Kiovig®, Privigen®, Sandoglobuline®, Tégéline®) se différencient en leur processus de production, pH, excipients et aspect (Poudre d'injection à reconstituer, préparation liquide de 5, 6, 10 ou 12%). Lors du choix de la spécialité administrée, portez une attention particulière à ces différences, en particulier : Na⁺, pression osmotique, contenu Facteur XI, la nature du stabilisant et la teneur en IgA (Tableau 3).

Par conséquent, la préparation lyophilisée contenant moins de 0,06 mg/g d'IgA (Gammagard) est indiquée chez les patients qui ont un déficit en IgA.

Ces médicaments sont prescrits par un médecin hospitalier ou relevant d'un établissement de transfusion sanguin. Les préparations sont disponibles dans les pharmacies hospitalières. (21)

Tableau 4 : Caractéristiques des préparations d'immunoglobulines et tolérance du traitement.
(21)

Caractéristiques	Tolérance
Activité anticoplémentaire réduite	Risque d'effets indésirables immédiats (fièvre, frisson, etc.) réduit lors de la perfusion
Faibles taux de facteurs XI et XII	Risque de thrombose réduit
Osmolalité	Risque de syndrome d'hyperviscosité réduit, risque d'insuffisance rénale limité, effets systémiques (céphalées, etc.) mieux contrôlés
Taux faibles d'héماغglutinines anti-A et anti-B	Risque de survenue d'hémolyse réduit
Taux faible en dimères et en activateur de la prékallicroïne	Risque de survenue d'hypotension artérielle minoré
Faible taux d'immunoglobulines A	Risque de choc anaphylactique réduit

II.2.9 Tolérance et effets secondaires des IgIV

Les IgIV sont, en règle générale, remarquablement bien tolérées ; moins de 5 % des patients ont des effets indésirables, et les effets sévères sont rarement observés.

Il est possible de ressentir des désagréments lors de l'administration des IgIV et même quelques heures, voire quelques jours après. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont les suivants :

- Fièvre et frisson ;
- Maux de tête ;
- Nausées et vomissements ;
- Éruptions sur la peau ;
- Toux ;
- Anxiété ;
- Douleur thoracique, abdominale ou dorsale ;
- Augmentation ou diminution de la pression artérielle ;
- Tachycardie.

Plusieurs effets secondaires peuvent être atténués par la réduction de la vitesse de perfusion du produit, une bonne hydratation durant la perfusion et l'administration de médicaments au besoin.(22)

II.2.10 Complications

Les réactions sévères lors de l'administration d'IgIV sont très rares, comme par exemple, une thrombose, réactions hémolytiques, l'insuffisance rénale, la méningite aseptique et l'hypersensibilité...

- **Insuffisance rénale**

Le saccharose administré par voie intraveineuse n'est pas métabolisé et est éliminé inchangé dans l'urine, provoquant un effet osmotique pouvant endommager le glomérule.

La plupart des solutions d'IgIV contiennent un sucre pour stabiliser la solution (éviter l'agrégation des Ig). Quelques cas d'insuffisance rénale ont aussi été rapportés avec les solutions contenant du glucose ou du maltose mais cela semble moins fréquent qu'avec le saccharose.

Tableau 5: Tableau comparatif entre la teneur en IgA et en glucides de différentes spécialités des IgIV (13)

gIV	Voie d'administration	Teneur maximale en IgA	Glucides (g/g de protéines)
CLAIRYG	IV	22 µg/ml	0
CUVITRU 200 MG/ML	SC	280 µg/ml	0
FLEBOGAMMA DIF 50	IV	50 µg/ml	Sorbitol : 0,5 g
FLEBOGAMMA DIF 100	IV	100 µg/ml	Sorbitol : 1 g
GAMMAGARD	IV	2,2 µg/ml	Glucose : 0,43 g
GAMMANORM	SC/IM	82,5 µg/ml	0
GAMUNEX	IV	84 µg/ml	0
HIZENTRA	SC	50 µg/ml	0
INTRATECT 50 G/L	IV	900 µg/ml	0
INTRATECT 100 G/L	IV	1800 µg/ml	0
HYQVIA	SC	140 µg/ml	0
KIOVIG	IV	140 µg/ml	0
OCTAGAM	IV	400 µg/ml	0
PRIVIGEN	IV	25 µg/ml	0
TEGELINE	IV	17 mg/g de protéines	Saccharose : 2 g

- **Syndrome de méningite aseptique**

Des cas ont été rapportés après quelques heures voire 2 jours de traitement. Les symptômes sont de type céphalées sévères, raideur de nuque, fièvre, nausée et vomissements, photophobie.

- **Risque thromboembolique**

Le risque thromboembolique concerne la survenue : d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou rétinien, de thrombose veineuse compliquée ou non d'embolie pulmonaire, après administration d'IgIV.

Ces accidents exceptionnels surviennent en général immédiatement après la première perfusion d'IgIV et en particulier chez des patients ayant des facteurs de risque vasculaire.

La prévention de ces accidents thrombotiques repose sur l'identification des facteurs de risque vasculaire, sur un niveau d'hydratation suffisant lors de l'administration chez les patients à risque d'hyperviscosité et sur un débit de perfusion adapté.

- **Hypersensibilité**

Ce type de réaction est rare et survient surtout chez des patients ayant un déficit immunitaire commun variable. Il faut alors utiliser des préparations d'IgIV dont la concentration en IgA est faible (GAMMAGARD).

Les IgIV administrées par voie SC sont mieux tolérées que celles administrées par voie IV et peuvent être utilisées chez les patients ayant développé une réaction liée à des anticorps anti-IgA contenus dans les préparations d'Ig administrées par voie IV.(23)

- **Réactions hémolytiques**

Cette réaction a un lien avec la mise sur le marché de nouveaux IgIV. Les nouveaux produits se distinguent des anciens au niveau du procédé de production : Ces produits contiennent toutefois en moyenne une plus forte concentration en iso-agglutinines que les anciens produits.

Ces anticorps dirigés contre des antigènes des groupes sanguins sont susceptibles d'agir comme des hémolysines, en recouvrant la surface des globules rouges in vivo. Ceci peut entraîner une réaction anti-globuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Les annonces de réactions hémolytiques après l'utilisation de Kiovig ou de Privigen sont « rares ».(24)

II.2.11 Mises en garde et précautions

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des immunoglobulines chez l'homme. Les patients rares présentant un déficit complet en IgA doivent recevoir des produits totalement exempts d'IgA. Chez les sujets atteints de coagulopathie, le produit doit être injecté uniquement par voie intraveineuse. Enfin, l'immunoglobuline contenant des anticorps neutralisants, le délai doit être respecté entre le vaccin vivant atténué et l'injection d'immunoglobuline.(10)

II.2.12 Contre-indications

- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines particulièrement lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition ;
- Patients souffrant d'hyperprolinémie de type I ou II.(25).

II.2.13 Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse : Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec les IgIV, et l'expérience est limitée chez les femmes enceintes. Bien qu'il n'y ait pas de réaction indésirable chez le fœtus et le nouveau-né, Il a été observé que les IgIV ne doivent être administrées aux femmes enceintes que dans les situations de nécessité profondément enracinée.(26)

Allaitement : La protéine contenue dans les IgIV est un composant normal du plasma humain, Ils entrent dans le lait maternel sans nuire au nouveau-né.(26)

Fertilité : l'expérience clinique suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu.(12)

II.2.14 Surveillance du traitement

Elle comprend la surveillance clinique et/ou biologique de l'efficacité sur la pathologie et de la tolérance immédiate et retardée. Notamment, en fonction de l'indication et du terrain (en particulier vasculaire), pourront être réalisées : une numération formule sanguine, une mesure de la diurèse et de la créatininémie.(27)

Avant de commencer un traitement IgIV, il faut être prudent :

- Surveiller la formule sanguine, la fonction rénale et hépatique
- Doser les immunoglobulines sériques pour exclure un déficit en IgA.
- Pendant la perfusion IgIV, le pouls et la pression artérielle doivent être surveillés attentivement comme suit : avant de commencer la perfusion, toutes les cinq minutes.
- Pendant la première demi-heure, toutes les demi-heures pendant les deux heures suivantes, puis toutes les heures par la suite.(19)

II.2.15 Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas de rapport d'interactions médicamenteuse pour les IgIV, sauf que cela peut retarder ou supprimer la réponse immunitaire recherchée lors d'une vaccination préventive active (par exemple : rougeole, oreillons, rubéole). Par conséquent, si des IgIV à forte dose sont utilisés pour le traitement, il est recommandé d'attendre au moins six mois après la dernière perfusion d'IgIV avant une telle vaccination.(19)

Interférence avec les tests sérologiques : L'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés après l'administration d'immunoglobulines peut être à l'origine de faux positifs lors de l'analyse sérologique. La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires (tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D) peut interférer avec certains tests sérologiques, tels que la détection des anti-érythrocytes (test de Coombs), la numération des réticulocytes et des haptoglobines.(28)

II.2.16 Posologie et administration

➤ Posologie :

La posologie et le schéma posologique dépendent de l'indication dans les thérapies alternatives, en fonction de la pharmacocinétique et de la réponse clinique, des dosages individualisés peuvent être nécessaires pour chaque patient. La posologie est indiquée ci-dessous à titre de recommandation générale.

➤ Administration :

Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'effets indésirables thromboemboliques, GAMMAGARD LIQUID doit être administré à la vitesse de perfusion la plus faible. Le patient doit recevoir suffisamment d'eau avant de prendre le médicament. Pour les patients qui commencent le traitement ou passent d'une marque d'immunoglobuline intraveineuse à une autre, il est généralement recommandé de commencer la perfusion à la dose la plus faible, puis, s'ils tolèrent des perfusions multiples à un débit de perfusion modéré, il doit être augmenté au maximum. (20)

Tableau 6 : Posologie recommandée et ajustement (29)

Indications AMM	Myasténie : traitement des poussées aiguës	Syndrome de GuillainBarré (SGB)	PIDC	Neuropathie motrice multifocale (NMM)
Protocole thérapeutique	1 g/kg sur 1 j (en dose unique)	0,4g/kg/j pendant 5 j	Dose initiale : 2g/kg répartie sur 2 à 5j consécutifs Doses d'entretien : 1g/kg répartis sur 1 à 2 j consécutifs toutes les 3 semaines	Dose initiale : 2g/kg sur 2 à 5 j toutes les 4 semaines pendant 6 mois Dose d'entretien : 2g/kg sur 2 à 5 jours. intervalle entre chaque administration et durée du traitement à adapter au délai individuel de réapparition des symptômes

II.2.17 Modification des tests biologiques

Pendant la perfusion ou dans les jours suivants, une fausse hyponatrémie secondaire à une hyperlipidémie peut survenir. En raison de la formation du rouleau, la vitesse de précipitation continuera d'augmenter, La présence d'anticorps contre différents pathogènes dans

les IgIV explique pourquoi certaines sérologies sont positives dans les 20 à 30 jours suivant la perfusion. Recherchez des IgM spécifiques de l'agent infectieux ou identifiez directement l'agent infectieux.(30)

II.2.18 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une surcharge hydrique et une viscosité élevée, en particulier chez les patients à risque, notamment chez les patients âgés ou les patients présentant une insuffisance cardiaque ou rénale.(20)

II.2.19 Entreposage et stabilité

Conserver au réfrigérateur (2-8°C) jusqu'à 36 mois. Ne pas congeler.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte. Placez le flacon dans la boîte pour le protéger de la lumière.(20)

II.3 Immunoglobulines sous cutanée

II.3.1 Administration sous-cutanée d'immunoglobulines

Le traitement IgSC a été développé dans les années 1990 et généralement il est géré par le patient à domicile une fois par semaine. La perfusion est dans la paroi abdominale, le bras, à l'extérieur de la hanche, les cuisses avec une pompe portable sur un ou plusieurs sites d'injection selon la dose. (Figure 14)

Cette voie est sûre, bien tolérée et efficace similaire aux IgIV dans la réduction de l'incidence et la gravité de l'infection.

Par rapport à l'injection intraveineuse mensuelle, l'IgSC peut fournir un taux d'IgG sérique plus stable, ce qui peut expliquer l'intensité et /ou la fréquence moindre d'effets indésirables systémiques.

II.3.2 Pharmacocinétique

Sa pharmacocinétique est caractérisée par la diffusion progressive des IgG de la chambre sous-cutanée vers la chambre vasculaire, éliminant l'apparition de pics plasmatiques. (31)

II.3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables fréquemment observés sont des réactions locales aux sites d'injection : ecchymoses, gonflements, douleurs, sensations de chaleur locale et/ou rougeurs. L'expérience montre que ces réactions régressent généralement avec le temps et peuvent être évitées par une hydratation quotidienne de la peau, une diminution du débit d'administration, une rotation systématique des sites d'injection.(31)

II.3.4 Coûts du traitement et qualité de vie des patients

En Suisse, les coûts associés aux IgSC seraient inférieurs à ceux des IgIV, notamment en raison de la réduction des besoins en soins et la « perte de productivité » pratiquement nulle pour les patients.

En 2012, une combinaison d'études européennes et américaines a également montré que le coût des IgSC est plus faible, tandis que la qualité de vie des patients traités par les IgSC s'est améliorée.

Dans la même revue, les patients et leur satisfaction vis-à-vis du traitement lors de la conversion d'IgIV en IgSC ont également été confirmés.

Enfin, la participation active des patients semble avoir un effet bénéfique sur leur compliance, peut aider à améliorer les résultats médicaux.

Dans certains pays, notamment en Suède, l'administration SC est devenue prédominante par rapport à la voie IV.(31)

II.3.5 Sélection des patients pour un traitement IgSC

Un traitement par Ig SC peut être envisagé chez les patients qui suivent actuellement ou précédemment un traitement par IgIV et ceux qui n'ont pas reçu de traitement. Il est important de préciser que vous pouvez passer de l'Ig IV à l'Ig SC et vice versa.

Cependant, pour certains patients, ce n'est pas une alternative : personnes non autonomes, en situation sociale et / ou personnelle difficile, ou lors de béliénophobie (peur des injections). La sélection des patients IgSC doit tenir pleinement compte de leur sens des responsabilités et de leur motivation. Les patients doivent pouvoir s'injecter eux-mêmes régulièrement et correctement. L'environnement au domicile doit aussi être adapté (hygiène de vie, les produits, lieu de stockage approprié pour le matériel etc.)(31)

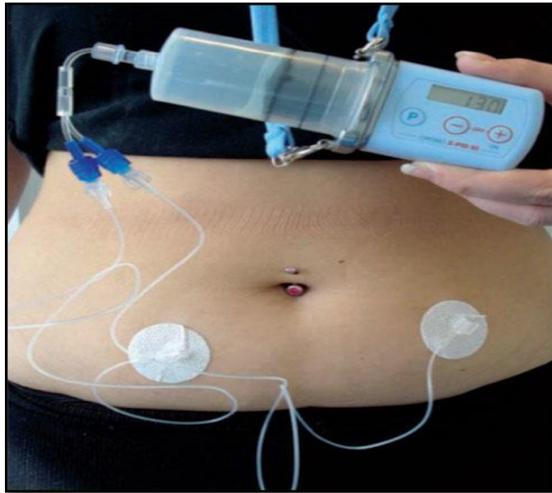


Figure 13 : Administration sous-cutanée d'immunoglobulines à l'aide d'une pompe

Chapitre III : Maladies neurologiques auto-immunes

III.1 Myasthénie auto-immune

III.1.1 Définition

La myasthénie auto-immune est une maladie auto-immune due à des auto-anticorps spécifiques induisant un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire avec perte des récepteurs nicotinerigiques à l'acétylcholine (AChRs) de la membrane post-synaptique (figure15), qui résulte en faiblesse et épuisement localisés ou généralisés de la musculature striée.(32)

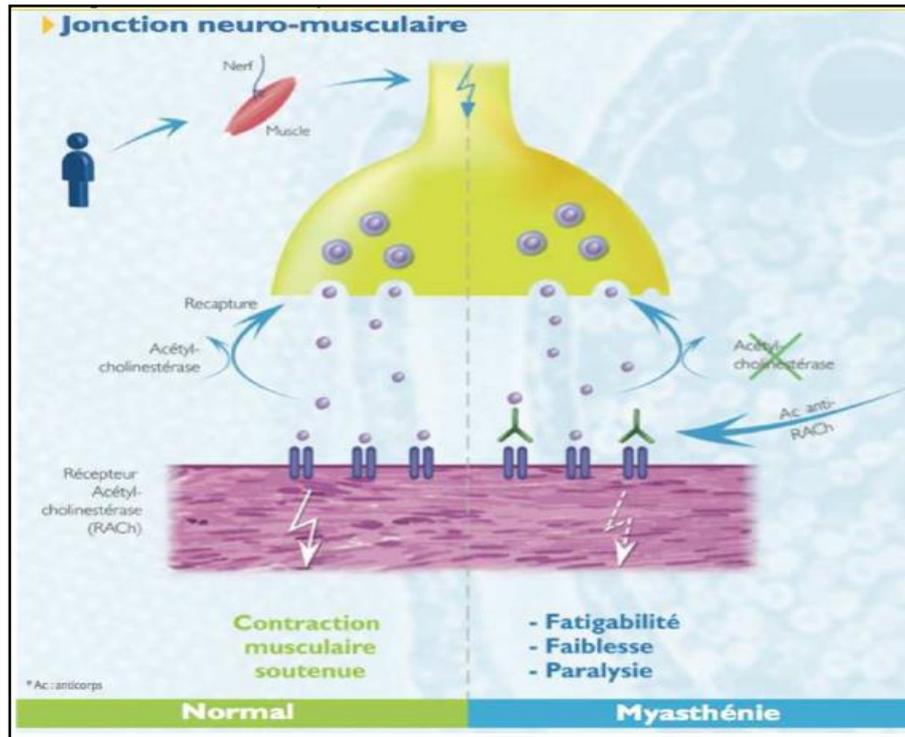


Figure 14: Jonction neuromusculaire en cas de myasthénie grave

III.1.2 Epidémiologie

Au sein des syndromes myasthéniques, la myasthénie auto-immune est de loin le plus fréquent.

La prévalence de l'affection, inconnue en France, est estimée dans la littérature de 50 à 200 par million d'habitants et semble croître dans les dernières décades, en particulier dans les formes tardives et ce pour des raisons encore inconnues.

Si la myasthénie débute à tout âge, de 6 mois à plus de 80 ans, elle affecte surtout des adultes de moins de 40 ans (60 % des cas). Il existe une prépondérance féminine (environ 2/3 des cas pour l'ensemble des patients), mais c'est avant l'âge de 40 ans qu'elle est présente et massive (F/H =3), alors qu'entre 40 et 50 ans, la répartition entre les sexes s'équilibre. A partir de la 6^{ème} décade, les hommes deviennent majoritaires.

La myasthénie est rare chez l'enfant dans la population caucasienne (10 à 15% des cas) et beaucoup plus fréquente en Asie (50 % des cas avant 15 ans, souvent purement oculaire).

Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec ptosis et diplopie mais, après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés.

Chez 10 à 15 % des patients, l'atteinte reste localisée aux muscles oculaires après 2 ans et l'on est alors en droit de parler de myasthénie oculaire.

L'évolution de la myasthénie est capricieuse, se caractérisant habituellement par la survenue de poussées faisant parfois suite à des rémissions et une tendance à l'aggravation dans les premières années.

La sévérité de la myasthénie est très variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient, d'un moment à l'autre.

L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients). Cependant, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients.

15 à 20 % des patients présentent un thymome, survenant habituellement après 40 ans. Le thymome est bénin lorsqu'il ne franchit pas la capsule thymique (dans 2 cas sur 3) mais, s'il n'est pas retiré, il devient invasif.

D'autres maladies auto-immunes peuvent s'associer à la myasthénie. Si les dysthyroïdies sont les plus représentées, de nombreuses autres pathologies ont été rapportées : polyarthrite rhumatoïde, anémie de Biermer, lupus érythémateux disséminé, etc...

III.1.3 Les facteurs déclenchants

- Les facteurs déclenchants de la myasthénie comprennent :
 - Infections
 - Chirurgie
 - Certains médicaments (p. ex. aminosides, quinine, sulfate de magnésium, procaïnamide, inhibiteurs calciques...)(33)
 -

III.1.4 Physiopathologie

La myasthénie est due à la réduction du nombre de récepteurs post-synaptique de l'acétylcholine (de la synapse neuromusculaire), sous l'action d'anticorps pathogènes(34), La cause déclenchant la production d'auto-Ac est inconnue (33)

La glande thymique est impliquée dans la myasthénie : elle est chez une majorité de patients myasthéniques de moins de 40 ans le siège d'une prolifération de lymphocytes B de type ganglionnaire, appelée hyperplasie thymique. Par ailleurs 15 à 20 % des patients myasthéniques (le plus souvent après 40 ans) développent à partir de l'épithélium thymique une tumeur appelée thymome.(35) Environ la moitié des thymomes sont malins.(33)

III.1.5 Les auto-anticorps pathogènes

Environ 10 à 20% des patients qui ont une myasthénie généralisée n'ont pas d'Ac contre les récepteurs de l'acétylcholine (AChR) dans le sérum ; jusqu'à 50% de ces patients ont des Ac contre le récepteur de la tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK), une enzyme de la surface membranaire qui facilite l'agrégation des molécules AChR au cours du développement

de la jonction neuromusculaire. Cependant, les Ac anti-MuSK sont absents chez la plupart des patients qui ont des Ac AChR ou une myasthénie oculaire isolée.

La signification clinique des Ac anti-MuSK est encore à l'étude, mais les patients qui en possèdent sont bien moins susceptibles de présenter une hyperplasie thymique ou un thymome, ils peuvent être moins sensibles aux anticholinestérasiques et peuvent avoir besoin d'une immunothérapie précoce plus agressive que les patients qui ont des Ac AChR.(33)

III.1.6 Diagnostic clinique (36)

Le diagnostic de la myasthénie doit être évoqué devant des signes et symptômes exclusivement musculaires dont les caractéristiques sont les suivantes :

Fatigabilité qui apparaît ou augmente à l'effort (surtout des muscles directement mis en action) et en fin de journée et se corrige au repos.

Combinaison fréquente et évocatrice de signes : ophthalmoplégie (ptosis et diplopie) (figure 15), faiblesse musculaire des membres, troubles de la déglutition

L'examen clinique peut mettre en évidence une fatigabilité anormale des membres lors des épreuves de Barré et de Mingazzini qui sont normalement tenues 2 min 30 et 1 min 15 respectivement.



Figure 15: Ptosis

Tableau 7: Examen clinique

Muscles atteints	Muscles oculaires et palpébraux	Muscles d'innervation bulbaire	Muscles respiratoires	Autres muscles
Symptômes	-Ptosis unilatéral au début, qui peut se bilatéraliser par la suite ; il reste habituellement asymétrique. -Ptosis et diplopie sont augmentés par la fatigue, la lumière, la fixation d'un objet.	-Troubles de la déglutition (avec fausses routes), de la phonation et de la mastication - Une parésie faciale	L'atteinte respiratoire se traduit par une dyspnée, une toux inefficace et même par une insuffisance respiratoire engageant le pronostic vital.	a) Muscles des membres : L'atteinte prédomine sur les muscles proximaux mais aussi la musculature distale plus rarement. b) Muscles axiaux : Atteinte des muscles abdominaux et cervicaux (chute de la tête en avant et douleurs cervicales).

III.1.7 Éléments paracliniques du diagnostic

Recherche des autoanticorps

- Anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RAC)
 - Présents chez 80 % des malades avec myasthénie généralisée et chez 50 % de ceux avec myasthénie oculaire ;
 - Dans les thymomes malins, le taux est très élevé.
- Anticorps anti-MuSK

(Dirigés contre une protéine associée au récepteur à l'acétylcholine ; Muscle Specific Kinase)
: 10 % environ des myasthénies généralisées.

- Anticorps anti-LRP4 et anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine à faible affinité
- 5 à 10 % des formes généralisées et oculaires.

Recherche de décrétement en ENMG

Par l'examen électrophysiologique qui permet la mise en évidence du bloc neuromusculaire. Le nerf moteur est stimulé à la fréquence de 3 Hz et l'amplitude de la réponse musculaire (potentiel moteur) est enregistrée.

Dans le syndrome myasthénique, la perturbation de la transmission neuromusculaire entraîne une diminution de l'amplitude du potentiel moteur (décrément) qui est supérieure à 10 % (figure 15).

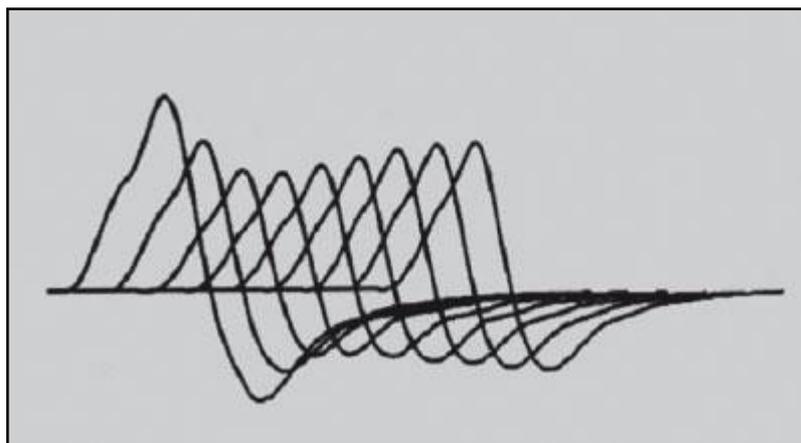


Figure 16: Décrément à l'ENMG

Test pharmacologique aux anticholinestérasiques

- À pratiquer en hospitalisation seulement (crainte d'une crise cholinergique) ;
- Ce test consiste à administrer la néostigmine (Prostigmine®) par voie intramusculaire (1 mg), associée à une injection de 0,5 mg d'atropine pour éviter les effets secondaires intestinaux et une bradycardie ;
- Ce test aura un grand intérêt diagnostique si l'amélioration ou la disparition des signes neurologiques est franche et rapide (≤ 30 min).

Imagerie

Le scanner ou l'IRM thoracique explore la loge thymique à la recherche d'une hyperplasie thymique ou d'un thymome (bénin ou malin)

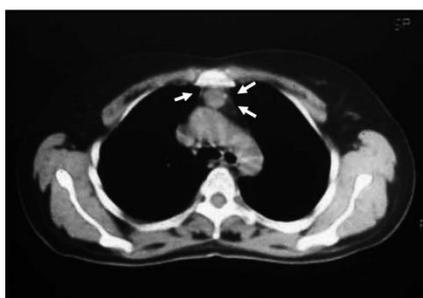


Figure 17: Scanner thoracique, Thymus hyperplasique résiduel

III.1.8 Score d'activité quotidienne (37)

Ce score est fait : sur les 8 derniers jours, score maximal est de : 24

- Elocution :

0 : Normale

1 : Nasonnée intermittente

2 : Permanente

3 : Dysarthrie majeure empêchant d'être compris

- Mastication

0 : Normale

1 : Fatigue avec aliments solides

2 : Fatigue avec aliments semi-liquides

3 : Sonde nasogastrique

- Déglutition :

0 : Normale

1 : Troubles épisodiques

2 : Troubles fréquents imposant de changer de régime

3 : Sonde nasogastrique

- Respiration :

0 : Normale

1 : Dyspnée d'effort

2 : Dyspnée de repos

3 : Ventilation

- Difficultés à se brosser les dents ou à se peigner :

0 : Aucune

1 : Effort mais sans requérir de repos

2 : Repos nécessaire

3 : Ne peut accomplir aucun de ces gestes

- Difficultés à se lever d'une chaise :

0 : Aucune

1 : Nécessite parfois l'aide des bras

2 : Nécessite toujours l'aide des bras

3 : Nécessite assistance

- Diplopie :

0 : Aucune

1 : Épisodique mais pas quotidienne

2 : Épisodique mais quotidienne

3 : Permanent

- Ptosis :

0 : Aucun

1 : Épisodique mais pas quotidienne

2 : Épisodique mais quotidienne

3 : Permanent

III.1.9 Classification de la myasthénie (38)

Stade I : Faiblesse d'un muscle oculaire, possible ptosis. Pas d'autre faiblesse musculaire.

Stade II : Faiblesse des muscles oculaires de n'importe quelle sévérité, faiblesse légère des autres muscles.

- Stade IIa : Faiblesse prédominante aux muscles des membres ou aux muscles du tronc
- Stade IIb : Faiblesse prédominante aux muscles respiratoires ou oropharyngés

Stade III : Faiblesse des muscles oculaires de n'importe quelle sévérité, faiblesse modérée des autres muscles

- Stade IIIa : Faiblesse prédominante aux muscles des membres ou aux muscles du tronc
- Stade IIIb : Faiblesse prédominante aux muscles respiratoires ou troubles de la déglutition

Stade IV : Faiblesse des muscles oculaires de n'importe quelle sévérité, faiblesse sévère des autres muscles

- Stade IVa : Faiblesse prédominante aux muscles des membres ou aux muscles du tronc
- Stade IVb : Faiblesse prédominante aux muscles respiratoires ou troubles de la déglutition. Peut aussi inclure, une nécessité de sonde naso-gastrique sans intubation

Stade V : nécessité d'une intubation et d'une sonde gastrique

.

III.1.10 Affections associées à la myasthénie

- Thymome : 10 à 15 %, surtout après 40 ans (<3% chez l'enfant) ;
- Affections auto-immunes ;
- Endocrinopathies : dysthyroïdie (5 à 10 %) : Basedow, Hashimoto et insuffisance surrénalienne ;
- Polyarthrite, maladies systémiques inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, lupus, sclérodermie, sarcoïdos ;

- Affections hématologiques : anémie hémolytique, cytopénie ;
- Affections neuromusculaires : myopathies inflammatoires +/- cardiomyopathie, syndrome d'hyperactivité continue (Isaac) ;
- Affections dermatologiques : vitiligo ;
- Autres : cirrhose biliaire primitive, mastite auto-immune.(37)

III.1.11 Traitement et prise en charge d'une myasthénie

Les principes du traitement de la myasthénie reposent sur une optimisation de la fonction de la jonction neuromusculaire par l'amélioration de la transmission neuromusculaire et la réduction du taux des anticorps pathogènes, pour que le patient puisse retourner aussi rapide que possible à sa vie quotidienne normale.

- **Traitement symptomatique**

Ils prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique par blocage réversible de l'acétylcholine estérase.

Les anticholinestérasiques sont prescrits en première intention, permettant d'améliorer transitoirement les symptômes musculaires.

Deux produits sont disponibles par voie orale :

- La pyridostigmine (Mestinon®), dont l'action est d'environ 4 heures ;
- L'ambénonium (Mytelase®), dont l'effet est plus long (4 à 6 heures).

La posologie quotidienne est augmentée progressivement jusqu'à obtenir la dose optimale, à adapter à chaque patient selon son activité et ses moments de plus grande fatigabilité (6 à 8 cp. par jour en 3 à 4 prises).

Il existe une forme retard de la pyridostigmine, pouvant être administrée au coucher, lorsque les symptômes sont présents dès le réveil (troubles de la déglutition notamment).

Effets indésirables en rapport avec les effets muscariniques : diarrhées, douleurs abdominales, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, fasciculations, crampes.

En cas de surdosage : hypersécrétion bronchique, accentuation de la faiblesse musculaire, fasciculations et crampes musculaires.

Efficacité moindre voire intolérance dans les formes avec anticorps anti-MuSK¹

- **Immunothérapie au long cours(40)**

L'immunothérapie doit être envisagée dès que les symptômes ne sont pas améliorés par les anticholinestérasiques. Du fait de leur effet de réduction des défenses immunitaires, il faut éliminer, avant leur mise en route, un problème infectieux préexistant (viral ou bactérien), avec une vigilance particulière pour la tuberculose.

Tableau 8: Immunothérapie au long cours

Immunothérapie au long cours	
Traitements de la première ligne	Traitements de la seconde ligne
<p>Corticothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de myasthénie généralisée, le traitement initial habituel est de 1 mg/kg/jour de prednisone ou prednisolone. • La survenue d'une aggravation des symptômes pendant les 15 premiers jours sous corticoïdes est fréquente. • Le délai d'action est de 2 à 4 semaines en moyenne. • Risques importants d'effets secondaires : prise de poids, hypertension, diabète, ostéoporose, glaucome, cataracte, insomnie, troubles de l'humeur, myopathie cortisonique, infections. • Dès que le patient s'améliore, l'exercice physique (au minimum marche à pied) est recommandé pour réduire les effets négatifs de la cortisone sur le muscle. <p>Immunosuppresseurs de la première ligne</p> <p><u>Azathioprine (Imurel®)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Il permet de diminuer de manière significative la dose de corticoïdes et est donc utilisé souvent en association avec les corticoïdes • La dose initiale est de 2 à 3 mg/kg/jour. Le délai d'action est de 3 à 6 mois en moyenne. • La survenue dans les premiers jours d'un syndrome fébrile avec asthénie, troubles digestifs, éruption cutanée indique une réaction allergique qui impose un arrêt définitif du traitement. • Formellement contre-indiqué en cas de grossesse. <p><u>Mycophenolate mofetyl (Cellcept®)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La posologie recommandée est de 2 g/jour en deux prises. • La tolérance est bonne (moins d'effets secondaires que l'azathioprine), mais le gain d'efficacité par rapport à l'azathioprine est souvent décevant. 	<p>Immunosuppresseurs de la seconde ligne</p> <p>Sont utilisés lorsque les traitements de la première ligne n'ont pas permis de contrôler la myasthénie ou ont été mal tolérés.</p> <p><u>Rituximab (Mabthera®)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Un anticorps monoclonal antiCD20, est actuellement proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine. • Les complications sont rares, mais les traitements immunosuppresseurs concomitants augmentent le risque d'infection opportuniste. <p><u>Ciclosporine (Neoral®) et Tacrolimus (Prograf®)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ces molécules ont permis d'améliorer des myasthénies réfractaires aux autres traitements mais elles nécessitent une surveillance étroite et une adaptation des posologies du fait de leurs effets secondaires sérieux (néphrotoxicité, HTA, risque de tumeurs, tremblements, diarrhée, une anorexie, hypersensibilité...) <p><u>Cyclophosphamide (Endoxan®)</u></p> <p>En bolus mensuels est réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, association à un lupus grave).</p>

- **Immunothérapie à court terme(40)**

Deux types de traitement sont utilisés dans l'immunothérapie à court terme :

Échanges plasmatiques (EP) et immunoglobulines intra-veineuses (IgIV).

Les indications sont des poussées sévères et aiguës incluant les crises myasthéniques. Le choix entre les IgIV et les EP dépend de leurs contre-indications et de l'offre de l'hôpital, notamment pour les EP.

Le schéma classique pour les IgIV est une cure de 2g/kg, de 0.4g/kg sur 5 jours, mais le nombre de perfusion peut être réduit à 2 (1g/kg par perfusion)

Les IgIV sont contre-indiquées en cas d'atteinte rénale sévère, de risque thromboembolique élevé et non contrôlé, de déficit en IgA.

La survenue de céphalées sous IgIV n'est pas exceptionnelle, de quelques heures à quelques jours, améliorées par les antalgiques et le repos. De rares observations de méningite aseptique ont été rapportées.

Pour les EP, c'est un processus pendant lequel une partie du sang du patient est prélevée, puis ses cellules sanguines lui sont réinjectées sans la portion plasmatique liquide du sang. Ce processus peut agir en éliminant les anticorps nocifs présents dans le plasma. Le nombre et le délai entre les échanges dépendra de la sévérité et de la réponse : de 2 à 4, en moyenne sur une à 3 semaines).

Les EP sont contre-indiqués en cas d'infection.

Il existe une efficacité similaire des EP et des IgIV, mais certains patients répondent préférentiellement à l'une ou l'autre de ces thérapies.

- **Thymectomie(40)**

En cas de thymome, un traitement chirurgical est impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie sauf chez les patients très âgés.

La radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de thymome macro invasif, tandis que la chimiothérapie est réservée à des indications ciblées, en particulier pour des thymomes très extensifs et en cas de métastases.

Il existe cependant des arguments pour penser qu'elle est utile chez les patients âgés de moins de 45 ans, présentant une myasthénie généralisée de découverte récente et des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine.

La thymectomie n'est pas indiquée s'il existe des anticorps antiMuSK.

Dans tous les cas, la thymectomie n'est jamais urgente. Elle doit être réalisée chez un patient stabilisé sur le plan neurologique.

- **Autres mesures**

Les séances de physiothérapie et de kinésithérapie (exercices doux, piscine, massages, relaxation) sont souvent bénéfiques.

Le soutien d'un psychologue est parfois nécessaire car le stress et l'angoisse risquent d'accentuer considérablement les symptômes.(37)

- **Cas particuliers**

- **Grossesse :**

Les immunoglobulines intraveineuses, échanges plasmatiques, les traitements anticholinestérasiques, les corticoïdes, ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse.

Le traitement par azathioprine ou par la ciclosporine peut être poursuivi s'il est nécessaire.

Par contre le mycophenolate mofetyl, le cyclophosphamide, le methotrexate sont contre-indiqués pendant la grossesse.(41)

- **Menstruations :**

L'indication des traitements anovulatoires en cas d'aggravation des symptômes myasthéniques lors des périodes menstruelles.(41)

- **Vaccination :**

Des vaccins vivants atténués (polio, rubéole, fièvre jaune) sont strictement contre-indiqués chez les patients qui sont traités par corticoïdes ou agents immunosuppresseurs ou chez les patients ayant des antécédents de thymome.

Les vaccins inactivés (grippe, pneumocoque, polio injectable, tétanos, hépatite B etc...) sont autorisés en cas de myasthénie bien contrôlée.(40)

III.1.12 Contre-indications médicamenteuses

- **Contre-indications absolues :**

- Aminosides, colimycine, polymyxine, telithromycine, cyclines injectables, macrolides, fluoroquinolones
- Quinines, quinidine, hydroxychloroquine, procaïnamide
- Béta-bloquants (même en collyre)
- Diphenyl-hydantoïne, triméthadione
- Dantrolène
- D-penicillamine
- Magnésium(42)

- **Contre-indications relatives :**

- Curarisants : l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible, nécessité d'un monitoring précis
- Benzodiazépines
- Neuroleptiques (phenothiazine)
- Carbamazépine
- Lithium(37)

- **Cas particuliers :**

- L'allopurinol potentialise l'effet de l'azathioprine donc il faut réduire la dose à 2/3 et surveiller étroitement la NFS.
- L'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation aigüe. Elle est donc déconseillée en cas de poussée.
- Vaccinations : son effet sur la myasthénie est mal documenté. La vaccination contre la poliomyélite, le tétanos et la grippe n'aggravent pas la myasthénie quand elle est bien contrôlée. Les vaccins vivants (par exemple polio buccal) sont formellement contre-indiqués chez les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs.
- L'interféron α et β peuvent aggraver voire induire une myasthénie.
- L'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut de même aggraver la myasthénie.(40)

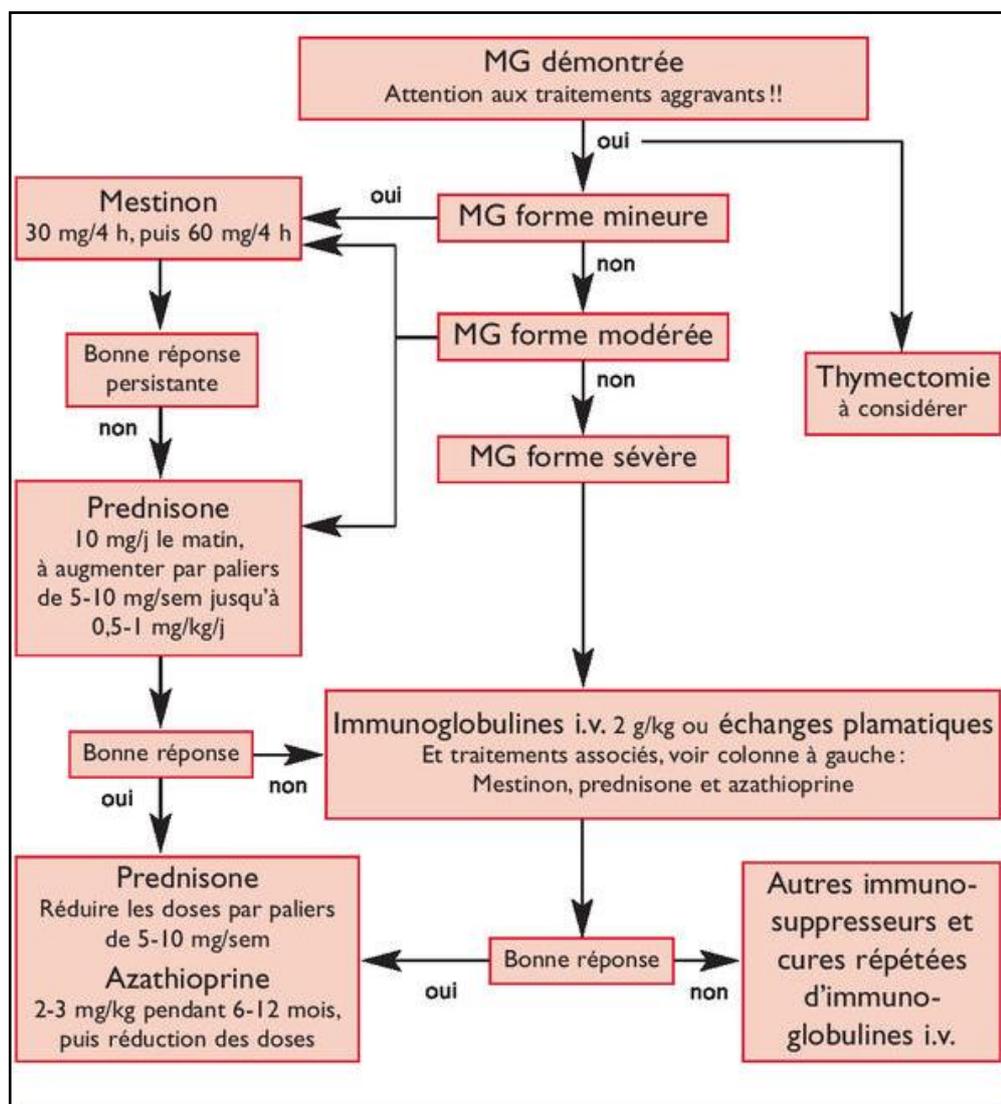


Figure 18: Traitement de la myasthénie

III.2 Syndrome de Guillain-Barré ou polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (SGB)

III.2.1 Définition

Le syndrome de Guillain-Barré est une atteinte des nerfs périphériques Caractérisé par une faiblesse voire une paralysie progressive, débutant généralement au niveau des jambes, remontant parfois jusqu'aux muscles respiratoires, ensuite les nerfs de la tête et du cou. Ce syndrome est également appelé polyradiculonévrite aiguë inflammatoire, ou encore polyradiculonévrite aiguë post-infectieuse, car elle survient souvent après l'infection. (43)

III.2.2 Epidémiologie

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est devenu la cause la plus fréquente de paralysie aiguë et généralisée dans les pays industrialisés, avec une incidence allant de 0,4 à 4/100 000. (44)

Le syndrome de Guillain-Barré affecte les hommes et les femmes, mais il est plus fréquent chez les hommes. Les enfants de moins de 5 ans sont très rarement atteints, sa fréquence augmente légèrement avec l'âge, mais elle peut survenir à tout moment de la vie.(43)

III.2.3 Etiologie

Bien que sa cause ne soit pas entièrement comprise, on pense qu'elle est auto-immune.

Chez environ deux tiers des patients, le syndrome de Guillain-Barré débute 5 jours à 3 semaines après des infections courantes, une intervention chirurgicale ou une vaccination. L'infection est le déclencheur chez plus de 50% des patients ; les agents pathogènes les plus courants sont :

- Campylobacter jejuni
- Entérovirus
- Virus herpétiques (y compris le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr)
- Mycoplasme

Il y avait plusieurs cas qui sont apparus dans le programme de vaccination contre la grippe porcine en 1976, mais en raison de la découverte de préjugés, il a été découvert plus tard que cette association était erronée. Chez certains patients, le syndrome de Guillain-Barré s'est développé après une infection par le virus Zika ou par le COVID-19.

Si la faiblesse progresse pendant plus de 2 mois, une polynévrite démyélinisante inflammatoire chronique est diagnostiquée.²

III.2.4 Caractéristiques physiopathologiques de base du syndrome de Guillain-Barré (SGB)

La démyélinisation aiguë se propage plus ou moins le long du système nerveux périphérique.

La myéline est une substance lipidique qui forme une gaine autour des fibres du système Cérébro-spinal. Il est fabriqué en enroulant des cellules de Schwann le long d'un fil (Axone). La gaine est souvent appelée Nœud de Ranvier. Le rôle de la gaine de myéline est d'augmenter la vitesse de conduction en dépolarisant l'axone.

La destruction segmentaire de la myéline lors du SGB commence généralement au niveau du nœud de Ranvier prédomine les racines et les extrémités des nerfs périphériques.

Les macrophages produits par l'inflammation pénètrent dans la gaine de myéline, qui paraît intact pour séparer les flocons puis phagocyter les débris.

Une fois les restes de myéline sont éliminés, la remyélinisation peut être réalisée par prolifération des cellules de Schwann.

D'un point de vue électrophysiologique, ces lésions histologiques provoquent une diminution de vitesse de conduction nerveuse évaluée lors de l'électromyographie (EMG), dont l'analyse participe au diagnostic pathologique.(46)

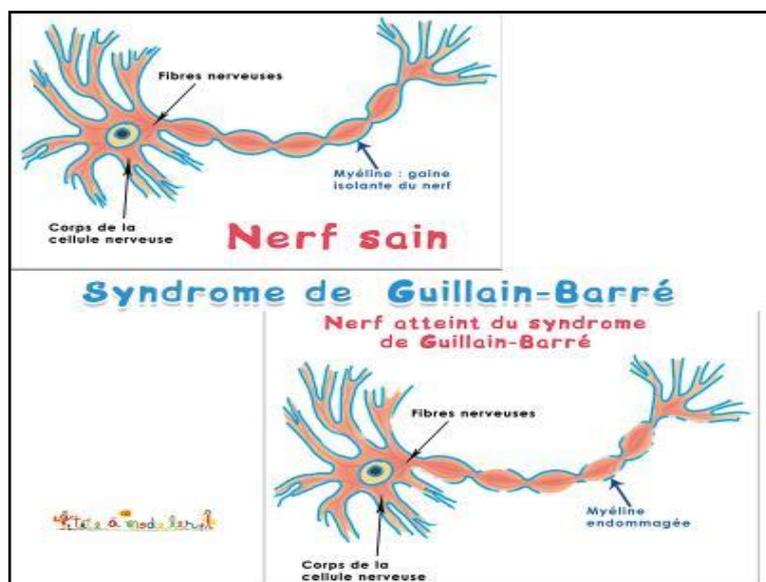


Figure 19: Nerf atteint par SGB

² « Syndrome de Guillain-Barré - Troubles neurologiques ».

III.2.5 Description clinique

La manifestation clinique classique du SGB est une paralysie progressive d'évolution aiguë et ascendante, avec des déficits globalement symétriques, principalement proximale, des troubles sensoriels modérés, lésions crâniennes et élimination des réflexes ostéo-tendineux.

III.2.6 Diagnostic médical

Le diagnostic de syndrome de Guillain-Barré est suspecté au vu des symptômes, incitant à consulter rapidement un médecin. Deux examens supplémentaires sont utiles :

-Ponction lombaire : Elle consiste à prélever du liquide (liquide céphalo-rachidien) qui circule autour de la moelle épinière pour rechercher des protéines anormalement élevées qui indiquent le syndrome de Guillain-Barré.

-Electromyographie (EMG) : Ce test permet d'évaluer la fonction des nerfs et des muscles avec des électrodes. Dans le syndrome de Guillain-Barré, l'EMG montre que les muscles fonctionnent bien, mais que les nerfs qui les commandent sont endommagés. En effet, la démyélinisation induit des signaux électriques spécifiques, ce qui confirme le diagnostic.(43)

III.2.7 Evolution

Le SGB évolue en trois phases, dites d'extension, de plateau et de récupération

Phase d'extension de la paralysie :

Cette étape se situe entre le premier signe du déficit et le pic d'évolution de pathologie. Elle dure 12 jours en moyenne. Elle est définie par l'extension ascendante de paralysie affecte généralement les quatre membres et liée à l'abolition des réflexes ostéo-tendineux. Les dommages se propagent aux muscles respiratoires et devient totale, le pronostic vital est engagé dans ce cas.

Aux signes moteurs s'associent des signes neurovégétatifs appelés troubles dysautonomiques, ainsi que des signes sensitifs, fréquemment des troubles subjectifs tels que des paresthésies et des troubles de la sensibilité profonde.

Une lésion initiale de la paire crânienne, en particulier du nerf facial, est possible. L'évolution du syndrome à ce stade est très variable : elle peut être lente, ou rapide dans les formes fulminantes où le sujet peut être tétraplégique et ventiler mécaniquement dans les 48 heures.(47)

Phase de plateau :

La durée de cette phase est variable, selon la gravité de l'atteinte. Les deux tiers des patients atteints ne peuvent pas marcher et une insuffisance respiratoire est survenue dans 20 %. Le dysfonctionnement autonome est fréquent dans les formes sévères. (46)

Phase de récupération :

La récupération motrice peut prendre beaucoup de temps, car 20 % des patients ne peuvent pas récupérer de la marche après 6 mois. Près de 10 % des patients ont encore des symptômes résiduels à 3 ans de l'épisode. Après le début du traitement, des fluctuations cliniques peuvent être observées et il existe une possibilité de détérioration secondaire.

Une rechute est observée dans 2 à 5 % des cas. Les manifestations cliniques sont à peu près les mêmes, mais les déclencheurs sont différents.(46)

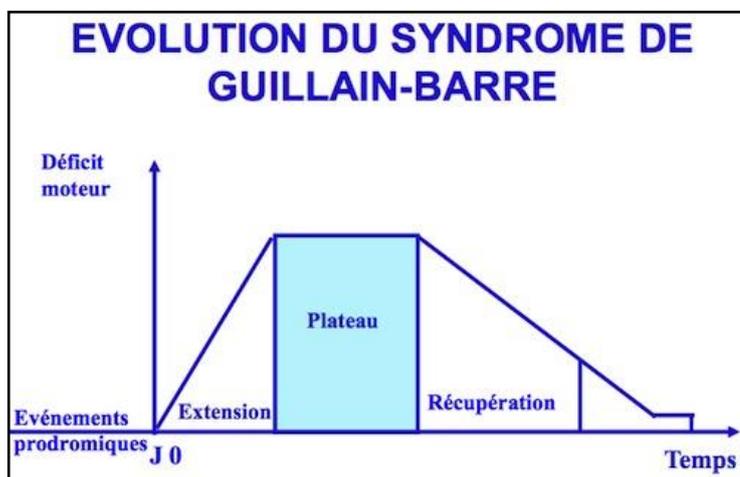


Figure 20: Evolution du SGB

III.2.8 Traitement médicamenteux et modalités organisationnelles de prise en charge

Mettre en œuvre immédiatement un traitement médical après le diagnostic. Il comprend un traitement spécifique et un traitement symptomatique qui dépend du patient. Deux traitements spécifiques principaux, d'efficacité équivalente permet de réduire le risque et la durée de ventilation à court terme :

-L'échange plasmatique ou plasmaphérèse pour éliminer les anticorps qui provoquent la démyélinisation du sang et les remplacer par du plasma artificiel.

-L'autre traitement couramment utilisé est l'injection des immunoglobulines intraveineuses à forte dose pour moduler ou modifier la réponse immunitaire.(43)

- Ig recommandé au stade 3 (capable de marcher avec assistance) ou plus, ou si la gravité est moindre, mais évolue
- Ig administrée dans les 2 semaines du début des symptômes
- Adulte : Dose totale de 2 g/kg répartie en 2 à 5 jours
- Enfant : Dose totale de 2 g/kg répartie en 2 jours
- Traitement du SGB par Ig habituellement une fois / en situation aigüe
- Deuxième traitement envisagé en l'absence de réponse. Répéter le traitement à raison de 2g/kg d'IgIV, répartie en 2 à 5 jours.(48)

Enfin, tous les symptômes associés au syndrome de Guillain-Barré doivent être traités pour soulager les symptômes du patient.

Difficulté à respirer :

Aux premiers stades de la maladie, environ un quart des patients souffrent de lésions des nerfs qui contrôlent la respiration. Ce genre de dégâts qui peuvent arriver rapidement, il est très dangereux s'il est laissé sans surveillance

Dysphagie :

S'il y a un trouble de la déglutition et que le patient ne peut plus manger et il n'y a pas de risque d'aspiration, la sonde gastrique est mise en place.

Pression artérielle :

Dans le syndrome de Guillain-Barré, des modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque peuvent être observées.

Traitement de la douleur :

Parfois, lorsque la douleur est intense, en particulier au stade initial, des analgésiques (antalgiques) sont nécessaires (43)

Afin de restaurer la force musculaire, effectuez des exercices de physiothérapie et de kinésithérapie est indispensable et peut être mise en œuvre dès l'apparition de la maladie.

Utilisez des exercices passifs (par exemple un massage) dans les stades les plus sévères de la maladie et exercices actifs après que le patient récupère dans une certaine mesure sa puissance. Par conséquent, les exercices de rééducation peuvent augmenter la force des bras et des jambes, réapprendre à effectuer les activités de la vie quotidienne et prévenir les complications de la paralysie. (43)

III.3 Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)

III.3.1 Introduction

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisantes chronique (PIDC) est une neuropathie auto-immune qui se caractérise par une atteinte des nerfs périphériques bilatérale, symétrique, touche de façon préférentielle l'extrémité des membres avec des sensations altérées et s'étendant même à des faiblesses musculaires. Cette atteinte peut être d'origine dégénérative ou inflammatoire(49).

En l'absence de marqueur spécifique, son diagnostic repose sur différents marqueurs et arguments cliniques, biologiques, électrophysiologiques et évolutifs, permettront l'introduction d'un traitement immunomodulateur efficace dans la majorité des cas.(50)

III.3.2 Épidémiologie

La prévalence des PRNC est estimée entre 2 et 9 par 100 000 habitants, son incidence est de 0,15 à 1,6 par 10 000 habitants par an.

On considère actuellement que la PRNC représente environ 5 % de toutes les neuropathies. Le sex-ratio est à 1,5 (une légère prédominance masculine).

L'âge de début est variable, en moyenne entre 45 et 50 ans.(42)

III.3.3 Etiologie

Les causes les plus fréquentes sont :

- L'alcool : par le déficit induit en vitamines B1, B6.
- Le béribéri : par l'avitaminose B1.

Dans d'autres cas, elle peut être due à :

- Une prise de produit toxique : Certains médicaments comme le plomb, l'arsenic, le thallium, le mercure.
- Une infection : La diphtérie, la brucellose, le sida, la lèpre, la tuberculose, les oreillons, le botulisme.
- Une cause métabolique : Le diabète, l'insuffisance rénale chronique.(49)
-

III.3.4 Mécanisme d'évolution de la PIDC

On ne comprend pas très bien le processus sous-jacent de l'évolution de la PIDC, mais la théorie selon laquelle il s'agit d'un mécanisme immunitaire où la gaine de myéline entourant les nerfs moteurs et sensoriels est détruite par des cellules inflammatoires, provoquant la faiblesse musculaire et les altérations sensorielles.(51)

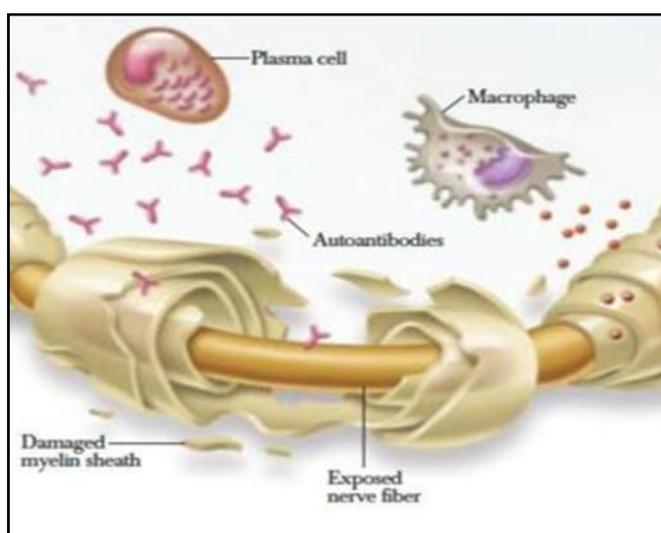


Figure 21: Démyélinisation d'un nerf atteint de la PIDC

La fibre nerveuse, ou axone, peut elle-même être endommagée sous l'effet du temps et de la gravité de la maladie, et la guérison se fait mal, même sous traitement, surtout chez les sujets plus âgés. Au cours de ce processus, les nerfs périphériques essaient sans cesse de réparer le fourreau de myéline. Avec le temps, au cours d'épisodes répétés de lésions de la myéline et d'essais de réparation, les couches de myéline et les fibroblastes forment un renflement appelé bulbe d'oignon. La formation du bulbe d'oignon limite la capacité du nerf à transmettre rapidement une impulsion électrique.(51)

III.3.5 Description clinique

Les manifestations cliniques sont assez variables :

Faiblesse symétrique progressive des muscles proximaux et distaux des membres inférieurs (les muscles de la loge antéro-externe de la jambe et les releveurs des orteils), et/ou supérieurs avec récupération partielle ou complète entre les crises.

Sensibilité altérée (des paresthésies distales, fourmillements, crampes ou brûlures, douleurs à la pression des muscles) et diminution/abolition des Réflexes Ostéo-Tendineux (ROT).(49)

L'atteinte des nerfs crâniens, principalement du nerf facial et des nerfs oculomoteurs, est notée dans 15 à 30 % des séries. Cette localisation peut être révélatrice de la PIDC.(52)

L'atteinte des muscles respiratoires et celle du système nerveux autonome et aussi décrites.

Chez l'enfant, la PIDC s'installe plus vite, avec une gêne plus importante pendant les crises, et rechute plus souvent.(53)

III.3.6 Physiopathologie

L'appartenance des PIDC aux groupes des neuropathies auto-immunes repose sur de nombreux arguments.

Les études morphologiques faites sur autopsies ont mis en évidence des lésions inflammatoires et démyélinisantes sur la partie proximale des nerfs et sur les racines. Des lymphocytes T ont ainsi été mis en évidence dans l'endonèvre des biopsies nerveuses, de même qu'un infiltrat macrophagique phagocytant les débris myéliniques.

Certaines études ont montré que les poussées de PIDC étaient accompagnées à des élévations des taux sériques de cytokines comme l'interleukine 2 (IL-2) ou du facteur de nécrose tumorale α (TNF α).

De nombreux auto-anticorps ont été recherchés, certains ayant une activité dirigée contre des antigènes myéliniques sont parfois associés aux PIDC. Il s'agit des anticorps anti gangliosides, anticorps dirigés contre des glycolipides membranaires (GM1, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b)(50).

III.3.7 Diagnostic positif

Le diagnostic de PIDC repose sur des critères cliniques, électrophysiologiques, biologiques, voire histologiques pour les formes atypiques. L'installation des symptômes se fait généralement sur 8 semaines au moins, à la différence des polyradiculonévrites aiguës, pour lesquelles le paroxysme des signes est atteint en moins de 4 semaines. Entre 4 et 8 semaines, il s'agirait de formes subaiguës dont la présentation serait plus proche de celle des formes chroniques.(54)

III.3.8 Mode évolutif, pronostic

Il existe deux modes évolutifs des PIDC, une forme à rechutes et une forme progressive, plus fréquente. Il n'existe pas de critères prédictifs clairs quant à l'évolution et au pronostic lors des premières manifestations cliniques.

L'âge jeune pourrait être corrélé avec une forme plutôt subaiguë, motrice, à rechutes et de meilleur pronostic. A contrario, les patients plus âgés présenteraient une forme d'évolution plus insidieuse et moins sensible aux traitements habituels.

À la phase d'état, la symptomatologie peut être modérée, principalement dans les formes sensibles pures ou au contraire aboutir à des états grabataires.

Le taux de mortalité est évalué à 3 %. Des évolutions spontanément régressives sont rares. Environ 70 % des PIDC sont améliorées ou mises en rémission transitoire par les traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. Ainsi, après traitement, la majorité des patients retrouvent une autonomie satisfaisante. Cependant, l'asthénie et les douleurs neurogènes persistantes sont assez fréquemment décrites par les patients même après récupération complète des déficits neurologiques. Une rémission complète n'est obtenue que chez 10 à 15 % des patients.(55)

III.3.9 Explorations

Aspects électrophysiologiques :

L'examen électrophysiologique confirme dans la plupart des cas le diagnostic clinique. Il s'attache à mettre en évidence le processus démyélinisant primaire ainsi que sa sévérité évaluée par la perte axonale secondaire. Les critères de démyélinisation sont évalués par l'étude de la conduction motrice.

La démyélinisation n'est pas spécifique des PIDC puisqu'elle existe dans d'autres neuropathies dysimmunitaires chroniques comme la neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction.(56)

Biopsie nerveuse :

La biopsie nerveuse a pour but de confirmer la présence de lésions de démyélinisation que l'exploration électrophysiologique n'aurait pas mise en évidence. Cet examen comprend les colorations standards, parfois prises à défaut, la microscopie électronique et l'étude des fibres dissociées qui sont des techniques très performantes mais dont peu de centres disposent.

Anciennement indispensable au diagnostic, la biopsie nerveuse est actuellement réservée à de rares situations où la clinique et l'électrophysiologie sont en discordance.(57)

III.3.10 Traitement

- **Traitement de première intention**

Trois traitements ont démontré leur efficacité, les corticoïdes, les immunoglobulines polyvalentes et les échanges plasmatiques.

Concernant les traitements immunosuppresseurs dont certains peuvent être prescrits en seconde intention, aucune étude prospective n'a prouvé leur efficacité.(52)

Corticoïdes

Le traitement d'attaque se fait à la posologie de 1 mg/kg de prednisone ou prednisolone par jour maintenue en fonction de l'évolution clinique. Une étude récente a suggéré l'efficacité par bolus de méthylprednisolone per os. Le principal inconvénient de ce traitement est son impact au long cours notamment sur le métabolisme osseux.(58)

Immunoglobulines humaines polyvalentes (IgIV)

Les IgIV ont démontré leur efficacité dans toutes les études contrôlées. L'efficacité des IgIV se manifeste dès la première semaine dans 60 % des cas et nécessite des cures d'entretien dans 40 % des cas. La dose varie de 1 à 2 g/kg sur deux à cinq jours. L'intervalle entre trois et 12 semaines est à adapter en fonction du rythme des rechutes.

Etude de l'effet thérapeutique efficace des immunoglobulines humaines (IgIV) ou d'un fragment FC recombinant (FcRec) chez un nouveau modèle animal de polyradiculonévrite Inflammatoire démyélinisante Chronique (PIDC) (59)

Objectifs : Étudier l'effet des immunoglobulines humaines (IgIV) et d'un fragment Fc recombinant (FcRec) sur un modèle animal de PIDC obtenu chez des rats Lewis.

Patients et méthodes : Des rats Lewis immunisés ont été traités avec les IgIV ou le FcRec par injection intra péritonéale journalière et pendant 5 jours dès le début de l'apparition des signes cliniques. Une évaluation clinique quotidienne a été faite pendant 60 jours.

Résultats : Le traitement thérapeutique par IVIg ou FcRec a non seulement diminué la sévérité de la PIDC mais également supprimé la chronicité de la maladie. Une meilleure efficacité du traitement avec le FcRec par rapport à l'IgIV a été démontrée au niveau histologique avec les fibres myélinisées bien préservées et l'accumulation de macrophages dans les nerfs sciatiques fortement réduite.

Les traitements ont également réduit de manière significative le taux sérique d'IL-17.

Discussion : L'étude actuelle fournit pour la première fois des preuves directes que l'IgIV est efficace dans le traitement d'un nouveau modèle animal mimant la PIDC humaine et suggère qu'un nouveau composé, le FcRec, serait plus efficace que l'IgIV.

Nos résultats ont démontré que ces traitements peuvent supprimer la chronicité de la maladie, inhiber l'inflammation dans le SNP et diminuer dans le sang le taux d'IL-17.

Conclusion : Ces données suggèrent un rôle thérapeutique potentiel des FcRec sur la PIDC humaine et confirment l'intérêt de le tester dans cette pathologie.

Échanges plasmatiques (EP) :

Deux études contrôlées ont démontré l'efficacité des échanges plasmatiques (EP). Le protocole consiste en six EP sur deux semaines, suivi d'une EP hebdomadaire sur trois semaines afin d'éviter l'effet rebond. Ce protocole s'adapte en fonction de la réponse clinique initiale, favorable dans 80 % des cas et des rechutes lors du sevrage. Les limites de ce traitement sont, d'une part, son coût élevé et, d'autre part, la nécessité d'avoir recours à des centres spécialisés. La seule étude comparant l'efficacité des EP et des IgIV en traitement d'induction n'a pas montré de différence significative.(60)

- **Traitements de seconde intention**

Seul l'azathioprine et le méthotrexate ont fait l'objet d'études contrôlées sans bénéfice démontré. Ils sont toutefois préconisés sur la base de mécanismes physiopathologiques suspectés ou connus et sur des études ouvertes encourageantes mais parfois contradictoires. Ils sont réservés aux formes de PIDC résistantes ou dépendantes aux traitements usuels. Outre l'azathioprine ou le méthotrexate, citons le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide en bolus mensuel ou per os, la cyclosporine A, l'étanercept, le rituximab ou les interférons.(52)

III.4 Neuropathie motrice multifocale (NMM)

III.4.1 Définition

Neuropathie motrice multifocale (NMM) est une maladie rare (prévalence : 1-2 patients /100 000), qui se caractérise par une asymétrie des membres, une faiblesse progressive et sans aucun déficit sensoriel, qui a été décrit pour la première fois par Pestronk en 1988. Il est important de poser un diagnostic car elle peut mimer la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou l'amyotrophie spinale progressive (ASP) Cependant, contrairement à ces dernières maladies, elle est traitable et son pronostic est meilleur.

Le diagnostic de NMM cliniquement suspecté est confirmé par électrophysiologie. Cela fournit des preuves de la présence d'un bloc nerveux en neurologie motrice, et la vitesse de conduction sensorielle est normale.(61)

III.4.2 Physiopathologie

La physiopathologie de cette maladie est encore inconnue et la signification des anticorps anti-GM1 est très imprécise.

Induction expérimentale d'anticorps anti-GM1 sur la neuropathie non inflammatoire et la dysmyélinisation, la présence de taux élevés d'anti-GM1 qui réduira dans certains cas après traitement immunosuppresseur, tous ses arguments soutiennent l'origine auto-immune et les effets pathogènes possibles des anticorps anti-GM1.

Le mécanisme d'action des anticorps n'est pas clair. Plusieurs hypothèses ont été proposées :

-Bloc de conduction fonctionnel par blocage des canaux sodiques au niveau nodal par les anticorps anti-GM1 ou autres anticorps non identifiés.

-La démyélinisation initiale provoquée par la fixation d'anticorps anti-GM1 est liée au défaut de remyélinisation, qui permet au bloc de conduction de persister. (62)

III.4.3 Présentation clinique

Les hommes sont plus sensibles que les femmes. Dans 80% des cas, les premiers symptômes apparaissent entre 20 ans et 50 ans. Le patient présente une faiblesse asymétrique, d'abord unifocale puis multifocale. Les groupes musculaires parétiques correspondant à la zone d'innervation de nerf périphérique (moteurs). Incompatibilité des déficits sensitifs avec ce diagnostic, mais des symptômes sensitifs subjectifs, tels que des fourmillements dans les extrémités parétiques, surviennent dans jusqu'à 20 % des cas. Bien que les membres affectés éprouvent parfois des spasmes, les patients ne signalent presque jamais de douleur. Les membres supérieurs sont plus sensibles que les membres inférieurs. Au début, une trophicité (masse musculaire) normale d'un muscle nettement parétique est une caractéristique clinique exceptionnelle. Cependant, une atrophie des muscles parétiques peut se développer au cours de la première année. Parfois, il y a une stabilisation pendant plusieurs années, mais il n'y a pratiquement aucun soulagement spontané de la parésie et de l'atrophie. L'espérance de vie ne sera pas raccourcie. (61)

III.4.4 Aspect clinique

La NMM est définie par des normes électrophysiologiques, et la présence d'un bloc de conduction (BC) n'est localisée que dans les nerfs moteurs, suivi de la présence d'anticorps IgM sériques contre le ganglioside GM1. Néanmoins, il est toujours possible de poser un diagnostic basé sur des signes cliniques.

L'atteinte est purement motrice, caractérisée par un défaut qui commence de façon asymétrique, dans la plupart des cas à un membre supérieure, la distribution est limitée à 1 ou 2 nerfs moteurs, nerf médian, nerf ulnaire ou souvent nerf radial. Au début de la maladie, ce défaut est encore sélectif et les nerfs voisins sont normaux. Dans les territoires des nerfs moteurs touchés deux tiers des patients ont des crampes, des spasmes musculaires (une caractéristique de la maladie) et des fasciculations, ainsi que des douleurs et des paresthésies dans de rares cas, mais ils ne sont généralement pas accompagnés d'un déficit sensoriel objectif. Ces symptômes sont généralement aggravés par le froid. (63)

L'évolution lentement progressive, il n'y a eu aucune fluctuation des symptômes et aucune amélioration spontanée durant des années. Le pronostic fonctionnel est bon et les patients conservent généralement une autonomie satisfaisante. Cependant, il existe des atteintes plus sévères et plus larges qui peuvent engendrer des handicaps importants, notamment à cause des atteintes des membres supérieurs. Un cas de progression subaiguë vers une tétraplégie a été rapporté, et deux décès survenus environ 20 ans après le début des déficits moteurs, mais ces formes semblent exceptionnelles.(62)

III.4.5 Critères diagnostiques

En 2003, un groupe de consensus a élaboré les critères diagnostiques de la NMM. Son diagnostic se base sur des critères électrophysiologiques et cliniques.

Tableau 9: Critères diagnostiques de la NMM (d'après Olney et al)

Faiblesse sans déficits sensitifs objectivables dans le territoire de deux ou plusieurs nerfs. Au début des parésies, l'anamnèse ou l'examen clinique d'une faiblesse symétrique bilatérale exclut une NMM
Electrophysiologie
Bloc de conduction nerveuse dans deux ou plusieurs nerfs moteurs hors de goulets physiologiques
Vitesse de conduction nerveuse sensitive normale avec preuve d'un bloc de conduction nerveuse motrice sur le même segment
Neurographies sensitives normales pour tous les nerfs examinés (nombre minimal de nerfs examinés)

III.4.6 Diagnostic complémentaire

- Electrophysiologie

La mise en évidence de blocs de conduction nerveuse sur le diagramme des nerfs moteurs sont selon les normes consensuelles, un pilier important du diagnostic. Le BCN est défini comme réduction d'amplitude ou de surface du potentiel musculaire global à la stimulation du nerf proximal, par rapport au stimulus distale, d'un pourcentage défini avec précision Pour chaque nerf.

Lors de l'examen électrophysiologique, Le nerf doit être testé sur toute sa longueur.

Au diagnostic neurographique Les blocs très distaux s'échappent et ne se manifestent que par un potentiel musculaire global de faible amplitude à la stimulation nerveuse. Les neurographies des nerfs sensitifs doivent être normales.

- Examens de laboratoire et du LCR

Les étiologies inflammatoires, infectieuses et métaboliques de neuropathies doivent être exclues ; Les anticorps anti-GM1 peuvent être un indice de diagnostic, mais pas obligatoire, et ils ne sont positifs que dans 30–70% des cas. L'examen du liquide céphalorachidien est normal.

- Imagerie diagnostique

L'IRM peut aider à fournir des preuves de BCN dans les segments nerveux proximaux ou inaccessibles électrophysiologiques. L'IRM peut mettre en évidence une atteinte multifocale des muscles innervés par différents nerfs périphériques. L'échographie peut montrer un épaississement des segments nerveux chez les patients atteints de NMM.

III.4.7 Traitement

Un grand nombre de traitements immunomodulateurs ont été essayés dans la NMM, principalement les corticoïdes seuls ou liés aux échanges plasmatiques (EP). Dans environ 60 cas rapportés, le pourcentage de patients améliorés est très faible, environ 10%, et au contraire, de nombreux auteurs rapportent que parfois la neuropathie est sévèrement aggravée. Plus précisément, EP peut conduire à une rémission temporaire et parfois à des récurrences sévères, avec un BC dans les nerfs moteurs qui n'ont pas été endommagés jusqu'à présent. Cette inefficacité est nécessaire pour comprendre le rôle des corticoïdes et de l'EP dans le traitement de la NMM. D'un autre côté, selon la description initiale, les IgIV auraient entraîné une amélioration significative de l'exercice dans 70 à 80 % des cas.(63)

La perfusion d'IgIV produit un gain moteur, qui commence dans les 10 jours suivant le premier jour de perfusion et dure plusieurs semaines, nécessitant presque toujours des perfusions répétées et ayant par la suite le même effet sur la fonction moteur. L'amélioration motrice est généralement observée avec une efficacité maximale dans la zone nerveuse récemment affectée et à moindre efficacité dans la zone du nerf moteur précédemment affectée, surtout s'il y a une atrophie.(63)

L'évolution des anticorps anti-GM1 n'est pas habituellement parallèle aux déficits moteurs, les IgIV peuvent ne pas avoir d'effet bénéfique sur le taux sérique d'anti-GM1.(62)

Concernant les autres traitements immunomodulateurs, Malgré un grand nombre de publications sur les NMM, une revue récente n'a pas reconnu leur intérêt pour les NMM. Il n'y a aucune raison d'en proposer un aujourd'hui, combinés avec les IgIV, pour essayer de diminuer la fréquence des perfusions, pour obtenir un soulagement durable, ou un traitement des formes qui ne répond pas aux IgIV.(63)

III.5 Covid-19 et maladies neurologiques auto-immune

III.5.1 Covid-19 et myasthénie auto-immune

Au printemps 2020, douze centres de la filière Filnemus ont commencé à constituer une cohorte de patients atteints de myasthénie auto-immune ayant contracté la Covid-19 au CHU de Bordeaux

Selon l'analyse rétrospective de ses données compilées entre mars et juin 2020 :

34 des 3 558 patients (0,96%) atteints de myasthénie auto-immune enregistrés ont développé une Covid-19 ;

44,1% ont été pris en charge à domicile, 29,4% en service de médecine (gravité intermédiaire) et 26,5% en réanimation (forme sévère) ;

14,7% des patients sont décédés (n=5), d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë lié à la Covid-19, et non pas d'une décompensation de leur myasthénie ;

34,5% des survivants ont connu une exacerbation de la maladie (dont une crise myasthénique).(64)

Il est maintenant reconnu que le risque de complications de la COVID-19 est élevé chez la plupart des patients présentant une pathologie neuromusculaire.

Comme la COVID-19 peut causer des difficultés respiratoires, les patients atteints de maladies neuromusculaires constituent probablement un groupe à risque plus élevé, car ils peuvent déjà avoir des muscles respiratoires ou cardiaques affaiblis.

En général, les personnes infectées par la COVID-19 sont plus susceptibles de développer des complications si elles sont plus âgées, ont un système immunitaire affaibli ou ont des problèmes médicaux chroniques sous-jacents (par exemple, une maladie cardiaque).(65)

Les immunosuppresseurs, seuls ou associés à une corticothérapie, constituent un facteur de risque de développer une forme sévère de Covid-19 et les patients qui avaient une forme sévère de myasthénie avant l'infection par le SARS-CoV-2 présentent un risque élevé de Covid-19 grave.(64)

III.5.2 Covid-19 et syndrome de Guillain-Barré

Les syndromes de Guillain-Barré représentent 7 à 12 % des manifestations neurologiques associées au Covid-19.

L'hypothèse de la relation causale entre infection par Sars-CoV-2 et syndrome de Guillain-Barré a émergé dès les premiers cas rapportés, renforcée ensuite par des études montrant une augmentation d'incidence du syndrome de Guillain-Barré dans les régions du nord de l'Italie au cours de la première vague, multipliée par un facteur de 3 à 5 en comparaison des années précédentes.

Par ailleurs, la moitié des patients avec SGB dans une étude britannique avait un Covid-19 défini ou probable. Il est donc relativement certain que l'infection par Sars-CoV-2 soit à l'origine de syndromes de Guillain-Barré, mais de manière probablement moins fréquente comparée à d'autres épidémies telles que celle du Zika, par exemple.(66)

- **Diagnostic et traitement**

Les symptômes neurologiques du syndrome de Guillain-Barré apparaissent dans un délai de 15 à 23 jours après les premiers signes de Covid-19, et réalisent un tableau classique d'atteinte sensitivo-motrice démyélinisante dans 80 % des cas. Les anticorps anti-gangliosides sont le plus souvent négatifs. Comparés aux patients ayant un syndrome de Guillain-Barré non associé au Covid-19, les patients avec Covid-19 ont une atteinte motrice plus sévère, une dysautonomie plus fréquente et sont davantage pris en charge en réanimation. Le traitement repose classiquement sur les immunoglobulines intraveineuses.(67)

Les manifestations neurologiques au cours de l'infection par Sars-CoV-2 sont variées et résultent de plusieurs mécanismes physiopathologiques, mal connus à ce jour.(66)

III.5.3 Vaccin COVID-19 et immunoglobulines intraveineuses

Le vaccin contre la COVID-19 est sûr chez les patients recevant des IgIV sur une base régulière et il ne serait pas dangereux d'administrer les deux produits la même journée. Par contre, dans le but d'éviter de confondre les effets secondaires possibles de ces derniers, il est fortement recommandé d'administrer les deux produits sur des journées différentes.(68)

Voici donc les délais recommandés selon la fréquence d'administration des IgIV :³

Tableau 10: les délais recommandés pour le vaccin selon la fréquence d'administration des IgIV

Fréquence d'administration des IgIV	Délai à respecter pour l'administration du vaccin
IgIV par semaine	Un jour différent pour les deux procédures
IgIV toutes les 2 semaines	Procéder à la vaccination la semaine libre
IgIV toutes les 3 semaines	Procéder à la vaccination entre les jours 5 et 16 post IgIV
IgIV toutes les 4 semaines	Procéder à la vaccination la semaine 2 ou 3 post IgIV

Chapitre IV : Rôle du pharmacien hospitalier

³(68)

IV.1 La pharmacie hospitalière

La pharmacie hospitalière est une branche de la pharmacie se pratiquant à l'hôpital ou dans une collectivité (clinique privée, ... etc)

C'est un Service médico-technique, de soutien aux activités thérapeutiques, de diagnostic et de prévention qui doit assurer : l'approvisionnement, le stockage, la dispensation et la gestion du produit pharmaceutique.(69)

Le métier de pharmacien hospitalier propose une diversité de missions en relation avec les produits de santé (médicaments, préparations, dispositifs médicaux implantables, dispositifs médicaux stériles...) ainsi qu'une proximité réelle avec les patients (activités de pharmacie clinique).(70)

En milieu hospitalier, le pharmacien n'est pas là juste pour servir les médicaments aux différents services, mais il doit gérer ses stocks et surtout veiller à ce qu'il n'y ait jamais de ruptures sur un ou plusieurs produits. En plus des médicaments, il doit veiller à la disponibilité des réactifs pour les analyses et de tout le consommable (seringues, cathéters, compresses, fil chirurgical...).(71)

IV.2 Rôle du pharmacien hospitalier

Le pharmacien hospitalier est un professionnel de la santé connu comme le spécialiste du médicament. Responsable de la gestion de la pharmacie hospitalière, le pharmacien hospitalier pratique au sein d'une pharmacie à usage intérieur, intégré à l'hôpital, sous l'autorité directe du médecin chef de l'hôpital.

Il présente en réalité un double rôle : d'une part, il doit assurer la dispensation des médicaments et jouer pleinement son rôle de conseiller auprès du corps médical. D'autre part, il doit jouer un rôle de gestionnaire attentif à la bonne utilisation des crédits qui lui sont alloués, tant en achat qu'en dispensation.(72)

Les missions du pharmacien hospitalier :

Le pharmacien de l'hôpital a pour missions : de préparer les médicaments et d'exécuter les ordonnances prescrites aux patients ; de contribuer aux opérations liées à l'approvisionnement, d'informer les membres du personnel et les bénéficiaires des règles d'utilisation des médicaments, de participer activement à la lutte contre les infections intra-hospitalières. (72)

Les attributions du pharmacien hospitalier :

Son principal rôle réside dans la mise en œuvre du cycle d'approvisionnement des médicaments, dispositifs médicaux et autres consommables depuis l'élaboration des commandes jusqu'à leur distribution et utilisation. A ce titre, il assure des fonctions suivantes :

L'encadrement du personnel :

Le pharmacien hospitalier assiste, oriente et supervise le personnel placé sous sa responsabilité et assure sa formation.(72)

La gestion des achats :

- Le pharmacien reçoit, vérifie et donne suite aux commandes d'achat selon les procédures en vigueur ;
- Vérifie et approuve tous les états et documents émanant de la pharmacie et destinés aux autres services de l'hôpital et aux tiers ;
- Fournit aux services de l'hôpital un centre de renseignements et de documentation concernant les médicaments et dispositifs médicaux, les structures des prix et en assure une constante mise à jour ;
- Participe et collabore aux différents comités et commissions à l'intérieur et à l'extérieur de l'hôpital en matière d'approvisionnement.(72)

La gestion des stocks :

En collaboration avec les chefs des services des affaires administratives et économiques, des services hospitaliers, le pharmacien assure les tâches suivantes :

- Veille à l'identification complète des articles entreposés ;
- Veille à la disponibilité des produits en déclenchant, le cas échéant la procédure d'approvisionnement tendant à éviter des situations de rupture de stock ;
- Participe à la mise à jour des seuils minimums des produits à stocker ;
- Veille à la mise à jour, du fichier des stocks en accordant une attention particulière au bon archivage des pièces de mouvements des produits (PV de réception, fiches de stock, casier, consommation, main courante, bon de distribution, etc.) ;
- Veille au maintien à jour du registre des stupéfiants et produits toxiques ;
- Assure la gestion économique des stocks en évitant le gaspillage et en évitant des stocks morts ainsi que la péremption des produits ;
- Participe au développement des mécanismes de pharmacovigilance et veille à l'assurance qualité des produits en stock ;
- Supervise la tenue du fichier des stocks, et vérifie les inventaires des produits en stock ;
- Supervise le stockage et la manutention des produits ;
- Supervise le bon maintien des locaux, équipements et installations.(72)

La distribution :

- Assure la distribution des produits demandés et dûment autorisés selon la régularité des documents de base (bons de distribution, ordonnance, ... etc) ;
- Contribue à l'établissement du calendrier des distributions des produits aux services et leurs exécutions après approbation du directeur de l'hôpital ;
- Procède au suivi de la consommation par service et avise le directeur de tout excès ou mauvaise utilisation ;
- Développe en collaboration avec le service des affaires économiques et le responsable des statistiques un système d'information pour suivre la traçabilité des médicaments et dispositifs médicaux depuis la réception des produits jusqu'à leur distribution dans les services et leur dispensation aux patients ;
- Vérifie et suit régulièrement la gestion des armoires de pharmacie des services hospitaliers.(72)

La lutte contre les infections intra-hospitalières :

La difficulté du traitement curatif des infections nosocomiales et son taux d'échec élevé soulignent l'intérêt des mesures prophylactiques ainsi que celui de la mise en place, dans tout

système hospitalier, de structures de recueil, de surveillance et de prévention de l'infection intra-hospitalière. Les infections nosocomiales nécessitent en général l'emploi de médicaments récents et coûteux, le pharmacien hospitalier pourrait participer à cette surveillance en suivant en continu l'évolution de la consommation de certains anti-infectieux. Le pharmacien de l'hôpital peut ainsi, constituer un relais complémentaire intéressant dans la surveillance des infections nosocomiales.(72)

IV.3 Rôle du pharmacien hospitalier au sein du service de neurologie

Différentes fonctions concernant les médicaments et les dispositifs médicaux lui sont confiées :

Circulaire N°007/SP/MIN/MSPRH/05 du 22 novembre 2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé de l'achat à la dispensation et le rôle du pharmacien hospitalier tout au long de cette chaîne.

- Acquisition, rangement des produits, conservation des médicaments commandés sur le bon de commande ou sur ordonnance interne pour le service de neurologie, et les dispenser aux patients hospitalisés ou non.(73)

- Dispensation des médicaments demandés :

- Au moment demandé,
- En quantité demandée,
- Au bon demandeur,
- Avec une qualité conservée.

- Gestion des stocks et suivi de la consommation des médicaments et des dispositifs médicaux requis au sein du service.

- Formation des étudiants en 5^{ème} année hospitalo-universitaire, des internes, et des préparateurs...

- Mise en place et suivi de la pharmacovigilance.

- Réception des délégués médicaux. (73)

Stockage des médicaments au service de neurologie :

Il s'agit du lieu du stockage des médicaments qui s'y trouvent déposés dans des rayons ou étagères bien fixées. Ces locaux doivent être protégés et sécurisés et que l'accès n'est autorisé qu'au pharmacien et surveillant médical chef.

Dans le service de neurologie, les immunoglobulines intraveineuses sont conservées au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.(73)

Tableau 11 : Tableau présentant les modalités de conservation de différentes spécialités des IgIV⁽⁷⁴⁾

Caractéristique	Gammagard	Gamunex	Gammagard Liquid	Privigen	Vivaglobin
Modalités de conservation	Jusqu'à 25°C Ne pas congeler	2-8°C (36 mois) Jusqu'à 25°C (6 mois) Ne pas congeler	2-8(36 mois) Jusqu'à 25°C (pendant une durée unique pouvant aller jusqu'à 12 mois, au cours des 24 premiers mois à compter de la date de fabrication) Ne pas congeler	Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) Ne pas congeler Conserver le produit dans sa boîte pour le protéger de la lumière	2-8 °C Peut être conservé à température ambiante (ne doit pas dépasser 25°C) durant une période maximale de 5 mois. Pendant le reste de sa durée de conservation totale de 36 mois

PARTIE PRATIQUE

Chapitre I : Objectif

I.1 Objectif principal

Evaluation de l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses chez des patients présentant des maladies neurologiques auto-immunes.

I.2 Objectifs secondaires

Déterminer le profil épidémiologique, clinique et étiologique des patients traités par les immunoglobulines au service de neurologie du CHU de Tlemcen.

Rôle du pharmacien hospitalier dans le traitement des malades par les immunoglobulines intraveineuses.

Chapitre II : Patients et méthodes

II.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective.

II.2 Durée de l'étude

L'étude s'étend du 20/12/2020 au 10/06/2021

II.3 Lieu de l'étude

Service de neurologie du CHU de Tlemcen.

II.4 Population ciblée

L'étude a porté sur des patients souffrant de maladies neurologiques auto-immunes et traités par les immunoglobulines intraveineuses.

II.4.1 Critères d'inclusion

- Patients âgés de 15 ans et plus, des 2 sexes ;
- Patients atteints d'une maladie neurologique auto-immune suivis au service de neurologie, du CHU de Tlemcen et traités par les immunoglobulines intraveineuses.

II.4.2 Critères d'exclusion

- Patients non traités par les immunoglobulines intraveineuses ;
- Patients qui n'ont pas accepté de faire un entretien et de répondre à notre questionnaire ;

- Population infantile.

II.5 Recueil des données

Les données ont été recueillies grâce à un questionnaire comprenant :

- Nom et prénom
- Age
- Sexe
- IMC
- Profession
- Diagnostic
- ATCD
- Facteurs de risque
- Traitement
- Posologie
- Schéma d'administration
- Effets indésirables
- Evolution
- Covid-19
- Rééducation

Le questionnaire a été rempli en :

- Interrogeant les malades eux même et leurs membres de familles accompagnants ;
- Vérifiant les données en question avec leurs médecins traitants ;
- S'assurant de la compatibilité de ces informations avec les données présentes dans les fiches de suivi et les dossiers médicaux de ces patients.

II.6 Analyse statistique

Pour la description de la population ont été calculés :

- Variables qualitatives : effectifs et proportions ;
- Variables quantitatives : sommes et moyennes.

La gestion des données est totalement informatisée. Le logiciel IBM SPSS 21.0 (statistical package for the social sciences) a été utilisé pour la saisie et l'analyse de données collectées par le biais du questionnaire de manière régulière en respectant l'ordre chronologique de recrutement des données.

La répartition d'utilisation des IgIV selon les différents caractères sociaux, démographiques, cliniques et paracliniques a été déterminée par le logiciel ci-avant.

Le profil épidémiologique de traitement par les IgIV est exprimé sous forme des graphes comportant les différentes variables de l'étude.

Les graphes sont tracés par le logiciel MICROSOFT OFFICE EXCEL 2013.

Chapitre III : Résultats

III.1 Caractéristiques générales de la population d'étude

Durant la période de l'étude, 29 patients ont été suivis au CHU Tlemcen, pour des maladies neurologiques auto-immunes.

Protocole :

- 1) Une cure lors de poussées (phase aigüe) : 0,4g/kg/j pendant 5 jours.
- 2) Traitement d'entretien : 2 à 3 jours/ mois pendant 06 mois, pour les formes chroniques.

Ci-dessous la répartition et les caractéristiques de notre population étudiée :

III.1.1 Répartition des patients selon l'âge

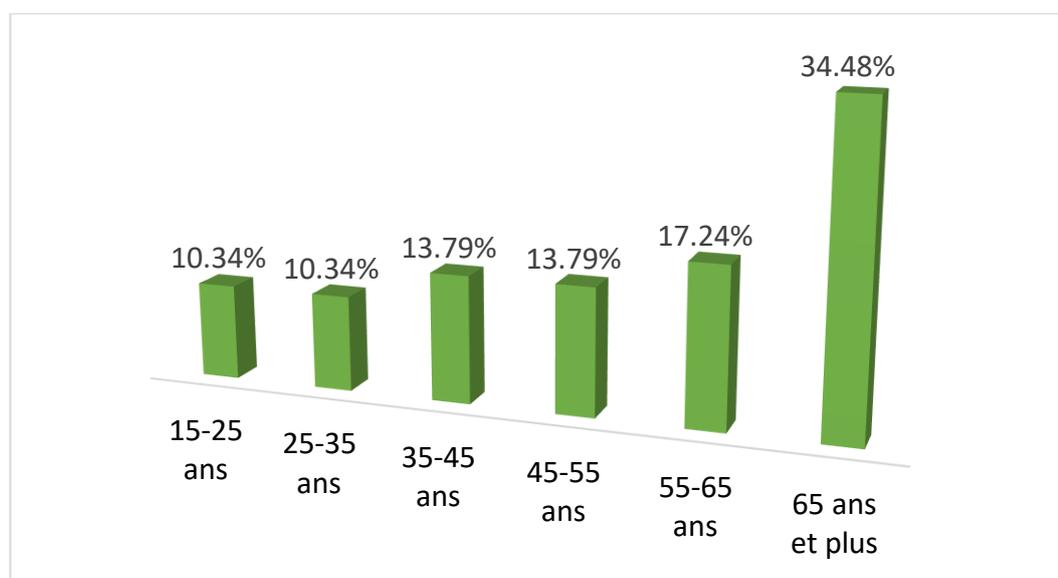


Figure 22: Répartition des patients selon la tranche d'âge (n=29)

Tableau 12: Répartition d'âge de la population étudiée (n=29)

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age	29	17	87	54,28	19,272

L'âge moyen était de 54,28 ans avec des extrêmes allant de 17 à 87 ans.

Parmi les 29 patients traités par les IgIV, on remarque une prédominance des patients ayant l'âge de 65 ans et plus, tandis que la population entre 15 et 35 ans ne présente que 20,68% de la population.

III.1.2 Répartition des patients selon le sexe

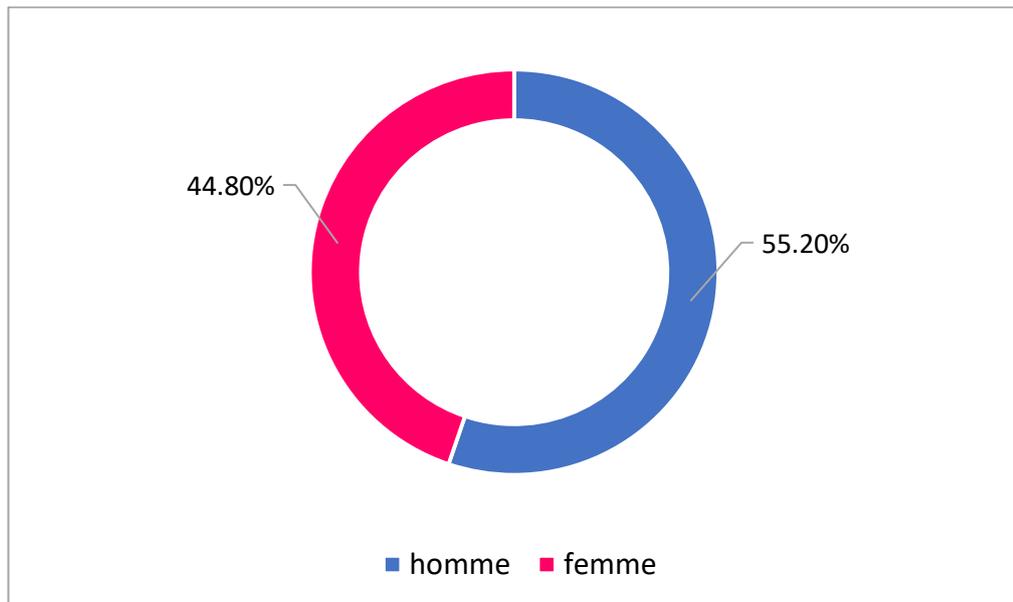


Figure 23: Répartition des patients selon leur sexe (n=29)

Une prédominance masculine est observée dans notre population avec un pourcentage de 55,20% (n=16) et le Sex-ratio H/F est de 1,23 (16 hommes et 13 femmes).

III.1.3 Répartition des patients selon leur IMC

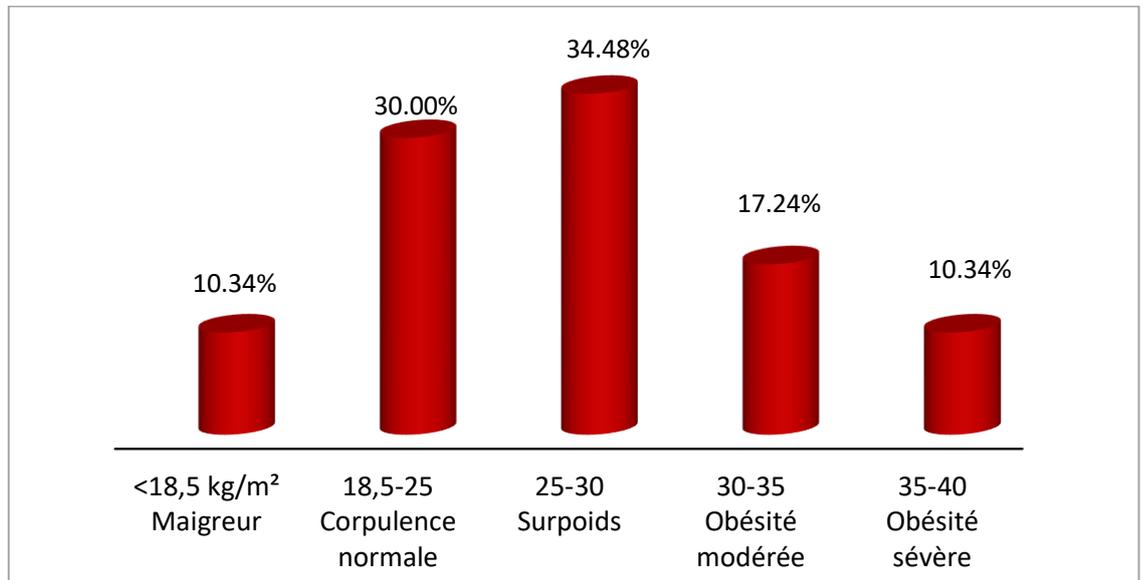


Figure 24: Répartition des patients selon leurs IMC (n=29)

L'analyse descriptive de notre population, a démontré que la majorité des patients étaient en surpoids 34,48% avec prédominance masculine (8 hommes), 3 présentaient une insuffisance pondérale et 8 patients étaient obèses.

III.1.4 Répartition des patients selon l'atteinte par la Covid-19

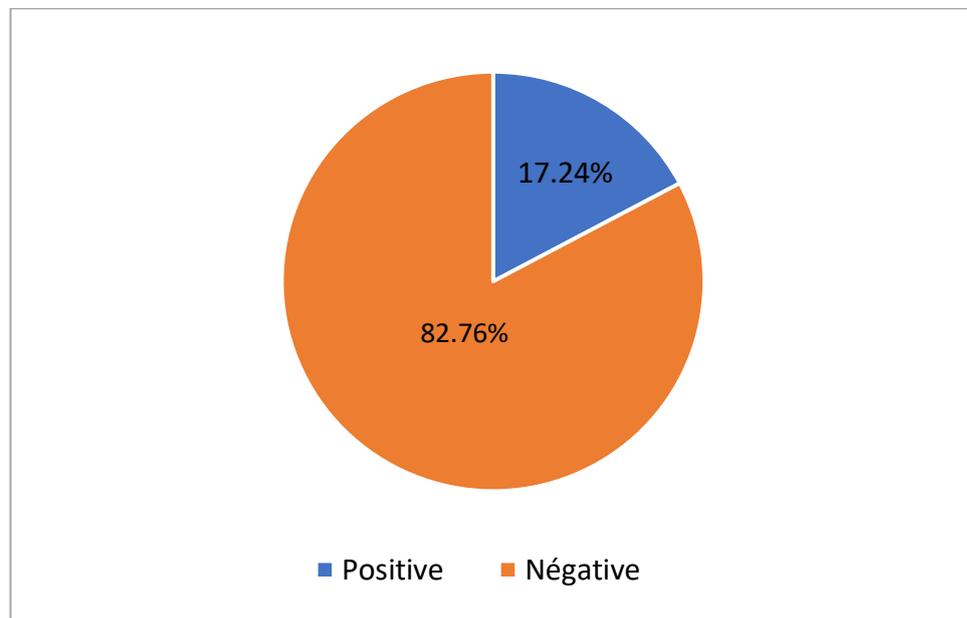


Figure 25: Répartition des patients selon l'atteinte par la Covid-19

L'atteinte par la covid-19 (dans la période de notre étude) était d'un pourcentage de 17,24%, 5 patients étaient atteints avec une prédominance féminine.

III.1.5 Répartition des patients selon le diagnostic étiologique

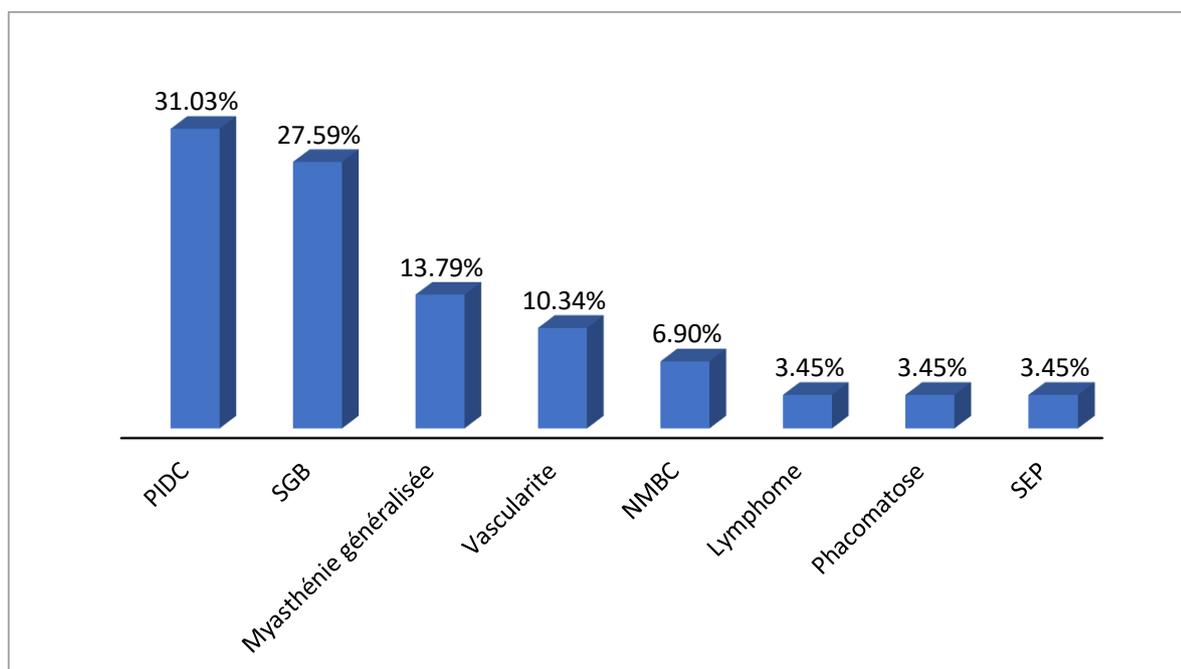


Figure 26: Répartition des cas selon le diagnostic étiologique (n=29)

- 31,03% de la population présentait une PIDC. (Majoritaire)
- 27,59% des patients avaient un syndrome de Guillain barré :
 - 17,25% de cause inconnue ;
 - 3,45% (n=1) avec Zona ;
 - 3,45% (n=1) post VPI (vaccin contre la poliomyélite inactivé) ;
 - Un cas post Covid-19 représente 3,45% de la population.
- La myasthénie généralisée représente 13,79% (n=4) :
 - 10,34% étaient à un stade IIb dont un cas avait un lymphome associé ;
 - 3,45% était au stade IIa.
- La vascularite représente 10,34% des patients, due à trois maladies : maladie de Crohn, neuropulpus et syndrome de Gougerot Sjögren.
- La neuropathie motrice avec bloc de conduction (NMBC) était présente chez deux patients avec un pourcentage de 6,9%.
- La SEP, phacomatose et un lymphome isolé présentaient chacune 3,45%.

III.1.6 Répartition des patients selon les comorbidités et facteurs de risque

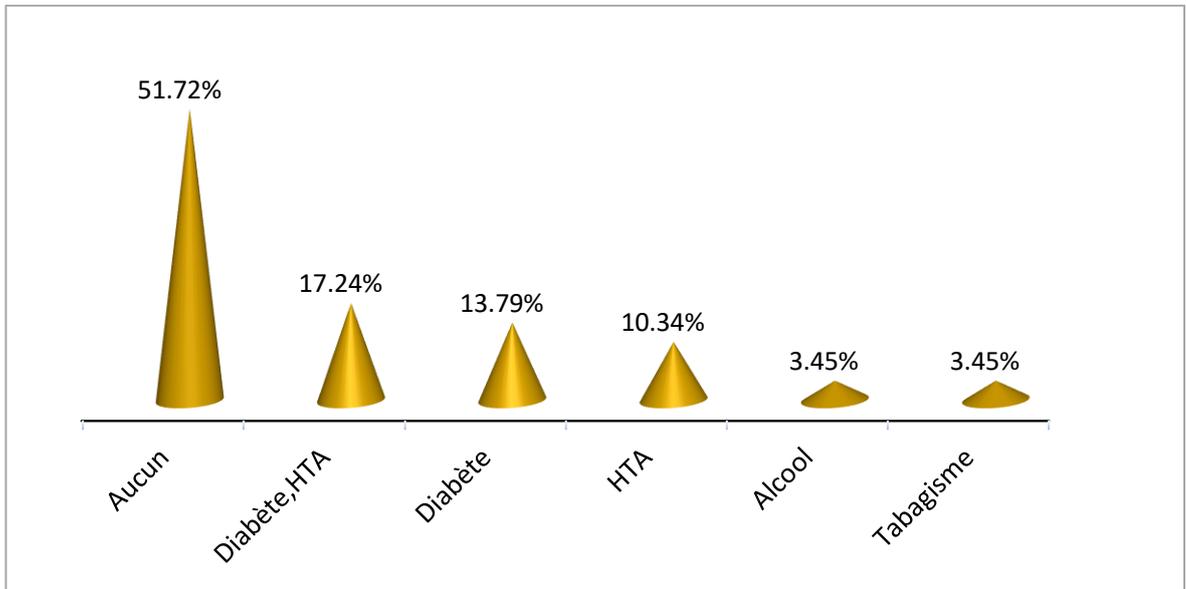


Figure 27: Répartition des patients selon les comorbidités et facteurs de risque (n=29)

- 51,72% de la population ne présentaient aucun facteur de risque, tandis que 41,37% souffraient de diabète et/ou HTA, les facteurs de risque (alcool et tabagisme) : présentaient un pourcentage faible de 3,45% pour chacun.

III.1.7 Répartition des patients selon le handicap moteur

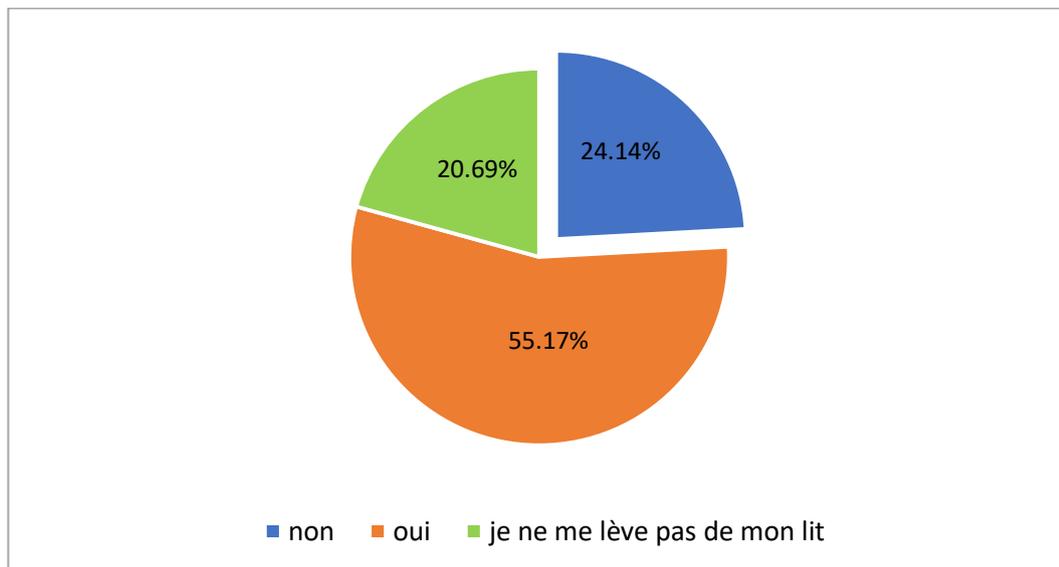


Figure 28: Répartition des patients selon la difficulté de déplacement (n=29)

On constate que 75,86% de la population étudiée trouvaient une difficulté à se déplacer.

III.1.8 Répartition des patients selon le score de force musculaire

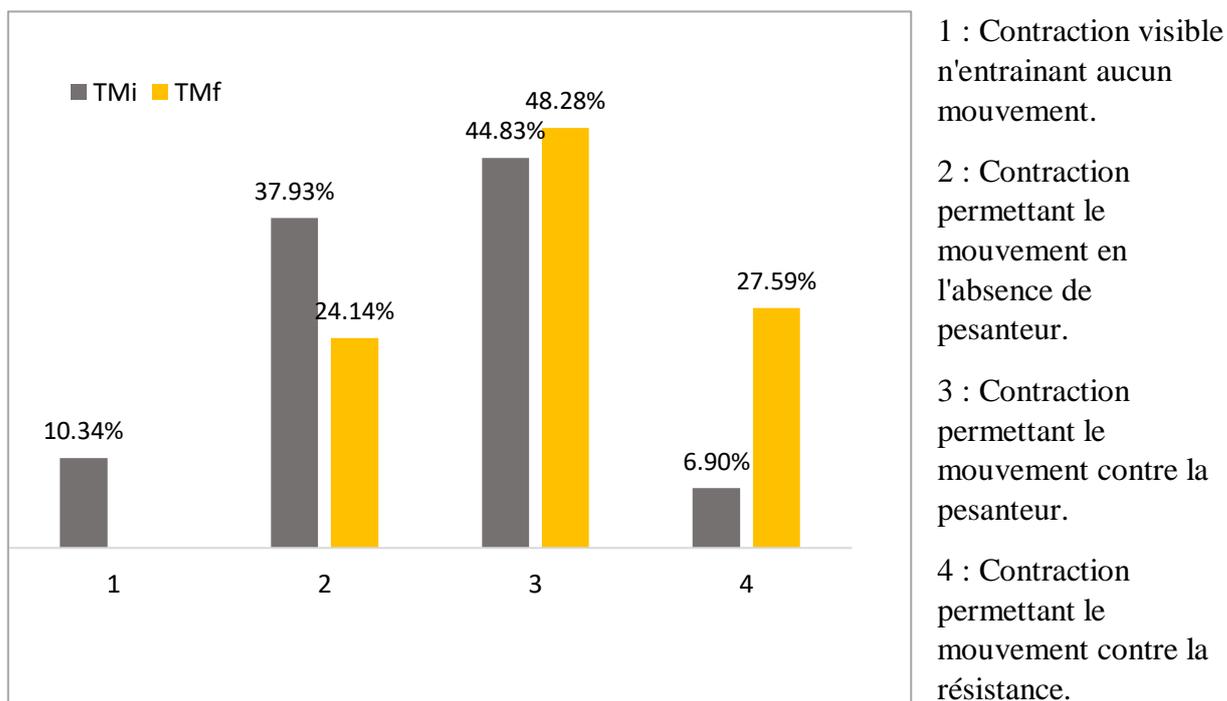


Figure 29: Répartition des patients selon le score de la force musculaire

TMi : le testing musculaire initial (avant traitement avec les immunoglobulines)

TMf : le testing musculaire final (après un traitement avec les immunoglobulines)

1 : le TMf montre que tous les patients (10,34% de la population étudiée) qui présentaient une contraction visible n'entraînant aucun mouvement avant le traitement ont fini par réaliser un mouvement.

2 : 37,93% des patients qui ne pouvaient effectuer des mouvements qu'en absence de pesanteur lors du TMi ont diminué à 24,14% lors de TMf.

3 : le TMf montre que 48,28% des patients ont fini par faire des mouvements contre la pesanteur.

4 : une hausse considérable de pourcentage des patients qui ont pu développer des mouvements contre la résistance (27,59% de la totalité des patients)

III.2 Prise en charge thérapeutique

III.2.1 Durée du traitement par les immunoglobulines

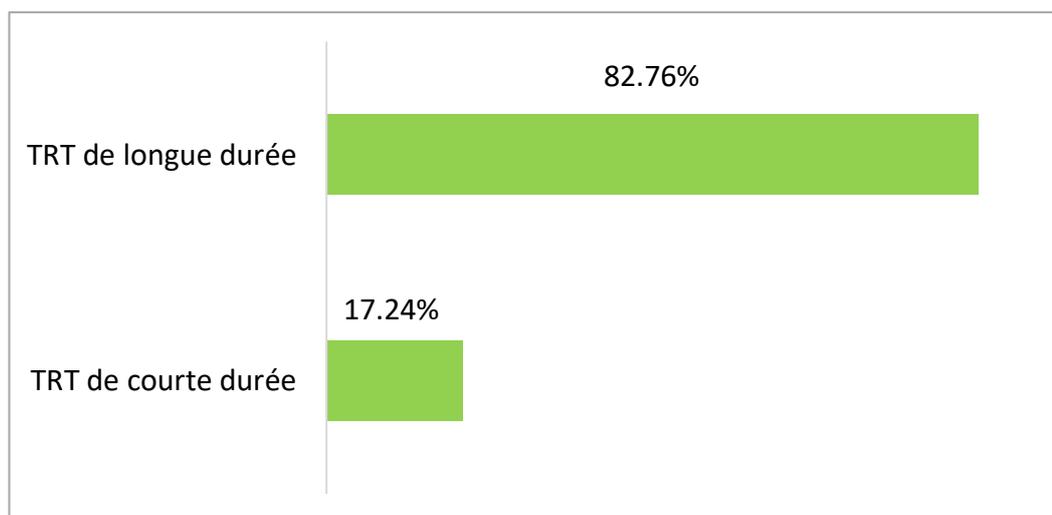


Figure 30: Répartition des patients selon la durée du traitement (n=29)

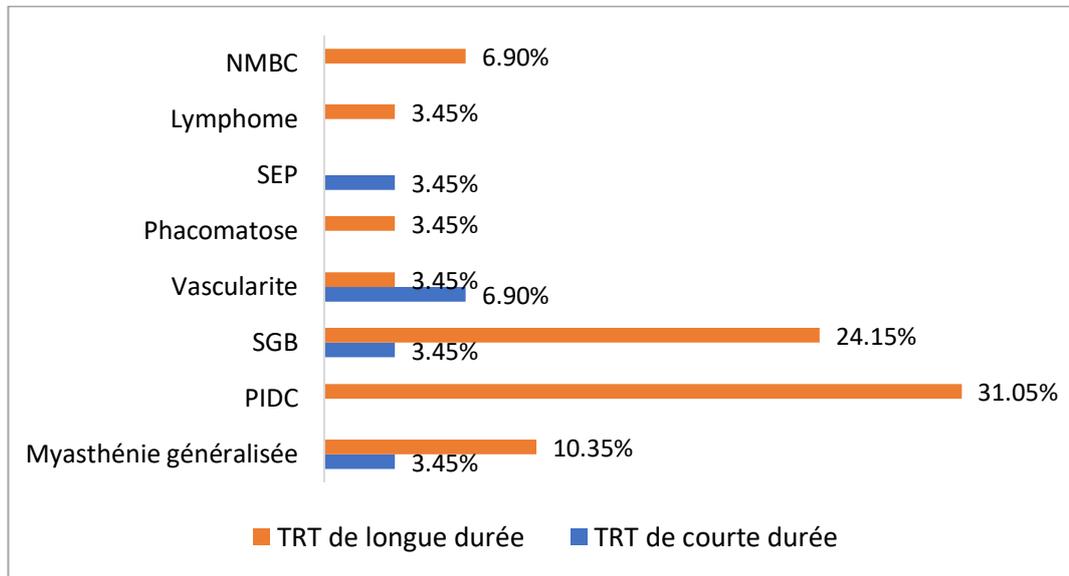


Figure 31: Répartition des diagnostics selon la durée du traitement (n=29)

- Comme le présente les figures ci-dessus, la majorité de patients recevaient un traitement de longue durée.
- Tous les patients atteints par la PIDC recevaient un traitement de longue durée.
- 3/4 des patients myasthéniques recevaient un traitement à long terme.
- La majorité des usagers qui avaient le SGB recevaient de même un traitement de longue durée dû à la chronicité.
- La majorité des patients qui avaient une vascularite et celui qui avait la SEP recevaient un traitement de courte durée lors des poussées.

III.2.2 Posologies des immunoglobulines

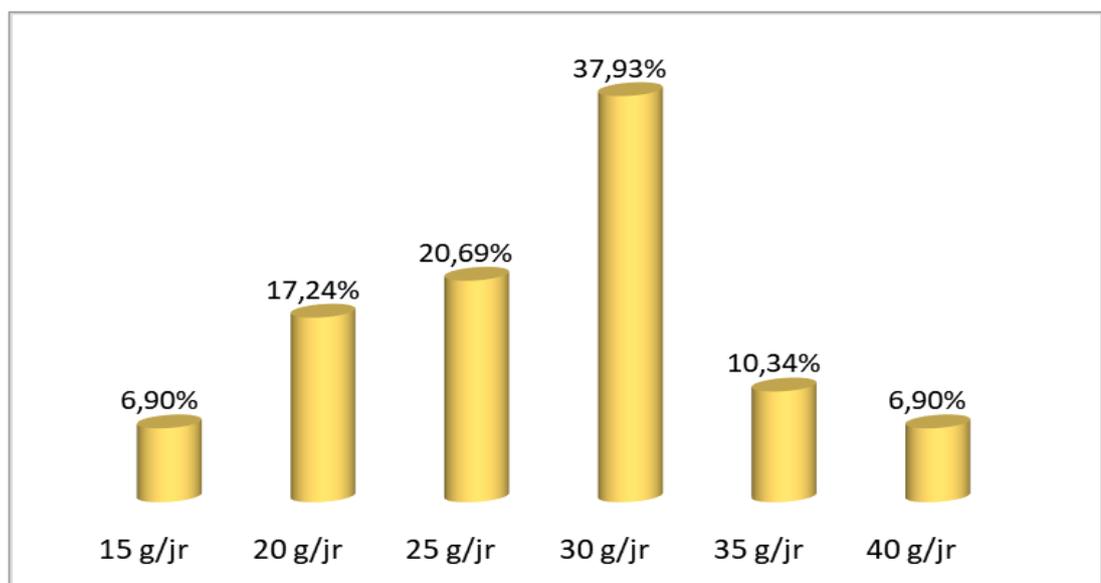


Figure 32: Répartition des patients selon les posologies (n=29)

On remarque la prescription fréquente de la dose 30 g/j

III.2.3 Effets secondaires des immunoglobulines

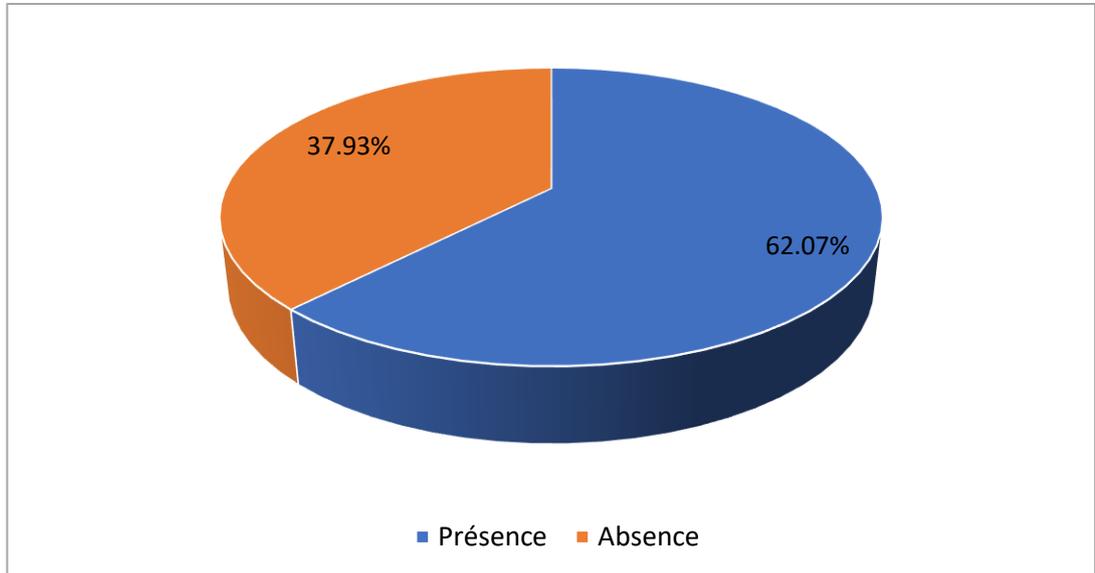


Figure 33: Répartition des patients selon la présence des effets secondaires (n=29)

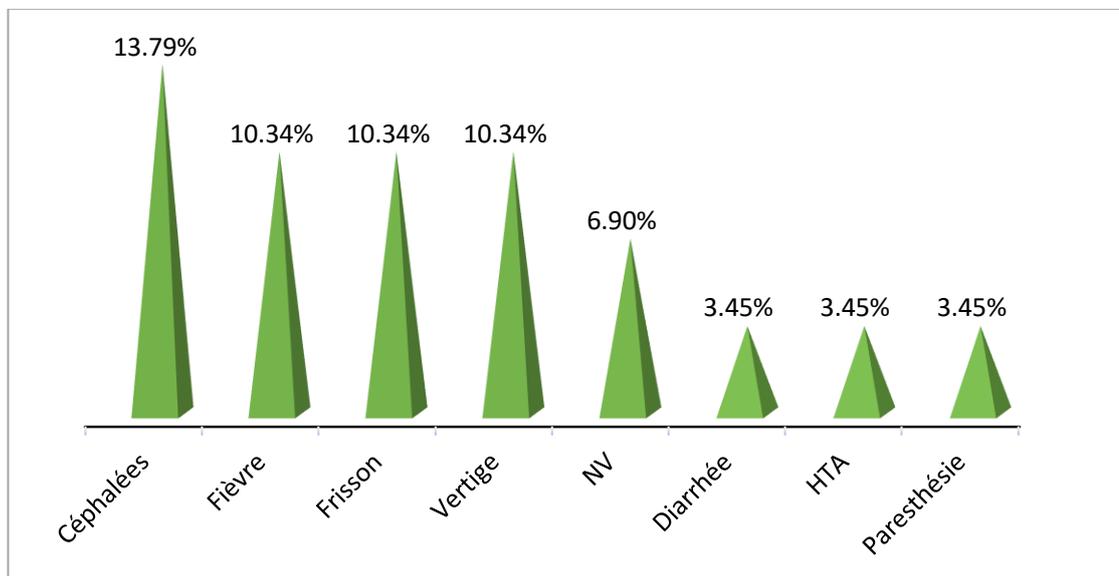


Figure 34: Répartition des patients selon les effets indésirables

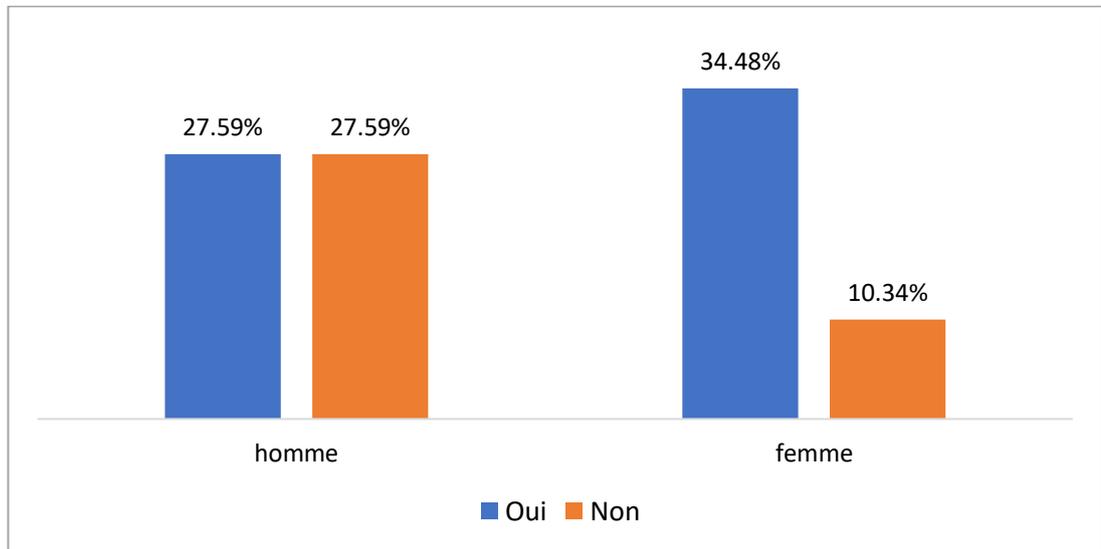


Figure 35: Répartition des effets selon le sexe (n=29)

Les effets secondaires ont été détectés chez 62,07% patients de notre population, majoritairement chez le sexe féminin avec un pourcentage de 34,48%.

13,79% des patients se plaignaient de céphalées qui représentaient l'effet indésirable le plus fréquent, ensuite la fièvre, frisson et vertige 10,34%, les nausées et vomissements 6,90%, et enfin l'HTA, paresthésies et diarrhée avec le pourcentage le plus faible 3,45%.

III.2.4 Evolution sous traitement

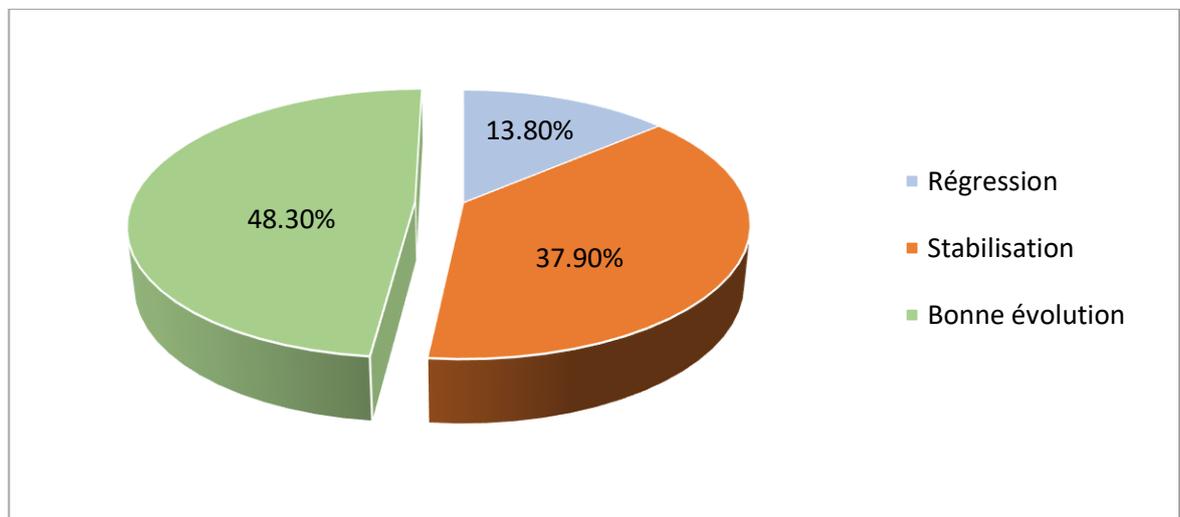


Figure 36: Répartition des patients selon l'évolution sous traitement (n=29)

On constate une bonne évolution chez 48,30% des patients, tandis que 37,90% ce sont stabilisés, et 13,80% ont subi une régression.

III.3 Réponse thérapeutique

III.3.1 Répartition des patients répondeurs en fonction de leurs IMC

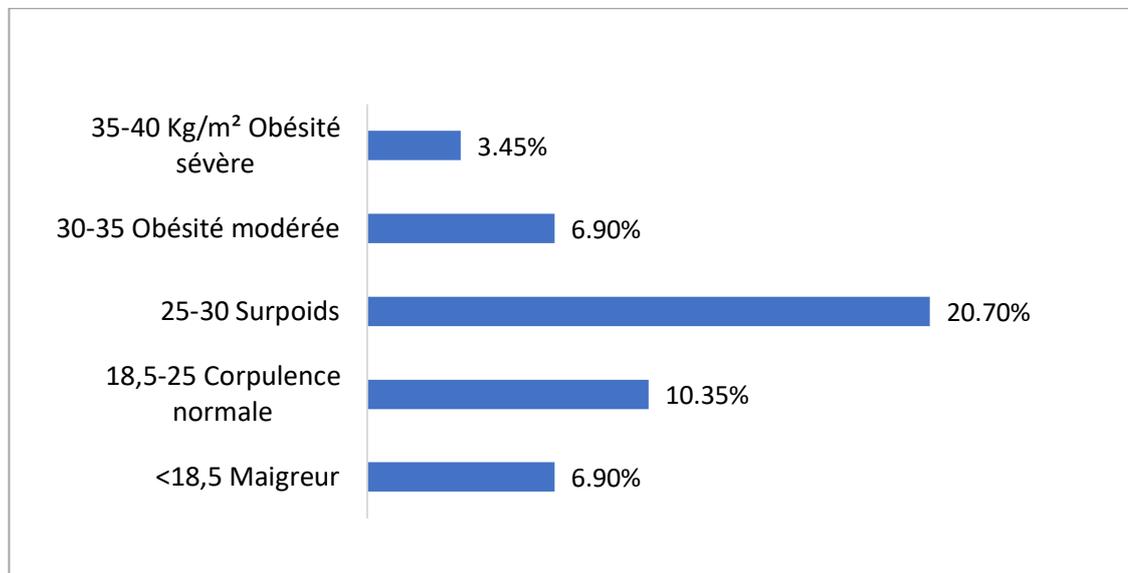


Figure 37: Répartition des patients répondeurs en fonction de leurs IMC (n=29)

On remarque que sur 48,30% des patients répondeurs, 31,05% étaient soit en corpulence normale ou en surpoids tandis que les patients obèses et ceux en insuffisance pondérale étaient d'un pourcentage faible.

III.3.2 Efficacité des Ig selon l'étiologie

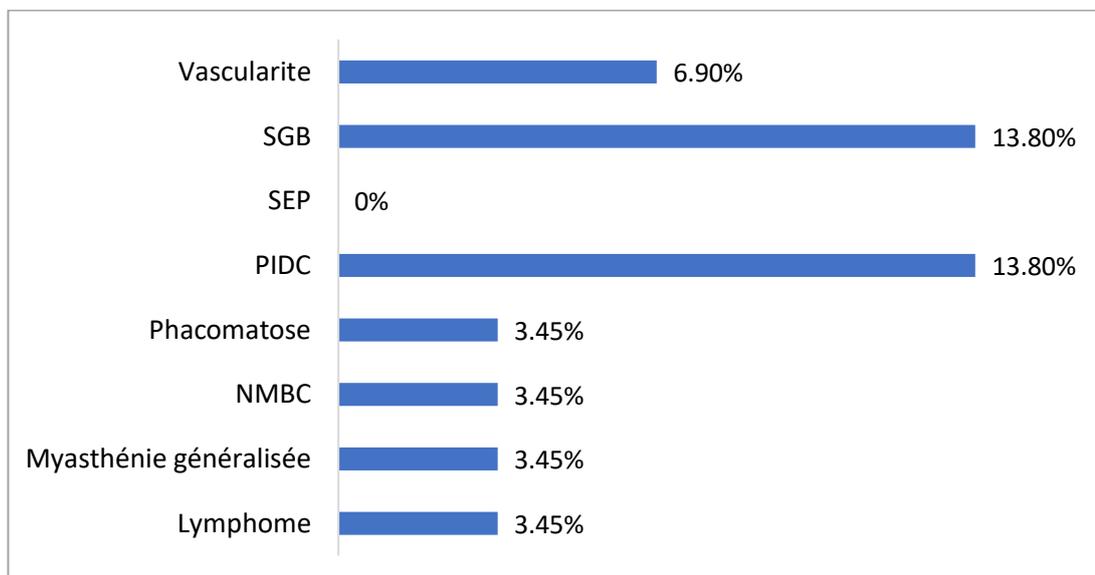


Figure 38: Répartition des réponders en fonction de diagnostic (n=29)

- La majorité des réponders présentaient un syndrome de Guillain barré et une PIDC avec un pourcentage de 13,80% similaire dans les 2 pathologies.
- 6,9% avaient une vascularite (neuro lupus et syndrome de Gougerot Sjögren)
- Un seul myasthénique de stade IIb avait une bonne évolution.
- Cependant, pas d'amélioration pour les patients présentant la sclérose en plaque.

III.3.3 Répartition des réponders selon le testing musculaire final (TMf)

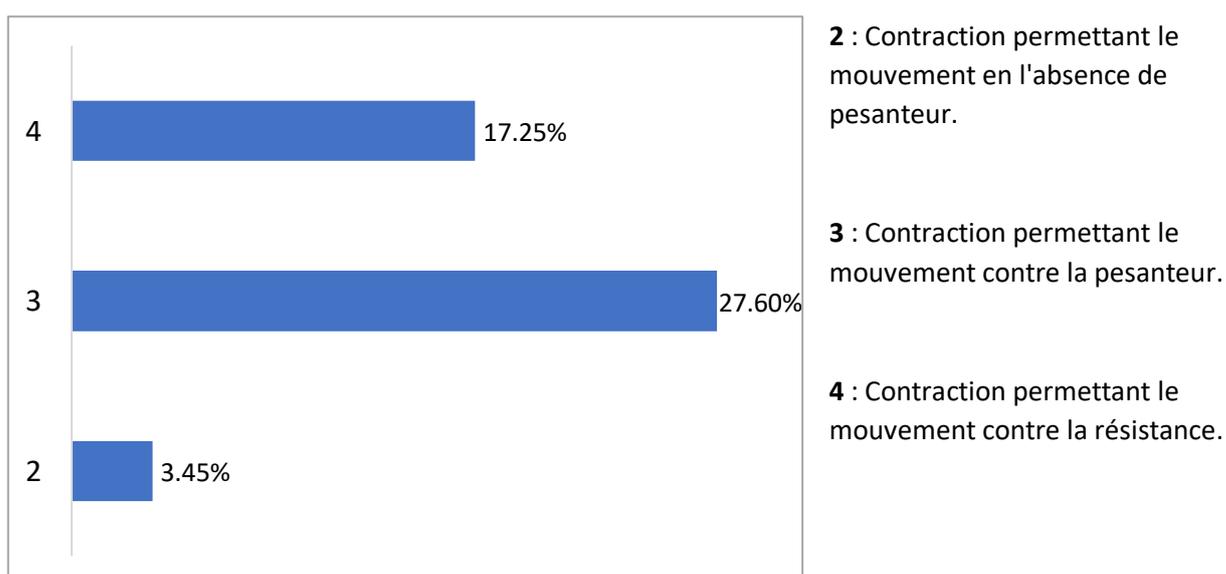


Figure 39: Répartition des réponders en fonction de TMf (n=29)

On remarque que sur 48,30% des patients avec une bonne réponse, 44,85% ont pu développer des mouvements contre la pesanteur et contre la résistance.

III.3.4 Répartition des patients selon la prise en charge par la rééducation fonctionnelle (Complément du traitement)

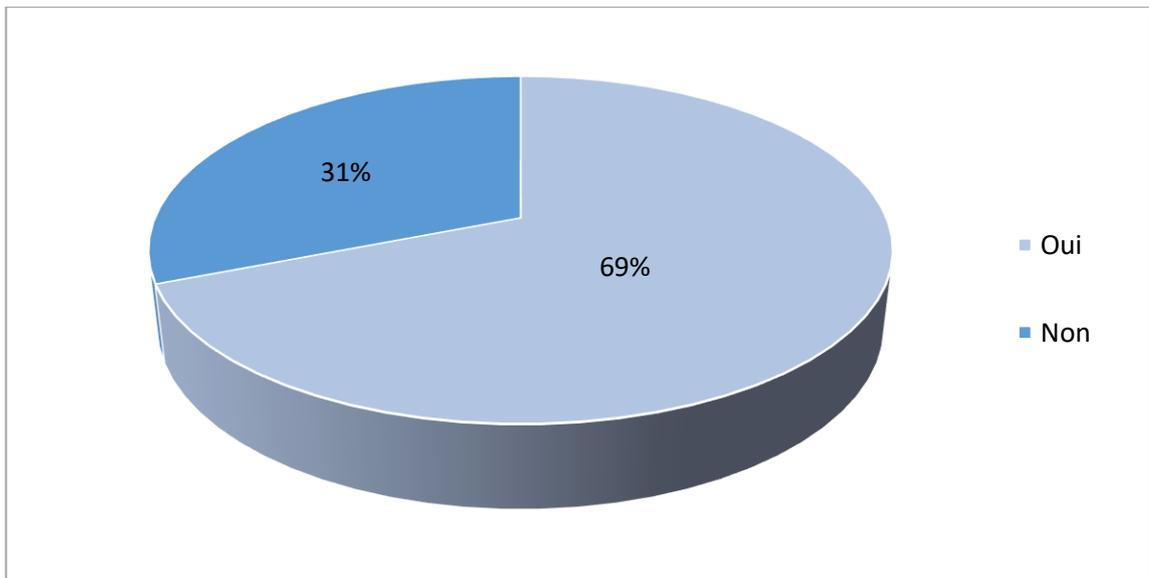


Figure 40: Répartition des patients selon la prise en charge par la rééducation fonctionnelle

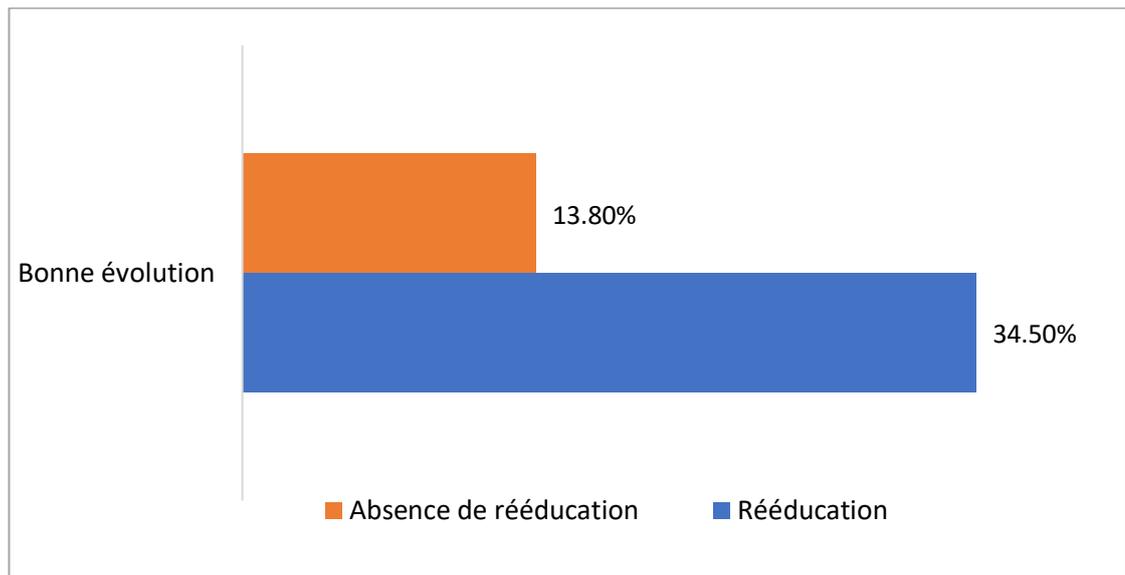


Figure 41: Répartition des patients selon la présence de rééducation chez les patients avec une bonne évolution (n=29)

On remarque que la partie majoritaire, 69% des patients ont fait la rééducation physique, et que 34,50% des patients qui répondaient bien au traitement et avaient une bonne évolution pratiquaient la rééducation physique en parallèle.

III.3.5 Coût du traitement

Tableau 13: Répartition du cout de traitement pour chaque patient selon la posologie

	15 g/j	20 g/j	25 g/j	30 g/j	35 g/j	40 g/j	Moyenne
Cout (DA)	580061,1	773683,6	967306,1	1160928,6	1354551,1	1548173,6	1064117,35

On estime que le cout d'une cure (de 5 jours) pour un seul patient est en moyenne de 1064117,35 DA.

Le cout moyen pour traiter un seul patient, pendant une période de 06 mois est de 6384704,1 DA.

Chapitre IV : Discussion

Limites de l'étude :

Notre but principal était d'évaluer l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses chez des patients présentant des maladies neurologiques auto-immunes. Malheureusement la courte durée de stage, la Covid-19 et la situation sanitaire ont limité le bon déroulement et suivi de notre étude.

La discussion de notre étude s'est faite en basant sur l'analyse des résultats obtenus.

Dans notre étude, nous avons constaté que l'âge moyen des patients est de 54,28 ans, et que la tranche d'âge dominante englobe les patients de 65 ans et plus, le grand pourcentage de répondeurs au traitement était chez les patients entre 35 et 65 ans (27,60%). Au Canada, d'après l'institut national de santé publique du Québec, la moyenne d'âge des receveurs était de 53 ans et la plus grande proportion des usagers (11,8 %) ayant reçu des IgIV étaient âgés de 60 à 64 ans.(75)

Une prédominance masculine est observée dans notre population avec un pourcentage de 55,20%, cette prédominance est aussi démontrée dans une étude sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses au Québec, selon Sandie Briand et al. , parmi 5245 patients traités par les immunoglobulines intraveineuses pour une indication neurologique, 50,4% sont de sexe masculin.(75)

D'après Gernigon, l'édition actuelle du guide britannique des pratiques en clinique (GPC) indique que les IgIV se distribuent très peu dans le tissu adipeux, les patients obèses reçoivent une plus faible dose que si la dose était calculée en fonction de leur poids réel.(76)

La malnutrition, qu'elle porte sur tous les nutriments ou sur un seul, peut altérer le système immunitaire et donc une difficulté au traitement d'atteindre un seuil considérable d'efficacité.(77)

Cela correspond à ce que nous avons trouvé comme résultats : sur 48,30% de bons répondeurs au traitement, 31,05% étaient soit en corpulence normale ou en surpoids tandis que les non répondeurs étaient obèses ou en insuffisance pondérale.

La majorité de notre population présente une PIDC (31,03%), 27,59% des patients ont un syndrome de Guillain-barré et la myasthénie auto-immune représente 13,79%.

Nos résultats sont proches aux valeurs rapportées par une étude réalisée par l'institut national de santé publique du Québec, où La PIDC est l'indication neurologique pour laquelle le plus grand nombre d'usagers ont reçu des Ig (28,6%). Elle est suivie du syndrome de Guillain-Barré et de la myasthénie avec respectivement 20,3 % et 14,4%.(75)

La majorité des répondeurs présentaient la PIDC et le syndrome de Guillain barré avec un pourcentage de 13,80% pour chacun de ces diagnostics.

Un seul myasthénique de stade IIb avait une bonne évolution.

Cependant, les patients qui avaient la sclérose en plaque n'ont pas eu une bonne réponse au traitement.

Ces résultats corrélaient avec la littérature où les auteurs s'accordent sur l'effet bénéfique des IgIV qui a été observé dans des essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA), selon un niveau de preuve global jugé :

- Élevé pour 02 indications, soit la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et le syndrome de Guillain barré ;
- Faible pour les autres pathologies dont la myasthénie auto-immune.

Les données scientifiques ont été jugées insuffisantes pour donner une conclusion sur l'inefficacité des immunoglobulines dans le traitement de la sclérose en plaques.(76)

Lors du traitement, les effets secondaires ont été détectés chez 62,07% des patients de notre population, majoritairement chez le sexe féminin 34,48%.

13,79% des patients de notre population se plaignaient de céphalées qui représentaient l'effet indésirable le plus fréquent, ensuite la fièvre, frisson et vertige à 10,34%, les nausées et vomissements 6,90%, et enfin l'HTA, paresthésies et diarrhée avec le pourcentage le plus faible 3,45%.

Ce qui correspond à une étude clinique lancée par l'institut national d'excellence en santé et en service sociaux à Québec, Des effets indésirables liés à OctagamMC 10% ont été rapportés chez 55,2 % patients. Au cours de l'étude, aucun effet indésirable n'a été fatal.(78)

Les effets indésirables les plus communs observés pendant les jours suivant les perfusions des IgIV étaient : céphalée à 25,0 %, frissons 3,4 %, nausée et vomissement 6,8%, hypertension 4,3 %, la majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée.(78)

La majorité de ces effets se résorbent après le ralentissement ou l'arrêt de la perfusion d'IgIV. Si ces effets sont récurrents, ils peuvent généralement être pris en charge par la prémédication ou l'utilisation du produit d'un autre fabricant. Les réactions indésirables plus graves et potentiellement mortelles, notamment l'hémolyse, la méningite aseptique, l'anaphylaxie, la transmission virale et les accidents thromboemboliques, sont rares et ne sont pas manifestés dans notre population étudiée.(79)

Simple d'utilisation, largement diffusé, reproductible et applicable à un grand nombre de muscles, le testing manuel musculaire est un outil largement utilisé en médecine physique et en neurologie, notamment pour l'évaluation de la pathologie neurologique. Il propose une cotation chiffrée de :

0 : absence de contraction musculaire.

1 : Contraction visible n'entraînant aucun mouvement.

2 : Contraction permettant le mouvement en l'absence de pesanteur.

3 : Contraction permettant le mouvement contre la pesanteur.

4 : Contraction permettant le mouvement contre la résistance.

5 : force musculaire normale.(80)

Dans notre étude, le score de la force musculaire s'est fait pour les patients hospitalisés au niveau du service de neurologie lors de l'entrée et lors de la sortie, afin d'évaluer l'état du patient après le traitement par les IgIV (efficacité du traitement) :

Avant le traitement, par un T_{Mi}, on a noté que :

10,34% des patients avait le score①, 37,93% avaient le score②, 44,83% avec le score③, 6,9% avaient le score④, cependant aucun patient n'avait une force musculaire normale (score⑤).

Selon la littérature, l'efficacité des IgIV a été prouvée par l'amélioration de la force musculaire des patients après leurs cures du traitement, ce qui est approuvé par notre étude, où on a marqué une amélioration de la force musculaire des patients par un T_M final (après le traitement par les IgIV).

Aucun des patients n'avait le score ①, 24,14% des patients avaient le score②, 48,28% des patients avec un score ③, 27,59% avec un score ④.

Gonzalez et al. En 2006 via le premier essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo, multicentrique et réalisé en double aveugle, portant sur 142 patients, a montré qu'un traitement par 90 g d'IGIV sur 3 jours, renouvelé à 3 mois, permettait une amélioration significative de la force musculaire de 8,6 % en faveur du groupe traité par rapport au groupe contrôle (+2,3 pour le groupe traité contre -6,3 pour le groupe placebo). Il observait également une amélioration significative sur le score de qualité de vie et montrait également un effet favorable sur la douleur chez les patients qui avaient signalé une douleur au début de l'étude.(81)

Le guide britannique des pratiques en clinique (GPC) classe les indications pour lesquelles il recommande l'usage des IgIV en deux catégories : traitement à court terme ou traitement à long terme. La durée d'un traitement à court terme y est définie comme ≤ 3 mois et celle d'un traitement à long terme > 3 mois.

Le syndrome de Guillain-barré et la myasthénie sont classés parmi les indications pour le traitement à court terme uniquement.

La PIDC est une indication classée pour les deux catégories ; traitement à court et à long termes.(76)

Ce qui correspond aux résultats de notre étude, où tous les patients atteints par la PIDC recevaient un traitement de longue durée

Cependant les 3/4 des patients myasthéniques et la majorité des usagers qui avaient le SGB recevaient un traitement à long terme et cela est dû au passage à la chronicité.

Les préparations d'immunoglobulines (Ig) humaines sont des produits stables extraits du plasma humain. Leur coût est élevé, leur approvisionnement variable et leur usage est en constante augmentation depuis de nombreuses années, majoritairement pour des indications neurologiques

L'analyse des couts a été réalisée pour obtenir les couts pour chaque patient et le cout total.(76)

D'après les résultats de notre étude, le traitement par les immunoglobulines est couteux.

En Algérie le coût est de 7744,9 DA le gramme. Une seule cure de 5 jours d'IgIV en Algérie, est en moyenne de 1064117,35 DA.

En France, le cout direct d'administration des IgIV est de 5131 euros (1026 €/j)(82).

Le coût des IgIV en Inde est de 25 \$ le gramme et au Pakistan 20 \$ le gramme, des prix plus bas se trouvent en Chine où le fabricant verra IgIV pour 5,10 \$ le gramme(83).

Le coût d'un gramme d'IgIV au Québec est d'environ 70 \$ (Liste des tarifs d'Héma-Québec, 2015). Le traitement d'un adulte de 70 kg peut s'élever à près de 10 000 \$ hebdomadairement selon le diagnostic.(84)

En raison du cout prohibitif du traitement, le ministère de santé algérien supporte tous les frais de la thérapie et donc le patient algérien obtient gratuitement sa cure nécessaire pour son rétablissement.

Les difficultés d'approvisionnement observées relatives aux immunoglobulines humaines normales sont directement liées aux difficultés d'approvisionnement en plasma, conséquence de la pandémie de COVID-19.(85)

Le pharmacien hospitalier a de multiples missions transversales au sein de l'établissement. À l'interface entre les médecins et leur équipe, les patients, les services administratifs, et des industriels, il est un maillon essentiel du bon usage du médicament.

Concernant les médicaments dérivés du sang dont font partie les IgIV, (loi du 4 janvier 1993), le pharmacien hospitalier assure aussi la traçabilité et la pharmacovigilance (décret du 6 mai 1995). La traçabilité des IgIV s'effectue lors de leur fabrication, de leur distribution et de leur administration. Elle est primordiale dans le cas de retrait de lots car elle permet d'identifier rapidement les dons à partir desquels a été fabriqué un lot donné.

La pharmacovigilance impose le signalement de tout effet indésirable dû à un médicament, et notamment les IgIV. La déclaration par un professionnel de santé passe par le pharmacien hospitalier qui la transmet au centre régional de pharmacovigilance.

Les Ig étant en tension régulière (retrait de lots, ou récemment retrait d'un laboratoire), pour faire face aux risques de rupture de stock, il est important de prendre des mesures de gestion pour sécuriser l'approvisionnement.(86)

Conclusion

Les immunoglobulines intraveineuses sont des préparations thérapeutiques constituées d'Ig humaines normales obtenues à partir d'un pool de plasma de sujets sains. Ils sont des traitements efficaces dans les indications neurologiques auto-immunes, ils constituent une alternative thérapeutique intéressante étant donné leur faible taux d'effets secondaires. L'utilisation des IgIV a connu une croissance continue, ce qui contraint à en réglementer la prescription. Leurs modes d'actions sont multiples, intriqués et encore incomplètement compris

Néanmoins, la tolérance aux perfusions d'IgIV est généralement réputée bonne avec une fréquence mineure d'effets indésirables dont les plus rencontrés sont bénins à type de céphalées, fièvre ... D'autres effets secondaires heureusement assez rares, tels que la méningite aseptique, l'insuffisance rénale aigue, le choc anaphylactique. L'efficacité des IgIV a été marquée sur tous les critères d'évaluation, avec un taux élevé de patients répondeurs au regard de l'amélioration significative de leur force musculaire.

Actuellement, dans les pays développés nous assistons à l'utilisation des IgSC, la perfusion sous-cutanée procure des taux d'immunoglobulines stables, ce qui permet la disparition des pics plasmatiques. Les IgSC apportent plus de confort et de liberté au patient car il peut s'auto-administrer son traitement dans son cadre de vie habituel, au moment choisi, ce qui lui permet de maintenir plus facilement une vie familiale, sociale et professionnelle.

Les IgIV semblent apporter un bénéfice substantiel dans le traitement de la myasthénie, SGB, PIDC, NMM et d'autres maladies neurologiques auto-immunes vue la bonne évolution constatée lors de notre recherche chez la population étudiée

Enfin le traitement par les IgIV dans les maladies neurologiques auto-immunes nécessite une relation de confiance et d'alliance entre le médecin, le patient et le pharmacien, afin de favoriser une bonne compliance thérapeutique.

Bibliographie

1. Morlon L. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple. Sciences pharmaceutiques.thèse 2010. 224.
2. ABES Sandra - CHEBLI Belkacem, Aspects épidémiologiques et biologiques du myélome multiple à IgA CHU NEDIR Mohammed ,10-15, juillet 2016
3. B.Weill responsable de l'enseignement laboratoire d'immunologie faculté de médecine Cochin-Port Royal. Chapitre 10
4. Zhang X, Zhang Y, Ba Z, Kyritsis N, Casellas R, Alt FW. Fundamental roles of chromatin loop extrusion in antibody class switching. *Nature* , pages385–389 (2019)
5. Gene Mayer, Ph.D.Emertius Professor of Pathology, Microbiology and Immunology University of South Carolina ,IMMUNOGLOBULINES - STRUCTURE ET FONCTION , October 25, 2012 chapitre 4
6. Prof Christian Drouet, Université Grenoble Alpes, Les immunoglobulines, 16 nov 2017
7. Guy Gorochov Service d'Immunologie A Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Synthèse et Structure des Immunoglobulines,1-42
8. Moutschen M, Scheen AJ. BASES IMMUNOLOGIQUES à LA COMPRÉHENSION DU CONCEPT D'ANTICORPS MONOCLONAL. *Rev Med Liège.* :7.
9. Anticorps,anticorps-enligne.fr/resources/16/1208/anticorps/
10. Bremard-Oury C. Les immunoglobulines à usage thérapeutique. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 janv 1991;4(1):20-33.
11. Lance J-M, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses : revue des expériences de stratégies de gestion et des données probantes ,1-21. (2015)
12. Haverlan Anne-Sophie, Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses au CHU de Toulouse : impact d'un changement de spécialité sur l'incidence des effets indésirables et mise en évidence des facteurs associés à leur survenue via l'analyse des pratiques d'administration, thèse d'exercice, Limoges, Université de Limoges, 2018.
13. Recommandations Immunoglobulines humaines polyvalentes (traitement par). VIDAL. (17 août 2021).
14. Recommandations Immunoglobulines humaines polyvalentes (traitement par) [Internet]. VIDAL. (17 août 2021).
15. Mouthon L, Berezné A, Le-Guern V, Guillevin L. Therapeutical indications of the intravenous immunoglobulin (except in autoimmune thrombopenic purpura). *Hématologie.* 30 juin 2005;11(3):209-16.
16. Recommandations Immunoglobulines humaines polyvalentes (traitement par) . VIDAL.

17. Mouthon L, Bussone G, Kaveri S. Indications et mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2009;30(12, Supplement 1):H14-20.
18. Résumé des Caractéristiques du Produit, ANSM - Mis à jour le : 10/12/2007
19. Bertrand KieferNetgen. Les immunoglobulines intraveineuses : modes d'action et utilisation en pratique dermatologique . *Revue Médicale Suisse*. revmed.ch/RMS/2001/RMS-2345/21316
20. Shire Pharma Canada ULC 22 rue Adelaide Ouest, (Ontario) M5H 4E3, MONOGRAPHIE DE PRODUIT GAMMAGARD LIQUID, 04 mai 2018
21. Lévy-Chavagnat D. Immunoglobulines : des cibles multiples. *Actual Pharm*. 1 oct 2013;52(529):33-7.
22. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). 2 Y., B. A. (1998). IVIG Adverse Reactions: Potential Role of Cytokines and Vasoactive Substances. *Vox Sang*, 74:74–82.
23. Chapuis C, Guy N, Besson G. Effets indésirables des immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses. *Rev Neurol (Paris)*. sept 2008 ,164:F203-10.
24. Ceft Pharmacie des HUG, / immunoglobulines protocole, Validation : Dr R. Pfister, Mme N. Bochaton, Néonatalogie HUG.2009
25. Résumé des Caractéristiques du Produit, ANSM - Mis à jour le : 12/06/2013
26. Manikkavasagan G, Ramsay M. Protecting infants against measles in England and Wales: a review. *Arch Dis Child*. 2009 Sep;94(9):681-5.
27. M. LE JOUAN, C. MONTAGNIERPETRISSANS, C. CADOZ HERNANDEZ, L. DEVILLE, O. FREYTAG, E. LEBEAUPIN, B. LEBRUN VIGNES, A. LIOU, I. LOPEZ, A. NAHMIASH, B. SARRUT, H. SAUVAGEON Administration intraveineuse des immunoglobulines humaines normales (IgIV) chez l'adulte Mode d'emploi.1-8 (2015)
28. Résumé des Caractéristiques du Produit ANSM - Mis à jour le : 12/06/2013
29. RCP des produits, et modalités pratiques d'administration des médicaments dérivés du plasma et de leurs analogues recombinants - édition 2015 (Lopez, Zerhouni, Cahoreau, Danieau - Groupe PERMEDES de la SFPC)
30. Mouthon L, Berezné A, Le Guern V, Guillevin L. Indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses. *Presse Médicale*. 1 sept 2005;34(16, Part 1):1166-75.
31. Bourdin A, Berger J, Früh A, Spertini F, Bugnon O. Immunoglobulines sous-cutanées et programme d'accompagnement : quel est l'intérêt des patients ? *Rev Médicale Suisse*. 2015;5.
32. Buettner U. Myasthénie grave et syndromes myasthéniques (1ère partie). *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum*. 3 sept 2003 ,65

33. *Michael Rubin , MDCM, New York Presbyterian Hospital-Cornell Medical Center*
Myasthénie - Troubles neurologiques . déc. 2020, Édition professionnelle du Manuel MSD.
34. Brooke M.H.. A clinician's view of neuromuscular diseases. 388 pages. 2e Ed. Baltimore, Williams and Wilkins. 1986.
35. FMPMC-PS - Neuro-pathologie - Niveau DCEM2 - DCEM3 Engel A. & Franzini-Armstrong C.. Myology. 1936 pages. 2e Ed., New-York, Mc Graw-Hill Book Company. 1994.
36. Myasthénie. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016.
37. PNDS - Myasthénie autoimmune. 2015;79.
38. Association des myasthénique isolée solidaire, Classification de la Myasthénie . Myasthenie. Version 3.1.0.a Septembre 2021
39. Myasthénie. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016
40. Protocole National de Diagnostic et de Soins, PNDS - Myasthénie autoimmune. 2015;79.
41. Protocole National de Diagnostic et de Soins, PNDS - Myasthénie autoimmune. 2015;79.
42. Protocole National de Diagnostic et de Soins, PNDS - Myasthénie autoimmune. 2015;79.
43. Encyclopédie Orphanet Grand Public, Le syndrome de Guillain Barré, Octobre 2007
44. Sharshar T, Siami S, Orlikowski D. Ce malade est-il atteint d'un syndrome de Guillain-Barré ? Réanimation. oct 2007;16(6):504-10.
45. Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, États-Unis Syndrome de Guillain-Barré - Troubles neurologiques. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021
46. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome : pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol 2014 ; 10 : 469–82.
47. Julie GROUSSEAU,- PATIENT ATTEINT DU SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ EN PHASE DE RÉCUPÉRATION P.2013-2014
48. RROCS (réseau régional otarien de coordination du sang), Trousse d'utilisation de l'immunoglobuline en Ontario janvier 2018
49. Fondation Hopale - Polyradiculonévrite chronique (Polynévrite) 2020
50. Centre de référence des maladies rares des Neuropathies périphériques rares CHU Bicêtre, polyradiculoneuropathie_inflammatoire_demyelinisante_chronique_-_synthese_du_pnds_a_destination_du_medecin_traitant. Avril 2021
51. GBS/CIDP Foundation International 10e édition, Syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (CIDP) et formes variantes GBS/CIDP Foundation International 10e édition, 2010

52. Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Rev Médecine Interne. juin 2010 ; 31(6) :411-6.
53. RESERVES IU-TD. Orphanet : Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique 2021
54. Franques et al. La Lettre du Neurologue Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinis .p 352-359, décembre 2011
55. Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Rev Médecine Interne.31(6) :411(6), juin 2010.
56. Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Rev Médecine Interne. juin 2010 ; 31(6) :411(6).
57. Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Rev Médecine Interne. juin 2010 ; 31(6) :412-6.
58. Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Rev Médecine Interne. juin 2010 ; 31(6) :413-6.
59. Brun S, Kremer L, Mondon P, Jacques E, Chtourou S, De Seze J. Effet thérapeutique efficace des immunoglobulines humaines ou d'un fragment FC recombinant chez un nouveau modèle animal de Polyradiculonevrite Inflammatoire Demyelinisante Chronique (CIDP). Rev Neurol (Paris). mars 2017 ; 173 :S68.
60. Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Rev Médecine Interne. juin 2010;31(6):411-6.
61. Baumann A, Sturzenegger M. Neuropathie motrice multifocale (NMM) - Diagnostic difficile, confusion facile, traitement efficace. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum . 1 nov 2006 [cité 27 juill 2021];6(44).
62. Dobigny-Roman N, Verny M, Bouche P, Léger J. Neuropathie motrice multifocale: une maladie individualisée du système nerveux périphérique. Rev Médecine Interne. août 1997;18(8):618-25.
63. Léger J-M, Vargas S. Neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants: Une neuropathie dysimmunitaire chronique. Presse Médicale. 1 avr 2006;35(4, Part 2):720-7.
64. Covid-19 et myasthénie auto-immune : l'étude française Co-My-Covid livre des premiers résultats plutôt rassurants. Institut de Myologie. 2021.
65. The Neuromuscular Disease Network for CANADA, La-COVID-19-et-les-Patients-Neuromusculaires-Avril 2020.
66. Revu neurologique, l'expertise scientifique, Manifestations neurologiques au cours de l'infection par Sars-CoV-2 : quand parler de Neuro-Covid . Neurologies. 2021
67. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain 2020 ; 143 : 3104-20.

68. Dre Danièle Marceau Hématologue, directrice de la banque de sang, Vaccin_COVID-19_et_IgIV. avril 2021
69. Dr Ladjadj pharmacien hospitalier, Pharmacie Hospitalière
70. Laure Martin, Fiche métier : pharmacien hospitalier. 17/11/2020
71. Saïd Ibrahim, Les 2es journées de pharmacie hospitalière, Les missions difficiles du pharmacien 1/1
72. Guide méthodologique pour la gestion de la pharmacie hospitalière, financé par USAID, Mai 2002
73. Centre Hospitalo universitaire CHU TIZI OUZOU, pharmacien hospitalier, 2019
74. Société canadienne du sang, Yumpu. Tableau comparatif des immunoglobulines.p 1-9,11/2010
75. Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec. :70.
76. Gernigon G, Guay H, Breton M-C, Bouchard S, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Efficacité, innocuité et modalités d'usage des immunoglobulines en neurologie : revues systématiques. 2017.
77. James Fernandez ,MD, PhD, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine at Case Western Reserve University,Présentation des déficits immunitaires - Troubles immunitaires - Manuels MSD pour le grand public , avril. 2021
78. Octapharma Canada. Product Monograph: OCTAGAM® 10%. Immune Globulin Intravenous (Human). INESS, octobre 2016
79. Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, Larroche C, Guillevin L, Kaveri SV, et al. Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. Presse Médicale. oct 2004;33(17):1183-94.
80. Centre universitaire méditerranéen – Nice, Conférence de consensus, Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique, novembre 2005
81. Moiziard V. Traitement du syndrome post-poliomyélitique par immunoglobulines intraveineuses : une étude rétrospective d'efficacité sur des critères cliniques et isocinétiques. 2019;68.
82. Combe C, Grattier-Dondelinger L, Guillermet A, Bourget S, Tomas J, Jeannot M, et al. Coût du traitement par échanges plasmatiques vs immunoglobulines intraveineuses en réanimation. J Pharm Clin. 1 juin 2019;38(2):63-7.
83. Mlle. Khaoula BALILI, Prise en charge du syndrome de Guillain Barré:comparaison entre Immunoglobulines intraveineuses et Plasmaphérèse, 02/2020, these33-20
84. Briand S, Laliberté B, Institut national de santé publique du Québec, Direction des risques biologiques et de la santé au travail. Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2015-2016 : rapport de surveillance. Montréal : Institut national de santé publique du Québec ; 2017.

85. DAVID PAITRAUD , Disponibilité des spécialités à l'hôpital : AMMONAPS, immunoglobuline humaine normale, MITOMYCINE ACCORD, VIDAL. avril 2021
86. Estelle Pointaux, présidente d'IRIS, association partenaire de l'Établissement Français du Sang, Les immunoglobulines : un médicament vital, à vie, juin 2015

Annexes

Annexe 1

QUESTIONNAIRE SUR LA PLACE DES IMMUNOGLOBULINES DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES NEUROLOGIQUES AUTO-IMMUNES ET LE RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER

Que contient ce questionnaire ?

Ce questionnaire concerne l'état de santé du patient, son traitement médical éventuel, ses dernières expériences de consultation auprès de professionnels de santé.

Il comprend 2 parties :

I. Patient :page 1-3

II. Professionnels de santé :page 4

Nom et Prénom du patient :

Date de naissance : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Profession :

Groupe sanguin :

Poids : |__|__| kg Taille : |__| m |__|__| cm

Prénom de la personne qui remplit ce questionnaire :

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

I. Patient

QUEL TYPE DE MALADIE NEUROLOGIQUE AUTO-IMMUNE PRESENTEZ-VOUS ?	<input type="checkbox"/> Neurolupus <input type="checkbox"/> Myasthénie grave (poussée), stade de la myasthénie <input type="checkbox"/> Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) <input type="checkbox"/> Syndrome de Guillain-Barré <input type="checkbox"/> Neuropathie motrice multifocale <input type="checkbox"/> Vascularite <input type="checkbox"/> autres
---	--

ANTÉCEDENTS:

<p>SI VOUS ETES UNE FEMME :</p>	<p><input type="checkbox"/> Grossesse (nombre de semaines /mois):</p> <p><input type="checkbox"/> Allaitement</p>
<p>SOUFFREZ-VOUS D'UNE MALADIE OU D'UN PROBLEME DE SANTE CHRONIQUE ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Je ne sais pas</p>
<p>SI OUI, LAQUELLE: (FACTEURS DE RISQUE)</p>	<p><input type="checkbox"/> Hypertension artérielle,</p> <p><input type="checkbox"/> Infarctus du myocarde, angine de poitrine, maladie des artères ou des veines, souffle au cœur.</p> <p><input type="checkbox"/> Diabète</p> <p><input type="checkbox"/> Goutte</p> <p><input type="checkbox"/> problème de cholestérol.</p> <p><input type="checkbox"/> Ulcère gastroduodéal, hépatite, cirrhose du foie.</p> <p><input type="checkbox"/> Asthme, tuberculose</p> <p><input type="checkbox"/> Insuffisance rénale</p> <p><input type="checkbox"/> Allergie, urticaire, eczéma.</p> <p><input type="checkbox"/> Cancer de tout organe</p> <p><input type="checkbox"/> Maladies psychiatriques : dépression, névrose d'angoisse, psychose maniaco-dépressive (ou maladie bipolaire) ...</p> <p><input type="checkbox"/> Pathologie traumatique : entorse grave, fracture osseuse, traumatisme crânien avec perte de connaissance.</p>
<p>ANTÉCÉDENTS PERSONNELS:</p>	<p>Fumez-vous ?</p> <p>Si oui : depuis quel âge ? et combien de cigarettes par jour actuellement ?</p> <p>Votre consommation d'alcool?</p>
<p>AVEZ-VOUS HABITUELLEMENT DES DIFFICULTES POUR VOUS DÉPLACER ?</p>	<p><input type="checkbox"/> oui</p> <p><input type="checkbox"/> non</p> <p>Si oui, précisez:</p> <p><input type="checkbox"/> Je ne me lève pas de mon lit</p> <p><input type="checkbox"/> Je peux me lever un peu</p> <p><input type="checkbox"/> Je peux me déplacer avec l'aide d'une autre personne</p> <p><input type="checkbox"/> Je peux me déplacer avec un appareil ou une canne</p>

<p>QUELS TROUBLES DE SANTE AVEZ-VOUS VECU AU COURS DU TAITEMENT ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Je n'ai besoin d'aucune aide, mais je ressens certaines limitations</p> <p>chez tous les patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Réactions liées à la perfusion <input type="checkbox"/> Réactions de type allergique, anaphylactique ou état de choc <input type="checkbox"/> Anémie hémolytique <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale aiguë <input type="checkbox"/> Syndrome respiratoire aigu posttransfusionnel <input type="checkbox"/> Syndrome de méningite aseptique (SMA) <input type="checkbox"/> Interférence avec des tests sérologiques <p>Patients obèses ou patients présentant un risque thrombotique préexistant</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Réactions thromboemboliques (infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde)
<p>TRAITEMENT EN COURS (RISQUE DE DIMINUER LA CONCENTRATION DES IG):</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Contraceptifs <input type="checkbox"/> antiépileptiques <input type="checkbox"/> corticoïdes <input type="checkbox"/> Immunosuppresseurs <input type="checkbox"/> chimiothérapie <input type="checkbox"/> radiothérapie <input type="checkbox"/> autres

II. Professionnels de santé

Médicament		
Type d'immunoglobuline		
Concentration (%)		
Vitesse de perfusion		
Posologie		
Schéma d'administration	<u>TRT de courte durée</u>	<u>TRT de longue durée</u>
Effets indésirables	<u>Au cours la perfusion</u>	<u>A long terme</u>
Evolution sous TRT	<u>bonne évolution</u>	<u>Régression</u>

Annexe 2 :



Privigen et Intratect : des IgIV utilisées en service de neurologie dans la période de notre étude

Résumé

Introduction : Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont largement utilisées dans le traitement des maladies neurologiques auto-immunes comme la myasthénie auto-immune, SGB, PIDC, NMM. **Patients et méthodes :** Nous avons réalisé une étude prospective sur 29 patients (55,2% hommes et 44,8% femmes), suivis pour des pathologies neurologiques auto-immunes, et ayant reçu des IgIV au niveau du service de neurologie de CHU Tlemcen. L'étude est réalisée entre Décembre 2020 et Mai 2021, afin de déterminer les effets du traitement sur le handicap neurologique, sa tolérance et l'intérêt du traitement. **Résultats :** 86,2% des patients sont améliorés ou stabilisés par les IgIV, soit au testing musculaire, soit sur l'échelle de handicap. 34,5% des patients ont eu une bonne évolution avec la prise en charge par la rééducation fonctionnelle en parallèle, 31,05% des répondeurs aux traitements étaient soit en corpulence normale ou en surpoids, l'effet bénéfique des IgIV est observé majoritairement chez 27,6% des patients qui ont le SGB ou PIDC. 66,2% de population étudiée ont eu des effets secondaires dont 34,48% chez le sexe féminin, 13,79% des patients se plaignaient de céphalées qui représentaient l'effet indésirable le plus fréquent tandis que la fièvre, diarrhée, nausées et vomissements sont à moins degré et peuvent être souvent prévenus ou améliorés par une prémédication. **Conclusion :** Ce travail souligne l'intérêt du traitement par IgIV dans les maladies neurologiques auto-immunes. En comprenant mieux le rôle des IgIV, il sera possible de mieux réagir à l'évolution de l'utilisation et d'appliquer des mesures appropriées afin d'assurer leur utilisation optimale (indications, posologie, durée des traitements, etc.). **Mots clés :** immunoglobuline intraveineuse, maladie neurologique auto-immune, CHU Tlemcen, SGB, PIDC, Myasthénie.

Introduction: Intravenous immunoglobulins (IVIg) are widely used in the treatment of autoimmune neurological diseases such as autoimmune myasthenia gravis, GBS, IPDC, and MMN. **Patients and methods:** We conducted a prospective study on 29 patients (55.2% men and 44.8% women), followed for autoimmune neurological pathologies, and who received IVIg at the neurology department of CHU Tlemcen. The study was conducted between December 2020 and May 2021, in order to determine the effects of the treatment of neurological disability, its tolerance and the interest of the treatment. **Results:** 86.2% of patients were improved or stabilized by IVIg, either in muscle testing or on the disability scale. 34.5% of the patients had a good evolution with the management of functional rehabilitation in parallel, 31.05% of the responders to the treatments were either in normal corpulence or overweight, the beneficial effect of IVIg is observed mainly in 27.6% of the patients who have GBS or PIDC. 66.2% of the study population had side effects of which 34.48% were female, 13.79% of the patients complained of headache which was the most frequent adverse effect while fever, diarrhea, nausea and vomiting were to a lesser degree and could often be prevented or ameliorated by premedication. **Conclusion:** This work highlights the value and safety of IVIg treatment in autoimmune neurological diseases. With a better understanding of the role of IVIg, it will be possible to better respond to the evolution of its use and to apply appropriate measures to ensure its optimal. **Key words:** intravenous immunoglobulin, autoimmune neurological disease, CHU Tlemcen, GBS, PIDC, Myasthenia.

مقدمة: يستخدم الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIg) على نطاق واسع في علاج الأمراض العصبية المناعية الذاتية مثل جاذبية الوهن العضلي المناعي الذاتي، التهابات تعدد الأضلاع المزمن، اعتلال الأعصاب الحركي متعدد البؤر. **المرضى والأساليب:** قمنا بإجراء دراسة على 29 مريض (55.2% من الرجال و44.8% من النساء)، يعالجون لأمراض المناعة الذاتية العصبية، والذين تلقوا الغلوبولين الوريدي على مستوى قسم الأعصاب في المستشفى الجامعي تلمسان. أجريت الدراسة بين ديسمبر 2020 ومايو 2021، من أجل تحديد آثار العلاج على الإعاقة العصبية. **النتائج:** 86.2% من المرضى تحسّنوا واستقرت حالتهم بواسطة الغلوبولين المناعي، إما في اختبار العضلات أو على مقياس الإعاقة. 31.05% من الذين استجابوا للعلاجات كانوا إما في وزن طبيعي أو لديهم زيادة في الوزن، ويلاحظ التأثير المفيد للغلوبولين المناعي في 27.6% من المرضى الذين يعانون من التهابات تعدد الأضلاع المزمن. 66.2% من السكان الذين شملتهم الدراسة كان لديهم آثار جانبية منها 34.48% عند الإناث، 13.79% من المرضى اشتكوا من الصداع الذي يمثل التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً في حين أن الحمى والإسهال والغثيان والقيء هي بدرجة أقل ويمكن في كثير من الأحيان الوقاية منها أو تحسينها عن طريق التطبيب المسبق. **خاتمة:** يسلط هذا العمل الضوء على قيمة وسلامة علاج الغلوبولين المناعي الوريدي في الأمراض العصبية المناعية الذاتية. من خلال فهم أفضل لدور هذا العلاج، سيكون من الممكن التفاعل بشكل أفضل مع التغييرات في الاستخدام وتطبيق

التدابير المناسبة لضمان استخدامها الأمثل. **الكلمات الرئيسية:** الغلوبولين المناعي الوريدي، مرض المناعة الذاتية العصبي، المستشفى الجامعي تلمسان، جاذبية الوهن العضلي.