

République Algérienne Démocratique et Populaire

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université Saad Dahleb de Blida
Faculté de médecine
Département de pharmacie**



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

**LES IMMUNOGLOBULINES DANS LES MALADIES
NEUROLOGIQUES ET PARALYSIE FLASQUE**

Réalisé par :

- BOUTOUIGA Ahlem
- BOUMIRA Hannane

Les membres du jury :

Président : Pr H.BENMHAMED

Examineur : Pr A.BOUAMRA

Directeur : Pr Z.BOUKARA

ANNEE UNIVERSITAIRE :

2020/2021

Remerciements

*Tout d'abord, nous remercions **Allah**, notre créateur de nous avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous voudrions, en premier lieu, adresser nos sincères remerciements au Professeur **BOUKARA ZOUHIR**, Service de médecine physique et réadaptation de CHU blida pour nous avoir donné l'opportunité d'exécuter ce mémoire de fin d'études au niveau de cette structure, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans lui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour*

*Nous tenons aussi à adresser nos vifs remerciements au **Pr H.BENMHAMED** qui nous avons fait l'honneur de présider le jury de soutenance de ce mémoire.*

*À **Pr A.BOUAMRA** pour l'intérêt qu'il a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre modeste travail et de l'enrichir par ses recommandations.*

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant nos recherches.

Enfin, notre profond respect va à toute personne qui, de près ou de loin, a participé à la réalisation de ce travail et de clore ainsi avec nous ces six années d'études.

MERCI

Dédicaces

*A mes **chers parents**, vous avez toujours été là pour moi. Je n'aurai jamais pu être là où j'en suis sans votre soutien et votre amour.*

Je vous suis très reconnaissant, et je ne vous remercierai jamais assez pour votre amabilité, votre générosité et votre don de soi. Puisse Dieu ne jamais me séparer de vous.

*A mes frères : **SALAH, MUSTAPHA, MOHAMED AMINE et AYOUB***

ET

*Mes chères sœurs : **NAIMA, FOUZIA, DJIMI** et ma belle-sœur **WASILA***

Pour votre amour et votre soutien, Je ne peux jamais assez-vous remercier, d'être à mes côtés.

Vous comptez beaucoup pour moi et notre complicité m'est très chère.

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

*A mon binôme et ma sœur **AHLEM***

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*Je dédie ce travail à **tous mes amis (es)**, mes nouveaux (**MEHAMED ISLAM et IMAD**) et mes nièces (**AYA, AMIRA, GHOFRANE, SIDRA NOORSIIN** et la petite **RIMEL**).*

HANNANE

Je dédie ce modeste travail

*A mes très **chers parents***

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie. Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents. Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.

*A mes frères **ABDERRAZEK, BELKACEM***

Veillez trouvez 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 mes Sœurs **SOUMIA, ZAKIA, IMANE***

Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire et je ne trouverais les mots pour vous exprimez mon affection et mon estime. Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, le respect et l'estime que je vous dois

*A mon fiancé **MOHAMMED,***

Qui n'est pas cessée de m'encourager.

*A mon binôme, ma sœur **HANNANE,***

On est passé par des moments tendus, difficiles, stressants mais aussi par de bons moments inoubliables durant tout notre cursus. Ces sacrifices qu'on a faits ont porté leur fruit. Je vous souhaite à tous prospérité, succès, santé dans votre vie familiale et professionnelle.

*Je dédie ce travail à ma belle-sœur **NEDJMA**, mes beaux-frères **MUSTAPHA** et **BRAHIM**, à tous mes amis (es), et mes cousines plus spécialement à : **YASMINE, YASMINA, KHALIDA, MERIEM, LAMIA, ROKAYA, ROSA, DYHIA, YACINE**, sans oublier mes nièces et mes neveux : **LOUDJAIN, WALAA, MARWA, RAMZI, IYES** et **ABDERAOUF**, je vous souhaite tous un avenir plein de succès.*

AHLEM

Sommaire

Introduction générale	Page 01
PARTIE 1 : LA PARTIE THEORIQUE	
Chapitre I : Les immunoglobulines intraveineuses	
I.1.Généralités	Page 02
I.2.Historique	Page 03
I.3.Les immunoglobulines	Page 04
I. 3.1. Définition	Page 04
I.3.2.Structure générale d'un monomère d'IG	Page 04
I.3.3.Classes et sous-classes d'immunoglobulines	Page 06
I.3.4.Caractéristique des immunoglobulines	Page 07
I.3.5. relations structure/Activité	Page 08
I.3.5.1.Fragment Fab	Page 08
I.3.5.2.Fragment Fc	Page 08
I.3.5.3.Fragment Fab'2	Page 09
I.3.6.Immunoglobulines monoclonaux et polyclonaux	Page 09
I.3.6.1.Les Immunoglobulines monoclonaux	Page 09
I.3.6.2. Les Immunoglobulines polyclonaux	Page 11
I.4.Les immunoglobulines intraveineuses	Page 12
I.4.1.Définition	Page 12
I.4.2. Préparation des immunoglobulines intraveineuses	Page 12
I.4.3.Pharmacologie et pharmacocinétique	Page 14
I.4.4.Mecanisme d'action des immunoglobulines intraveineuses	Page 14
I.4.4.1.Mécanismes dépendants du fragment Fc des IgIV	Page 14
I.4.4.2.Effets des Ig IV sur les protéines du complément	Page 15
I.4.4.3.Modulation de la libération et de la synthèse des cytokines par les monocytes et lymphocytes	Page 15
I.4.4.4.Modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose par les IgIV	Page 16
I.4.4.5.Modulation de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques	Page 17
I.4.4.6.Neutralisation des auto-anticorps circulants	Page 17
I.4.4.7.Sélection de répertoire des lymphocytes B et des lymphocytes T	Page 18
I.4.4.8.Interaction avec les molécules a la surface des cellules effectrices du système immunitaire	Page 18
I.4.4.9.Épargne cortisonique	Page 19
I.4.4.10.Remyélinisation	Page 19
I.4.4.11.Le rôle des IgIV dans la substitution	Page 19
I.4.5.Principales molécules d'IGIV disponibles en pharmacie centrale de CHU Blida	Page 21
I.4.5.1.INTRATECT	Page 21
I.4.5.2.PRIVIGEN	Page 22
I.4.6.Indications des immunoglobulines intraveineuses	Page 24
I.4.6.1.Indications prioritaires	Page 25
I.4.6.2.Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échecs des alternatives thérapeutiques	Page 26
I.4.6.3.Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie	Page 28
I.4.7.Les effets secondaires des IgIV	Page 29

I.4.8.Complications	Page 29
I.4.8.1. les accidents thromboemboliques	Page 29
I.4.8.2.L'hémolyse	Page 30
I.4.8.3. La méningite aseptique	Page 30
I.4.8.4. Des réactions anaphylactoïdes sévères, voire fatales	Page 31
I.4.8.5.Très faible risque d'infection	Page 31
I.4.8.6. Hépatite non infectieuse	Page 31
I.4.8.7. Insuffisance rénale	Page 32
I.4.8.8. Eruption cutanées	Page 32
I.4.9.Mises en garde et précautions	Page 33
I.4.10.Contre-indications	Page 34
I.4.11. Interactions médicamenteuses	Page 35
I.4.12.Grossesse, allaitement et fertilité	Page 35
I.4.13.Composition des préparations d'IgIV	Page 37
I.4.14.Modalité d'administration en immunomodulation	Page 38
Chapitre II : IGIV dans la paralysie flasque et les maladies neurologiques	
II.1.la poliomyélite antérieure aiguë	Page 41
II.1.1. Définition	Page 42
II.1.2.Historique	Page 42
II.2. Syndrome post- poliomyélitique	Page 45
II.2.1.Définition	Page 45
II.2.2.Physiopathologie	Page 46
II.2.3. symptômes	Page 47
II.2.4.Critères diagnostiques	Page 47
II.2.5.Diagnostic différentiel	Page 48
II.2.6.Facteurs de risque du syndrome post -polio	Page 49
II.2.7.Le traitement de la SPP par IgIV	Page 50
II.2.8.Evolution	Page 51
II.3.Syndrome de Guillain-Barré	Page 52
PARTIE 2 : LA PARTIE PRATIQUE	
I. Introduction	Page 53
II. Objectif	Page 53
III. Matériels et méthodes	Page 53
III.1.Le type d'enquête	Page 53
III.2.La période de l'enquête	Page 53
III.3.La population d'étude et la taille de l'échantillon	Page 54
III.4. Le type de recrutement	Page 54
III.4.1.Les critères d'inclusion	Page 54
III.4.2.Les critères d'exclusion	Page 54
III.5.Procédure	Page 54
III.6.Recueil des données et critères de jugement	Page 55
III.7.Lieu de l'étude	Page 55
III.8.Analyse statistique	Page 55
IV. Résultats	Page 56
IV.1.Caractéristique générale de la population d'étude	Page 56
IV.1.1.Répartition des cas selon le sexe (n= 14)	Page 56
IV.1.2.Répartition des cas selon l'âge	Page 56

IV.2.Les caractéristiques statistiques	Page 57
IV.2.1.Périmètre de marche (PM)	Page 57
IV.2.2.EVA douleur	Page 58
IV.2.3.Echelle de Borg (la fatigue)	Page 59
IV.2.4.La force musculaire	Page 60
IV.2.4.1.La force musculaire au membre inférieur gauche	Page 60
IV.2.4.2.La force musculaire au membre inférieur droite	Page 61
IV.2.5.Test de marche	Page 62
IV.2.5.1.Test de marche 10 m	Page 62
IV.2.5.2.Test de marche 6 min	Page 63
V. Discussion	Page 64
V.1.Les limites de l'étude	Page 64
V.2. Analyse des résultats	Page 64
VI. Conclusion	Page 65
Conclusion générale	Page 66
Références bibliographiques	Page 67

Liste des tableaux

Tableau 01 : Principales caractéristique des immunoglobulines.....	08
Tableau 02 : Prévention et gestion des effets indésirables liés à la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses.....	36
Tableau 03 : Vitesse de perfusion en fonction du poids.....	39
Tableau 04 : liste non exhaustive des diagnostics différentiels du SPP.....	48
Tableau 05 : distribution du genre dans la population polio.....	56
Tableau 06 : Répartition des patients selon leur âge et IMC (n=14).....	56
Tableau 07 : La moyenne de périmètre de marche avant et après IgIV chez 14 patients.....	57
Tableau 08 : La moyenne d'EVA douleur avant et après IgIV chez 14 patients.....	58
Tableau 09 : La moyenne d'Echelle de Borg avant et après IgIV chez 14 patients.....	59
Tableau 10 : La moyenne de la force musculaire au membre inférieur gauche (MIG).....	60
Tableau 11 : La moyenne de la force musculaire au membre inférieur droite (MID).....	61
Tableau 12 : La moyenne de test de marche pour 10 m.....	62
Tableau 13 : La moyenne de test de marche pour 6 min.....	63

Liste des figures

Figure 1 : Structure des IgG humaines normales.....	04
Figure 2 : Schéma explicatif des domaines variables et constants d'une immunoglobuline (Ig)	05
Figure 3 : Différentes classes et sous classes des immunoglobulines.....	06
Figure 4 : Le traitement protéolytique des immunoglobulines.....	09
Figure 5 : Production des An monoclonaux par la technique des hybridomes.....	10
Figure 6 : Différents types d'anticorps monoclonaux fabriqués au cours des années.....	10
Figure 7 : Catégories d'anticorps.....	11
Figure 8 : Schéma de la préparation d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses.....	13
Figure 9 : Mécanisme d'action du rituximab (anti-CD20).....	16
Figure 10 : Rôle du réseau idiotypique (des anticorps dirigés contre des anticorps).....	18
Figure 11 : INTRATECT 100g/l.....	21
Figure 12 : PRIVIGEN 100mg/ml.....	22
Figure 13 : Eruption érythémateuse au cours d'un traitement IgIV.....	33
Figure 14 : Evolution du titre des anticorps anti-facteur VIII en fonction du temps chez un malade traité par les IgIV. Les flèches indiquent l'administration d'IgIV (400mg/kg/jour).....	38
Figure 15 : Poliovirus et ses récepteurs.....	41
Figure 16 : Enfants avec poliomyélite.....	42
Figure 17 : Stèle égyptienne de la 18 ^e Dynastie.....	43
Figure 18 : Pays endémiques de la poliomyélite en 1988 et en 2003.....	44
Figure 19 : Plaque motrice et neuromédiation D'après Halstead.....	45
Figure 20 : répartition des patients selon le sexe.....	56
Figure 21 : Les bénéfices des IgIV sur le périmètre de marche.....	57
Figure 22 : Le bénéfice en antalgie des IgIV.....	58

Figure 23 : Le bénéfice des IgIV sur la fatigue.....	59
Figure 24 : Le gain de la force musculaire après le traitement IgIV au MIG.....	60
Figure 25 : Le gain de la force musculaire après le traitement IgIV au MID.....	61
Figure 26 : Le bénéfice des IgIV sur la marche pour 10 m.....	62
Figure 27 : Le bénéfice des IgIV sur la marche de 6 min.....	63

Abréviations

Ac	Anticorp
AC	Acétylcholine
Ag	Antigène
ADCC	Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisations de Mise sur le Marché
AMPc	Adénosine Monophosphate Cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ANCA	Anticorps Anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ARN	Acide Ribonucléique
ARN _m	Acide Ribonucléique messenger
BCR	Récepteur des Cellules B
CD ₄ ⁺	Cluster of Differentiation caractéristique aux lymphocytes T4
CD ₈ ⁺	Cluster of Differentiation caractéristique aux lymphocytes T8
CREB	C-AMP Response Element Binding Protein
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
DC	Dendritique Cellule
DICV	Déficit Immunitaire Commun Variable
EBA	Epidermolyse Bulleuse Acquisée
EPP	Eau Pour Préparation injectables
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FcRn	Neonatal Fc Receptor
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
HLA	Human Leukocyte Antigen
IG	Immunoglobuline
IgIV	Immunoglobuline Intraveineuse
IGSC	Immunoglobuline Sous Cutané
IL	Interleukine
IFN gamma	Interferon gamma
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
NMM	Neuropathie Motrice Multifactorielle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAA	Poliomyélite Antérieure Aigüe
PFA	Paralysie Flasque Aigüe
PIDC	Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes Chroniques
PTT	La thrombocytopénie immune (TPI), anciennement purpura thrombopénique idiopathique (PTI).
RACH	Récepteur de l'Acétylcholine
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SGB	Syndrome de Guillain-Barré

SPP	Syndrome Post-Poliomyélite
TCR	Récepteur des Cellules T
Th	Lymphocyte T auxiliaire (helper)
TNF α	Facteur de Nécrose Tumorale
TGF bêta	Transforming Growth Factor bêta
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VWF	Facteur de Von Willebrand.

Résumé

Les immunoglobulines intraveineuses sont utilisées depuis plus de vingt ans dans des maladies dysimmunes et dans les déficits de l'immunité humorale. Leur utilisation connaît une croissance continue, qui a contraint à en réglementer la prescription. Les autorités de santé ont ainsi édicté des règles de bon usage afin de guider les cliniciens dans l'utilisation de ces traitements coûteux. Les maladies neurologiques, et notamment neuromusculaires auto-immunes figurent au premier rang des affections bénéficiant des immunoglobulines. Parmi celles-ci on trouve le syndrome post poliomyélitique et le syndrome de Guillain-barrée. Certaines des maladies bénéficiant des immunoglobulines polyvalentes nécessiteront un traitement de longue durée. C'est pourquoi des travaux seront nécessaires à l'avenir pour rationaliser encore l'utilisation des immunoglobulines et leur trouver des traitements alternatifs.

Mots-clés : Immunoglobulines intraveineuses, syndrome post poliomyélitique, syndrome de Guillain barrée.

Abstract

Intravenous immunoglobulins have been used for more than 20 years in immune-mediated disorders and humoral immunodeficiency. Their use has gradually increased, leading regulatory authorities to issue guidelines on the indications of these costly treatments. Neurological diseases, including autoimmune neuromuscular disorders such as the post-polio syndrome and Guillain–barré syndrome, are the main indications of intravenous immunoglobulins. Most patients with these diseases will need long-term maintenance therapy. Further research is needed to optimize the use of intravenous immunoglobulins and to find alternative treatments.

Keywords : Intravenous immunoglobulin, post-polio syndrome, Guillain–Barré syndrome.

ملخص

تستعمل الغلوبينات المناعية الوريدية منذ أكثر من عشرين عاما حيث عالجت امراض العجز المناعي.وان استخدامهما يشهد ارتفاعا ملحوظا .وهذا ما ادى الى تقليص تحريرها في الوصفات الطبية .السلطات الصحية تنظم الاستخدام الجيد لهذا العلاج المكلف .تعد الامراض العصبية بما في ذلك العصبية العضلية من اكثر الأمراض التي تستفيد من هذا العلاج و من بين هذه الأمراض نجد متلازمة مابعد شلل الأطفال و متلازمة غليان باري. بعض الأمراض المناعية تتطلب العلاج لمدة طويلة . هذا هو السبب في أنه يتطلب منا العمل في المستقبل على تبسيط استخدام الغلوبينات المناعية وإيجاد العلاجات البديلة.

كلمات البحث: الغلوبينات المناعية الوريدية . متلازمة مابعد شلل الأطفال. متلازمة غليان باري.

Introduction générale

Ces dix dernières années, la consommation des immunoglobulines polyvalentes (IgIV) n'a cessé d'augmenter dans le monde. Les indications neurologiques actuelles des IgIV, se fondant sur les études contrôlées ou ouvertes, sont présentées dans ce travail ainsi que les effets indésirables, les complications et le risque viral.

Contrairement aux autres thérapeutiques immunomodulatrices, les IgIV sont bien tolérées et d'administration aisée. Les études passées et récentes apportent des preuves indéniables quant à l'efficacité des IgIV dans le syndrome de Guillain-Barré, dans les polyradiculonévrites chroniques ou les neuropathies motrices avec blocs de conduction. Dans le syndrome post poliomyélitique, il existe des preuves tangibles d'efficacité des IgIV au cours des poussées, mais des études complémentaires comparant les IgIV aux autres traitements immunomodulateurs tels que les plasmaphérèses ou les corticoïdes sont attendus. Dans les autres indications neurologiques, telles que les neuropathies paranéoplasiques, les myosites à inclusions, la sclérose en plaques, il n'existe pas de preuve d'une efficacité à court et à long terme des IgIV.

Nous essayons donc dans ce travail de faire une mise au point sur les immunoglobulines intraveineuses et leur utilisation dans les maladies neurologiques et paralysie flasque notamment dans le syndrome post poliomyélitique et le syndrome de Guillain-Barré, avec une partie pratique sur l'évaluation de l'effet du traitement par immunoglobulines intraveineuses chez les sujets atteints du SPP.

PARTIE 1 :
LA PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :
LES IMMUNOGLOBULINES
INTRAVEINEUSES

I.1.Généralités :

Les immunoglobulines (Ig) désignent toutes les protéines du plasma ayant une activité anticorps. Les Ig polyvalentes (standard ou normales) proviennent du mélange de plasma de plusieurs milliers de donneurs de sang.

Elles subissent un traitement permettant d'abolir leur pouvoir anti-complémentaire et d'éliminer les agrégats. Ces préparations permettent d'apporter des quantités d'IgG plus importantes que les IgM. De plus elles ne génèrent ni douleur ni toxicité au point d'injection et leur biodisponibilité est immédiate.

L'efficacité et la sécurité des immunoglobulines intraveineuses sont explorées avec attention depuis 1970. Les indications reconnues actuellement en hématologie relèvent pour l'essentiel du traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs ou secondaires d'une part et de leur effet immunomodulateur au cours d'hémopathies auto-immunes d'autre part.

Les mécanismes d'action évoqués incluent le blocage de récepteur Fc, un effet anti-idiotypique, la neutralisation d'endotoxines bactériennes et la modulation de la production de cytokines. Le risque de transmission infectieuse, à ce jour essentiellement viral, de ce produit dérivé du sang souligne l'importance de la pertinence des indications pour ces produits par ailleurs fort coûteux.

Au cours des dernières années, la voie sous-cutanée a gagné des adeptes et peut être envisagée chez les malades devant être traités de façon chronique chez leur médecin ou à domicile.

Nous essayons donc dans ce chapitre de faire une mise au point sur l'utilisation des IgIV en tentant de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les principes de production de ces molécules ?
- Quels sont leurs modes d'action en immunomodulation et en substitution ?
- Quelles sont les molécules disponibles sur le marché ?
- Quelles sont leurs indications, comment juger de leur pertinence et quelles sont leurs effets secondaires ?

I.2. Historique :

L'utilisation potentielle du sérum humain dans les maladies infectieuses est suggérée dès la fin du XIXe siècle par Von Behring et Kitasato.

L'histoire moderne de la transfusion d'immunoglobulines (Ig) commence lorsque Cohn [1] met au point la méthode de précipitation à l'éthanol à froid.

Les protéines plasmatiques sont ainsi séparées en quatre fractions stables dont la seconde contient la plus grande partie des anticorps. Dans les années 1940, l'administration intramusculaire de petits volumes de telles préparations montre une efficacité prophylactique vis-à-vis des oreillons et de l'hépatite A.

La première observation d'un effet bénéfique des IgIV dans une maladie auto-immune fut celle de Barandun et Imbach au début des années 80, à propos de deux enfants porteurs d'une agammaglobulinémie et d'un purpura thrombopénique résistant aux traitements supprimeurs ; on constatait chez ces enfants une remontée du nombre des plaquettes et l'arrêt des saignements après chaque administration d'IgIV, à titre substitutif. Ce succès des IgIV dans une thrombopénie auto-immune fut confirmé sur une série de 7 patients et devient le point de départ d'un nouveau champ d'applications thérapeutiques des IgIV. De nouvelles indications sont en cours d'évaluation avec des résultats préliminaires encourageants.

Depuis, l'efficacité des IgIV ont été démontrée ou proposée dans un large éventail de pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques. Les IgIV ont le statut de médicament depuis janvier 1995 et sont distribuées par les pharmacies hospitalières dans la catégorie produits stables dérivés du sang. L'injection intraveineuse de ces préparations n'est à l'époque pas possible car elle s'accompagne de réactions sévères immédiates, anaphylactiques ou anaphylactoïdes [2]. Barandun et al. [2] démontrent les premiers que les molécules d'IgG séparées tendent à s'agréger et à acquérir une activité anticomplémentaire responsable de ces effets. C'est cette équipe dans les années 1960, en étroite collaboration avec la Croix Rouge suisse, qui modifie la méthode de Cohn et Oncley par l'abaissement du pH à 4, et plus tard par la présence de petites traces de pepsine pour inhiber la réaggrégation. Les conditions sont alors réunies pour l'utilisation thérapeutique d'IgIV.

I.3. Les immunoglobulines :

I. 3.1. Définition:

L'immunoglobuline est une glycoprotéine produite par les plasmocytes en réponse à un immunogène et a une fonction d'anticorps. Elle comporte une partie variable, différente pour chaque anticorps, pour reconnaître l'épitope d'un antigène apportée principalement par l'alimentation, la respiration ou par les invasions microbiennes ou virales, et une partie effectrice permettant que cette identification soit suivie d'effets dans le système immunitaire.

Les immunoglobulines ont un ϕ élevé et migrent en électrophorèse dans la zone des γ -globulines ou des β_2 -globulines. Elles sont transportées par le sang et diffusent dans les espaces extracellulaires [3].

I.3.2. Structure générale d'un monomère d'IG :

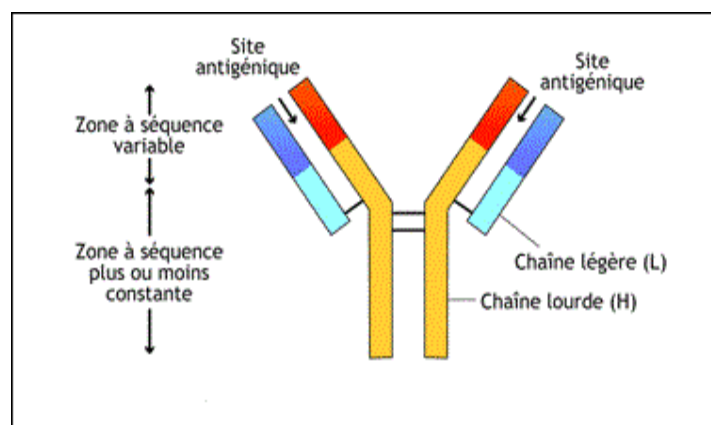


Figure 1 : Structure des IgG humaines normales [3].

La molécule d'immunoglobuline a une forme en Y. Elle est constituée de trois segments de taille égale reliés par une zone de jonction flexible. Toutes les immunoglobulines ont une structure de base identique. Elles sont formées de deux paires de chaînes lourdes et légères reliées par des ponts disulfures.

Les immunoglobulines sont composées de plusieurs types de sous-unités (chaînes), de masses variables (chaînes lourdes, chaînes légères), dérivés de gènes structuraux susceptibles d'être combinés et de réarrangés. L'extrémité commune des chaînes lourdes et des chaînes légères est très différente dans sa structure primaire et adaptée à la spécificité d'un antigène. La partie constante des immunoglobulines est responsable de leurs fonctions effectrices: fixation du complément, lyse antibactérienne, activité antivirale [4].

Les sous-unités sont constituées de répétitions de domaines de 110 acides aminés environ dont la structure se diffère en fonction du lymphocyte qui les produit. Les chaînes légères et les chaînes lourdes sont de divers types. Elles présentent des sous-groupes variant selon les individus et des zones hypervariables dépendant de l'antigène qu'elles reconnaissent [4].

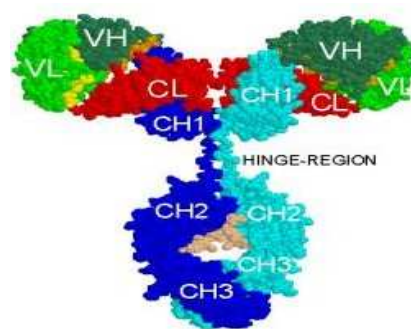


Figure 2 : Schéma explicatif des domaines variables et constants d'une immunoglobuline (Ig) [4]

Il faut le voir pour le croire : (V "variable", C "constant", H "heavy", L "light")

- 2 domaines variables : VL (chaîne légère) et VH (chaîne lourde) + 2 domaines constants : CH (lourde) et CL (légère). Au centre, il y a la région charnière (« hinge région ») constituée de chaînes lourdes de la partie constante.

I.3.3. Classes et sous-classes d'immunoglobulines :

On distingue cinq classes d'immunoglobulines : IgM, IgD, IgG, IgA et IgE qui peuvent être distinguées biochimiquement et fonctionnellement.

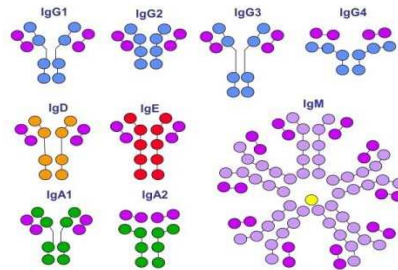


Figure 3 : Différentes classes et sous classes des immunoglobulines [4]

Les immunoglobulines A (IgA) sont des glycoprotéines présentant sous deux formes, une forme monomérique constituée de deux chaînes lourdes (α) et deux chaînes légères (κ ou λ) et représente 80% des IgA sériques. La deuxième forme est majoritaire dans les sécrétions (lait, la salive...). Les IgA regroupent deux sous classes: IgA1 qui se trouve, surtout, sous forme sérique et IgA2 qui se trouve, surtout, sous forme sécrétoire. La concentration d'IgA sériques est de 1 à 4,5 g/l. Elles ne fixent pas le complément et ne traversent pas le placenta [5].

Les immunoglobulines M (IgM) représentent environ 10% des Ig totales (1 à 2g/l dans le sérum). La molécule a une structure pentamérique (macroglobulines). Les IgM essentiellement confinées au compartiment intravasculaire, constituent la plupart des Ac " naturels " produits par les plasmocytes et sont majoritaires lors de la réponse primaire anti-infectieuse [5].

Les IgG sont glycoprotéines constituées de deux chaînes lourdes(γ) et deux chaînes légères (κ ou λ).Elle représentent 70 à 75%des immunoglobulines totales avec une concentration de 10 à 18 g/l. Elles regroupent quatre sous classes: IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 et qui représentent 66%,23%,7% et 4% d'IgG respectivement. La différence entre elles se réside dans la région charnière et dans le nombre des ponts disulfures. Les IgG (1, 2,3) fixent le complément.

Seulement les IgG1 et IgG3qui peuvent traverser le placenta. Ce sont des anticorps à action prolongée contre des antigènes solubles : antibactériens, antiviraux, anti-Rh, etc... [5]

Les IgD et les IgE ont une structure presque identique de celle des IgG. Il n'y a pas de sous-classe pour les IgD, ni pour les IgE [5].

I.3.4.Caractéristique des immunoglobulines :

Les IgA jouent un rôle important dans la lutte contre les bactéries et virus dans les muqueuses (voies respiratoires ou digestives, par exemple). Le rôle essentiel des immunoglobulines A est d'empêcher les agents pathogènes de se lier à la cellule et plus spécifiquement aux cellules de recouvrement constituant les muqueuses et l'épiderme (couche superficielle de la peau). Leur durée de vie est courte mais, comme elles sont rapidement remplacées, ce sont les IgA qui sont le plus synthétisées par l'organisme [6].

Les IgD sont une variété d'immunoglobulines le plus souvent attachées à la surface des lymphocytes B où elles jouent un rôle de récepteurs des antigènes. Elles interviendraient dans la maturation des lymphocytes, c'est-à-dire dans le mécanisme permettant à ces globules blancs de devenir efficaces [6].

Les IgE ont un rôle clé dans la défense contre les parasites et dans le mécanisme de l'allergie. Elles sont plus volumineuses que les immunoglobulines G. Elles sont sécrétées par les plasmocytes, dans la peau, les voies digestives, les amygdales (tonsilles) et les voies respiratoires. Cette variété d'immunoglobulines est reliée aux mastocytes et aux granulocytes basophiles. Dès la capture d'un antigène, l'immunoglobuline déclenche la libération de produit participant à la réaction inflammatoire, et d'histamine entrant dans la réaction allergique. Les concentrations d'immunoglobulines augmentent en cas d'allergie grave, et en présence de parasites (parasitose) dans le tube digestif [6].

Les IgM sont des immunoglobulines sécrétées lors du premier contact de l'organisme avec un antigène. C'est la première classe d'immunoglobulines libérée par les plasmocytes. La présence d'IgM dans le sang indique une infection en cours. Leur affinité pour l'antigène est plus faible que celle des IgG [6].

Les IgG sont les plus abondantes (75 à 80 % des anticorps circulants). Elles sont produites lors d'un contact avec un antigène qui se prolonge ou lors d'un second contact de l'organisme avec un antigène. C'est la réponse mémoire, principe selon lequel fonctionnent l'immunité acquise et les vaccins. D'autre part, elles fixent rapidement le complément. Leur affinité pour l'antigène est plus forte que celle des IgM. Enfin, les immunoglobulines G traversent le placenta et, de ce fait, entraînent une immunité passive chez le fœtus [6].

Tableau 01 : Principales caractéristique des immunoglobulines [4]

Classe d'isotype	Caractéristiques principales	[g/L]	½ vie (j)
IgM	-Base de la réponse primaire -Faible affinité, forte avidité	0,5 à 2,5	5
IgD	-Récepteurs des lymphocytes B	Traces	3
IgG (IgG 1, 2, 3,4)	-Le plus abondant -Base des réponses secondaire -Traverse le placenta	7 à 15	23
IgE	-Médiateur de l'allergie -Défense anti-helminthe	0,02 à 0,5	2
IgA (IgA 1,2)	-Le plus abondants dans les sécrétions -Traverse les cellules épithéliales	1,5 à 4,5	6

I.3.5. relations structure/Activité [6] :

Les fragments d'immunoglobulines générés par protéolyse se sont révélés très utiles pour comprendre les relations structure/fonction des immunoglobulines.

I.3.5.1.Fragment Fab :

La digestion par la papaïne casse la molécule d'immunoglobuline au niveau de la région charnière avant le pont disulfure inter-chaîne (Figure 4). Cela conduit à la formation de deux fragments identiques.

Liaison à l'antigène : Ces fragments ont été appelés Fab car ils contiennent les sites de liaison à l'antigène de l'anticorps. Chaque fragment Fab est monovalent. Le site de liaison de l'anticorps est créé par la mise en commun des domaines VH et VL. Des combinaisons de différents domaines VH et VL conduit à des anticorps qui peuvent se lier à des déterminants antigéniques différents.

I.3.5.2.Fragment Fc :

La digestion par la papaïne génère aussi un fragment qui contient le reste des deux chaînes lourdes. Ce fragment a été appelé Fc car il cristallisait facilement.

Fonctions effectrices : Les fonctions effectrices des immunoglobulines sont essentiellement portées par cette partie de la molécule. Des fonctions différentes sont portées par différents domaines du fragment Fc. Normalement, le fait qu'un anticorps puisse exercer une fonction dépend de sa fixation préalable à l'antigène.

I.3.5.3.Fragment Fab'2 :

Le traitement des immunoglobulines à la pepsine conduit à un clivage de la chaîne lourde après le pont disulfure localisé entre les deux chaînes lourdes, ce qui conduit à la formation d'un fragment contenant les deux sites de liaison à l'antigène (figure 4). Ce fragment a été appelé Fab'2 car il est divalent. La région FC de la molécule est digérée en courts peptides suite au traitement à la pepsine.

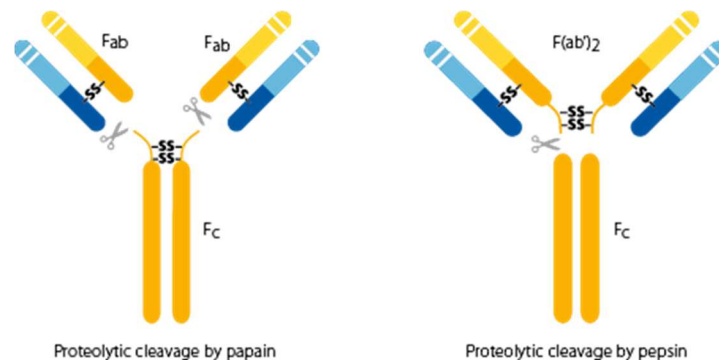


Figure 4 : Le traitement protéolytique des immunoglobulines [6]

I.3.6.Immunoglobulines monoclonaux et polyclonaux :

Le système immunitaire produit relativement facilement des anticorps contre les grosses molécules comme les protéines et les polysaccharides, on qualifie ces molécules d'immunogènes. Cependant les molécules de petite taille (ex. hormones stéroïdiennes, petits peptides, etc.) sont très peu antigéniques. On peut cependant produire des anticorps contre de petites molécules qu'on appelle alors "haptènes". [7].

I.3.6.1.Les Immunoglobulines monoclonaux : nous allons injecter un Ag chez la souris :

On va isoler les cellules de rate (contenant l'anticorps produit par la souris) que l'on va faire s'hybrider avec des cellules de myélome qui elles sont immortelles. Après sélection des clones, ceci va nous permettre d'obtenir des anticorps monoclonaux qui pourront s'attaquer à l'épitope que nous aurons choisi [7].

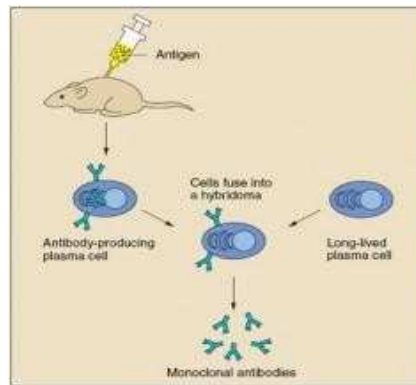


Figure 5 : Production des An monoclonaux par la technique des hybridomes [7]

Les progrès de la biologie moléculaire, au cours des années 1980, ont permis la production d'abord d'anticorps chimériques, puis d'anticorps humanisés et enfin d'anticorps totalement humains «u-mab». Depuis, le développement et l'utilisation clinique de ces anticorps monoclonaux ont connu un essor spectaculaire [7].

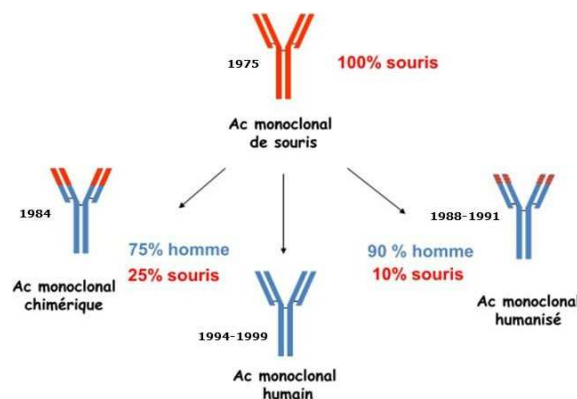


Figure 6 : Différents types d'anticorps monoclonaux fabriqués au cours des années [6].

Les anticorps monoclonaux comme, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, ont pris place aujourd'hui dans le traitement standard de nombreuses formes :

- traitement immunosuppresseur : (maladies auto-immunes et inflammatoires, rejet de greffe)
- traitement anticancéreux (élimination des cellules cancéreuses)
- cardiologie (traitement anti-thrombotique)
- infectiologie (prophylaxie antivirale)
- allergologie (traitement asthme)

I.3.6.2. Les Immunoglobulines polyclonales : *nous allons injecter un Ag chez la souris :*

On prélève le sérum de cet animal après qu'il a eu le temps de produire une quantité suffisante d'anticorps. Le sérum contenant principalement l'anticorps recherché est souvent appelé antisérum. Évidemment cet antisérum, en plus d'être polyclonal, est polyvalent. Il contient des anticorps contre toutes les protéines étrangères (virales, bactériennes) auxquelles l'animal a été exposé plus ou moins récemment. Il devient alors souvent nécessaire de purifier l'anticorps qui nous intéresse [8].

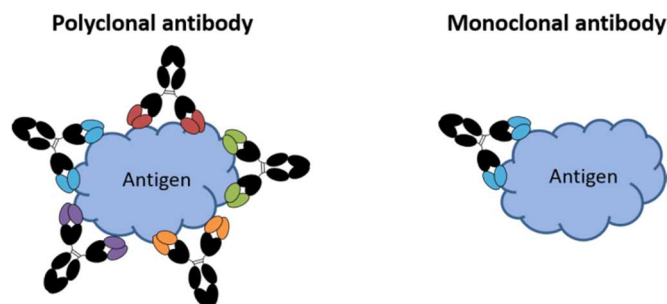


Figure7 : Catégories d'anticorps.

Comparaison des anticorps polyclonaux, qui se lient au même antigène, mais à des épitopes différents, avec des anticorps monoclonaux qui se lient tous au même épitope sur un antigène cible [9].

I.4.Les immunoglobulines intraveineuses :

I.4.1.Définition :

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines (Ig) polyclonales (ou polyvalentes) provenant du plasma sanguin. Elles sont généralement obtenues par un procédé de fractionnement à partir de mises en commun de plasma de 1 000 à 10 000 donneurs sains. Leurs composantes ont ainsi, en moyenne, un large spectre de réactivité immunitaire dû à l'ensemble d'allo-anticorps, d'auto-anticorps et d'anticorps dirigés contre des anticorps (anti-idiotypes) qui reflète des répertoires d'anticorps d'une population [10].

I.4.2. Préparation des immunoglobulines intraveineuses :

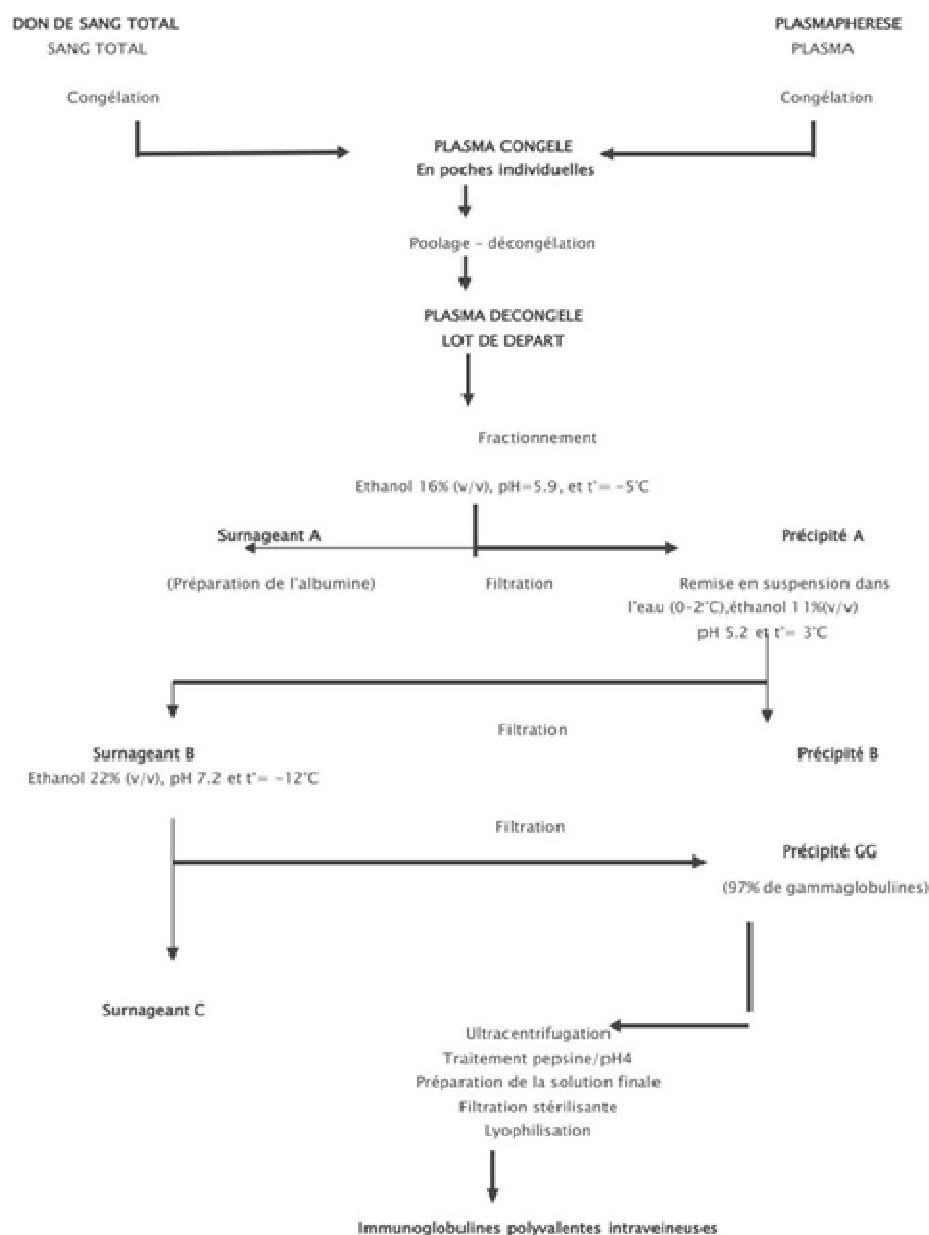
Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou veinoglobulines sont préparées à partir d'un pool de plasma humain (1000-10000 donneurs) selon un procédé qui varie en fonction du fabricant, mais qui aboutit dans tous les cas à la production d'un concentré d'immunoglobulines G (IgG) lyophilisées ou non, pures (degré de pureté supérieur à 99.9) et non agrégées, et ayant gardé leurs propriétés fonctionnelles. Plusieurs techniques sont utilisées pour garantir une sécurité optimale du produit : une sélection attentive des donneurs ; un criblage préventif du sang pour l'ensemble des agents infectieux transmissibles connus ; l'utilisation de techniques modernes d'inactivation virale ; et finalement des méthodes de caractérisation biologiques et pharmacologiques et tests du produit fini [11].

Le procédé est réalisé en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication et comprend les étapes suivantes: prépurification du plasma (cryoséparation par cryoprécipitation), précipitation éthanolique (16% m/m), fractionnement à l'acide caprylique (pH 4.8 +/- 0.1), étapes de purification successives par chromatographies contribuant à la maîtrise du profil de pureté et de sécurité virale, différentes étapes de filtration et d'ultrafiltration et deux étapes dédiées à l'inactivation/élimination virale (traitement solvant/détergent et nanofiltration 20 nm). Le médicament est ensuite formulé avec de l'eau pour une préparation injectable [12].

Une durée de conservation de 2 ans à une température comprise entre 2 et 8°C est accordée. Le produit peut être aussi sorti du réfrigérateur, sans y être remis, pour une durée

maximale de 1 an à une température ne dépassant pas 25°C et sans dépasser la durée de conservation initiale. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement. Grâce à ces procédés de préparation et au respect des critères de l'OMS et des guidelines européennes, l'utilisation thérapeutique des IgIV comporte actuellement très peu de risques ou d'effets secondaires [12].

Figure 8 : Schéma de la préparation d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses [7].



I.4.3. Pharmacologie et pharmacocinétique :

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et entièrement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse. La solution se répartit rapidement entre le plasma et le fluide extravasculaire ; après environ 3 à 5 jours, l'équilibre est atteint entre les compartiments intra- et extravasculaires. La demi-vie médiane des IgG après administration est de 30 à 40 jours. Cette demi-vie peut varier selon le patient [11].

Chez les patients atteints d'un déficit primitif en anticorps, les demi-vies des IgG semblent plus longues que chez les individus normaux, de 30 à 40 jours pour les IgG₁, IgG₂ et IgG₄, de 20 à 24 jours pour les IgG₃ [11].

I.4.4. Mécanisme d'action des immunoglobulines intraveineuses :

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.

I.4.4.1. Mécanismes dépendants du fragment Fc des IgIV :

L'effet thérapeutique des IgIV implique le blocage et la saturation des récepteurs R_{FC} des macrophages par les fragments constants des IgIV. Ce blocage conduirait à une diminution de la phagocytose et de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Les Ig pourraient bloquer un autre type de récepteur, le FcRn. Il est présent à la surface de nombreuses cellules, en particuliers les cellules endothéliales, permettant l'internalisation des IgG. L'internalisation via le FcRn permet de protéger les IgG sérique de la dégradation protéique en les isolant des voies lysosomales et en les recyclant dans la circulation. Ainsi, en saturant les FcRn, les IgIV pourraient accélérer le catabolisme des IgG auto immunes. De plus les IgIV augmenteraient l'expression du FcRIIb inhibiteur à la surface des macrophages et des lymphocytes B et diminueraient l'expression des récepteurs activateurs monocytaires, régulant négativement la réponse immune [13].

I.4.4.2.Effets des Ig IV sur les protéines 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 [14]. Ce mécanisme pourrait aussi intervenir au cours de la myasthénie et du syndrome de Guillain-Barré [15]. Les IgIV sont de plus capables de lier les anaphylotoxines C3a et C5a par la région Fab'2 et de moduler les fonctions des mastocytes [16].

L'effet des Ig IV peut se manifester en différents points de la cascade d'activation du complément. Les IgG humaines normales inhibent la dissociation du C3 en liant préférentiellement les fragments C3 et C4 activés, réduisant ainsi les quantités de C3b et C4b capables de se déposer in situ [17]. Les IgIV peuvent aussi réduire l'activation du complément en augmentant le clivage physiologique du C3b [16].

I.4.4.3.Modulation de la libération et de la synthèse des cytokines par les monocytes et lymphocytes :

La modulation de la production et/ou de la libération des cytokines est un mécanisme essentiel par lequel les IgIV exercent leur effet anti-inflammatoire in vivo et modulent l'activité des cellules B et des cellules T. Des études in vitro indiquent que les IgIV affectent directement la production des cytokines par les cellules T, les cellules B et les monocytes- macrophages.

Les IgIV altèrent le profil de production des cytokines dans des cultures de cellules mononuclées du sang périphérique obtenues à partir d'individus sains en présence de divers mitogènes. Ainsi, elles diminuent la production d'interleukines d'IL-2, d'IL-3, d'IL-4, d'IL-5, d'IL10, par des cellules en culture stimulées [18].

In vitro, les IgIV modulent également la production des cytokines lymphocytaires T. Elles diminuent in vitro la production de cytokines TH1 que sont l'IL-2 et l'interféron gamma (IFN- γ), tandis que leur effet sur la production des cytokines TH2 comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL- 6, et sur les monokines comme l'IL-8 et le facteur nécrosant des tumeurs (TNF- α) sont discordants [19].

Dans des cultures de monocytes purifiés ou de cellules mononuclées du sang périphérique, les IgIV se comportent comme des agents anti-inflammatoires et n'induisent pas la production d'IL-1 et de TNF-alpha. Elles stimulent la production et la libération de l'antagoniste naturel de l'IL-1 l'IL-ra [20]. Il a été suggéré que les IgIV inhibent la production de TNF-alpha et d'IL-1 induite par le lipopolysaccharide (LPS) via une élévation des concentrations intracellulaires d'adénosine-monophosphate cyclique (AMPc) dans les suites de l'interaction des IgIV avec les récepteurs Fcγ à la surface des monocytes [21].

L'inhibition de la libération des cytokines monocytaires par les IgIV explique en partie les effets anti-inflammatoires des Ig IV [22], en particulier dans le traitement de la maladie de Kawasaki, du syndrome de Guillain-Barré, du pemphigus vulgaire et au cours de laquelle la résolution de la fièvre est le plus souvent observée dans les heures qui suivent la perfusion d'IgIV.

I.4.4.4. Modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose par les IgIV :

Les Ig IV sont capables de moduler l'apoptose, In vitro, les Ig IV induisent l'apoptose de cellules leucémiques lymphocytaires ou monocytaires et de cellules B humaines amygdaliennes stimulées par un anticorps anti-CD40 ; anti-CD20... [23].

Des anticorps IgG1 anti-CD20 (rituximab) dans traitement de myasthénie ont été développés pour cibler spécifiquement la lignée lymphocytaire B, et sont indiqués dans de nombreuses hémopathies lymphoïdes B et dans certaines maladies auto-immunes.

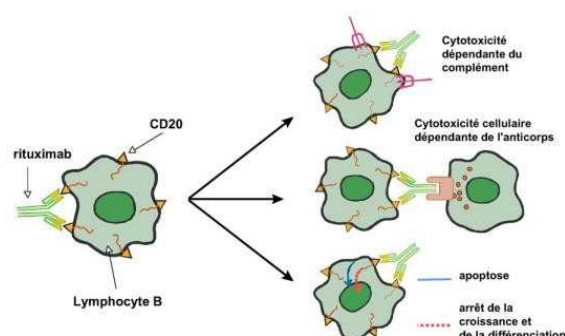


Figure 9: Mécanisme d'action du rituximab (anti-CD20) [23]

I.4.4.5. Modulation de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques :

Le rôle des IgIV sur l'initiation et la polarisation des réponses immunes pourrait également être la conséquence d'un effet sur les cellules dendritiques. Bayry et al. ont montré que les IgIV entraînaient une inhibition de la maturation phénotypique et fonctionnelle des cellules dendritiques, associée à une diminution de l'expression des molécules de costimulation CD40, CD80, CD86 ainsi que des marqueurs de surface CD1a, CD11c, CD83 et HLA-DR [24].

I.4.4.6. Neutralisation des auto-anticorps circulants :

L'inhibition de l'activité des auto-anticorps par les IgIV a été démontrée pour le syndrome de Guillain Barré. Les immunoglobulines neutralisent les auto-anticorps pathogènes en entrant en compétition avec l'antigène cible d'une part. D'autre part, les immunoglobulines (IgIV et anticorps du patient) sont porteuses de fragments antigéniques spécifiques sur leur portion variable Fab. Ce sont les idiotypes. Plusieurs études ont montré l'existence d'anticorps anti-idiotypiques capables de neutraliser les auto-anticorps dans les IgIV polyvalentes. Elles se lient ainsi à l'idiotype sur le fragment Fab de l'auto-anticorps et le neutralisent. Ce mécanisme explique en partie les effets à court terme des IgIV. Les IgIV ne contiennent par contre pas d'auto-anticorps dirigés contre les idiotypes fortement exprimés sur les fragments Fab des Ig humaines normales [13].

L'inhibition de l'activité des auto-anticorps par les IgIV a été démontrée pour les anticorps anti-facteur VIII, anti-thyroglobuline, anti-DNA, anti-facteur intrinsèque, anti-nerf périphérique, anti-glyco-protéine IIb/IIIa, anti-antigène S, Anca, anti-RACH dans la myasthénie ainsi que pour les anticorps bloquants du syndrome de Guillain-Barré. En situation d'allogreffe rénale, les Ig IV sont capables de diminuer la production d'anticorps anti-HLA de façon prolongée, probablement par un mécanisme de type idiotype/anti-idiotype [25].

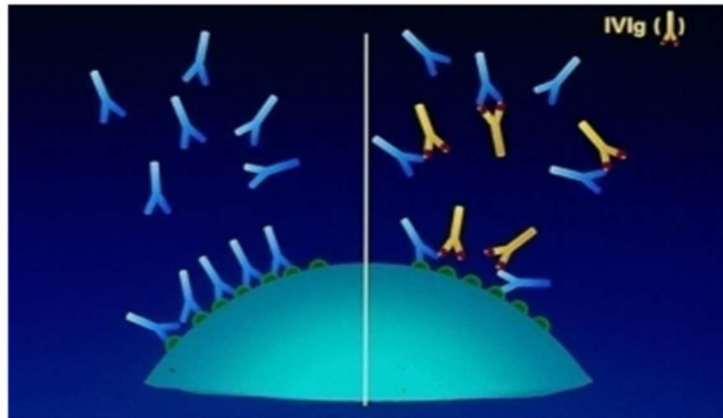


Figure 10 : Rôle du réseau idiotypique (des anticorps dirigés contre des anticorps) [26]

I.4.4.7.Sélection de répertoire 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. Les IgIV pourraient sélectivement activer, une sous-population de cellules B et modifier leur cours du PTI [27] et de la maladie de Kawasaki [28].

L'addition d'IgIV dans un système de culture lymphocytaire B in vitro diminue de 50 à 80% l'expansion des lymphocytes B activés par la voie CD40/CD40L, en diminuant la prolifération cellulaire et sans majoration de l'apoptose. Dans un modèle murin [29], les IgIV stimulent la sécrétion d'anticorps naturels et entraînent une délétion des lymphocytes B immatures par une liaison prématurée au BCR. L'induction de la synthèse d'anticorps naturels in vitro et in vivo par les IgIV pourrait moduler l'expression du répertoire des lymphocytes B auto-réactifs chez les patients ayant des maladies auto- immunes.

I.4.4.8.Interaction avec les molécules a la surface des cellules effectrices du système immunitaire :

Les IgIV contiennent des anticorps dirigés contre les régions constante et variable de la chaine Beta du récepteur des lymphocytes T, et contre les molécules CD4 [30] et CD5 [31]. La présence d'anticorps anti-CD5 au sein des IgIV a été démontrée. De même, les IgIV et les fragments (Fab') 2 d'IgIV sont capables de se fixer sur la molécule CD4 a la surface des lymphocytes ainsi que sur une molécule recombinante soluble de CD4.

Des résultats préliminaires obtenus avec des peptides de synthèse dérivés de régions de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) impliquées dans la liaison des cellules T indiquent que les IgIV contiennent des anticorps dirigés contre ces molécules HLA. Il a récemment été mis en évidence une liaison des IgIV avec un peptide correspondant à une séquence de l'hélice alpha-I du premier domaine de HLA-B7-01. Ce

Déterminant est impliqué dans l'interaction entre la molécule HLA de classe I et le récepteur des cellules T (TCR).

I.4.4.9.Épargne cortisonique :

Au cours de l'asthme traité par corticoïdes per os, les IgIV augmenteraient de façon significative l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes et permettraient ainsi d'augmenter la sensibilité des sujets traités aux corticoïdes [13].

I.4.4.10.Remyélinisation :

Les Ig naturelles peuvent influencer la remyélinisation. Miller et al. Ont montrés que certains anticorps étaient capables d'accélérer le processus de remyélinisation au niveau du système nerveux central dans le modèle de l'encéphalite murine de Theiler. Warrington a isolé 2 anticorps dirigés contre les antigènes de surface des oligodendrocytes qui ont une action de promotion sur la remyélinisation. Certaines données suggèrent qu'elles pourraient également agir en modulant la phagocytose de la gaine de myéline [13].

I.4.4.11.Le rôle des IgIV dans la substitution :

Les IgIV sont largement utilisées en complémentation dans le traitement de certains déficits immunitaires. Le taux d'IgG plasmatique chez des patients après infusion d'IgIV à des doses de remplacement atteint 12-14 mg/ml par opposition aux 25-35 mg/ml atteints lorsque les IgIV sont administrées à fortes doses en tant qu'agent immunorégulateur (dans le traitement des désordres auto-immuns ou inflammatoires). Des études récentes se sont penchées sur l'effet de ces doses de remplacement sur la biologie de cellules dendritiques (DCs) provenant de patients atteints de déficits immunitaires, ce qui a permis de regarder le statut des DCs de patients présentant une agammaglobulinémie liée à l'X, maladie caractérisée par un appauvrissement en lymphocytes B et en anticorps circulants. Chez ces patients, la différenciation des DCs à partir des monocytes est quasi nulle. Il a été montré que des

concentrations physiologiques en anticorps naturels anti-CD40, purifiés à partir des IgIV pouvaient restaurer des phénotypes normaux. De plus, le processus de maturation induit par les anticorps naturels dirigés contre CD40 est accompagné d'une augmentation de la production de l'IL-10 et d'une diminution de celle de l'IL12. L'activation de la voie CAMP-réponse élément-binding protéine-1 (CREB-1) est également observée dans ces conditions [32]. Ces résultats suggèrent que les cellules B jouent un rôle dans le développement des cellules dendritiques, au moins à travers la production d'anticorps naturels anti-CD40.

Les déficits immunitaires communs variables (DICV) se présentent comme un groupe de déficits immunitaires hétérogènes associé à de faibles concentrations en Ig sériques, un défaut de production d'anticorps spécifiques et à une susceptibilité accrue aux infections bactériennes des tractus respiratoires et gastro-intestinaux [33]. Les IgIV ont montré leur efficacité dans le fait qu'elles préviennent les patients des infections récurrentes chez la plupart des patients DICV. Les mécanismes expliquant l'efficacité du traitement de ces pathologies par les IgIV restent encore à élucider. L'effet des doses de remplacement d'IgIV sur la différenciation de DCs provenant de patients DICV a été analysé. Comme cela avait été précédemment décrit, ces DCs présentent un défaut de différenciation [34]. Cependant, les DCs différenciées *in vitro* en présence d'IgIV voient une expression accrue du CD1a (marqueur des DCs différenciées) et des molécules de co-stimulation CD80, CD86 et CD40 (molécules clés du dialogue T-DCs), comparé à des DCs différenciées en présence de plasma autologue seul [35]. Ainsi, contrairement aux effets inhibiteurs décrits pour des fortes doses d'IgIV [36], les IgIV à des doses de remplacement exercent des effets agonistes sur la différenciation des DCs.

I.4.5.Principales molécules d'IGIV disponibles en pharmacie centrale de CHU

Blida :

I.4.5.1.INTRATECT : (informations prises de la notice)

INTRATECT® 50g/l et 100g/l, préparation d'immunoglobuline humaine normale provenant de dons de sang issus d'un large éventail de donneurs de la population, à administration intraveineuse (perfusion dans une veine). La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pale.



Figure 11 : INTRATECT 100g/l

Composition :

Intratect contient 50g/l de protéines plasmatiques humaines dont au moins 96% sont de l'immunoglobuline G(IgG).La distribution des sous-classes d'IgG est environ 57% d'IgG1, 37% d'IgG2, 3% d'IgG3, 3% d'IgG4, la teneur maximale en IgA est de 900 microgrammes/ml.

Les autres composants sont : glycine et eau pour préparation injectables.

Présentations :

INTRATECT® 50 mg/ml préparation d'immunoglobulines humaines pour perfusion IV, 5% liquide.

INTRATECT® 100mg/ml préparation d'immunoglobulines humaines pour perfusion IV, 10% liquide.

INTRATECT® 200mg/ml préparation d'immunoglobulines humaines pour perfusion IV, 20% liquide.

Conservation :

A CONSERVER à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

I.4.5.2.PRIVIGEN : (informations prises de la notice)

PRIVIGEN® immunoglobuline humaine normale pour administration intraveineuse. La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle. L'osmolalité est de 320mOsmol/kg donc il est isotonique. Le pH de la solution prête à l'emploi est de 4,6 à 5,0.



Figure 12 : PRIVIGEN 100mg/ml

Composition :

1ml de solution contient : 100mg de protéine plasmatique humaine dont la teneur minimale en immunoglobuline G(IgG) est de 98%. La distribution des sous-classes d'IgG est environ 69% d'IgG1, 26% d'IgG2, 3% d'IgG3, 2% d'IgG4, la teneur maximale en IgA est de 25 microgrammes/ml.

Les autres composants sont : L- proline et eau pour préparation injectables.

Privigen contient des traces de sodium (<1mmol/l). Ne contient pas de conservateur. Ne contient pas de stabilisateurs glucidiques (sucrose, maltose).

Présentation :

Solution en flacons : 2,5g/25ml, 5g/50ml, 10g/100ml, 20g/200ml.

Conservation :

Ne pas conserver à plus de 25°C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser Privigen s'il a été congelé. Ne pas secouer. Conserver le flacon dans l'emballage original à l'abri de la lumière.

Privigen est à usage unique. La solution ne contient aucun agent de conservation, et de ce fait, privigen doit être utilisé/perfusé immédiatement après ouverture.

I.4.6. Indications des immunoglobulines intraveineuses :

Bien que plusieurs préparations d'Ig soient officiellement approuvées et commercialisées dans de nombreux pays, elles ne le sont que pour un très faible nombre d'indications. Cependant, la pratique médicale a élargi progressivement leur application dans des maladies dont la cause présumée est auto-immune ou infectieuse, bien que le niveau de preuve de leur efficacité et de leur innocuité demeure le plus souvent faible.

Les indications thérapeutiques des IgIV sont doubles: substitution ou immunomodulation. Les IgIV ont servi initialement de traitement de substitution afin de remplacer les Ig dans le traitement des immunodéficiences primaires et secondaires en l'absence de production d'anticorps, exposant à un risque d'infections récurrentes. Grâce à une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action, elles ont par la suite servi de traitement immunomodulateur afin d'interrompre les réponses immunes pathologiques associées à plusieurs maladies auto-immunes ou inflammatoires (Thrombocytopénie immunologique primaire, Syndrome de Guillain-Barré, Maladie de Kawasaki, Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), Neuropathie motrice multifocale (NMM)).

En 2009, l'AFSSAPS, devenue l'ANSM, a pris la relève à l'échelle nationale, en collaboration avec la HAS et l'Institut National du Cancer, en préparant le référentiel de bon usage national sur les Ig humaines normales intraveineuses. Depuis 2009, l'ANSM a pris à son compte la proposition d'une hiérarchisation des indications de recours aux IgIV. Cette dernière mise à jour de la hiérarchisation des indications de recours aux IgIV proposée par l'ANSM a été diffusée en septembre 2013 [37].

L'objectif de ce travail est de **rappeler les usages prioritaires** de ces spécialités afin d'aider les prescripteurs dans leur pratique quotidienne, dans un contexte de tension d'approvisionnement et d'évolution du marché français.

La hiérarchisation des indications des Ig humaines a été établie selon le modèle suivant :

- les indications **prioritaires**.
 - les indications à réserver aux **urgences vitales** et/ou en **cas d'échec des alternatives thérapeutiques**.
 - les indications **non prioritaires** pouvant attendre la fin d'une pénurie.
-

Pour chaque type d'indications, une distinction est faite entre les situations validées par l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et celles hors-AMM.

I.4.6.1.Indications prioritaires [38] :

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 et chez l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir à des échanges plasmatiques dans les 6heures.

Situation hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires) :

- Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés, sous réserve de l'inclusion des patients dans un suivi de cohorte national (PTT en cours de publication).
- Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF avec syndrome hémorragique.
- 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' pas été vaccinée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence),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.
- Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HPA-1a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale.

- Traitement du rejet de greffe médié par Ac en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives.
- Hémochromatose néonatale (hépatite allo-immune congénitale):
 - en période néonatale dans les insuffisances hépatocellulaires néonatales.
 - en préventif chez les mères enceintes lors d'une grossesse ultérieure.

I.4.6.2.Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échecs des alternatives thérapeutiques [38] :

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 et neuropathie sensitive et motrice multifocale avec bloc de conduction (syndrome de Lewis et Sumner).
- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques.
- Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection.
- Myasthénie aigus dans les phases de poussées.

Situations hors-AMM (Protocoles thérapeutiques temporelles).

- Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlés par les antiépileptiques.
- Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine).
- Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine).
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse.
- Pemphigus en 3^{ème} intention après un traitement bien conduit en 1^{ère} intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab.
- 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.
- Anémie auto-immune hémolytique grave en impasse thérapeutique.
- Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immuns non paranéoplasiques.
- Pemphigoïde des muqueuses (ex pemphigoïde cicatricielle) avec atteinte muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire sévère et/ou atteinte laryngée, en impasse thérapeutique après un traitement de 3 à 6 mois par corticothérapie générale et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab ou en cas d'intolérance à ces traitements.
- Epidermolyse bulleuse acquise (EBA) avec atteinte cutanée et/ou muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs.
- Mucinoïse Papuleuse engageant le pronostic vital:
 - Avec manifestations graves, notamment neurologiques ou cardiaques.
 - Mucinoïse Papuleuse galopante et généralisée.

I.4.6.3. Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie [38] :

Situations d'AMM

- Rétinochoroidopathie de Birdshot.

Situations hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires).

- Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL.
- Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et rituximab).
- Maladie de Willebrand acquise associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG) sans syndrome hémorragique en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF ou relevant d'une intervention chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel.
- Myosites à Inclusion avec dysphagie grave pour les patients résistants aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

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

- Déficits immunitaires secondaires ne répondant pas aux situations pré-citées et aux critères suivant: défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG < 4g/L), associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation-après validation en RCP.
- En Neurologie : Autisme, Narcolepsie, Sclérose en plaque secondairement progressive.
- En Hématologie : Purpura thrombotique, thrombocytopénique, Hémophilie acquise, Syndrome d'activation macrophagique, Neutropénie auto-immune, Purpura thrombopénique immunologique ne répondant pas aux critères précités, Cytopénies auto-immunes en dehors des critères précités, Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammapathie monoclonale de type IgA ou IgM.
- En Médecine interne : Lupus érythémateux systémiques, Polyarthrite rhumatoïde, Arthrite juvénile idiopathique, Maladie de Still, Syndrome de Felty, Asthme, Echecs récidivants de fécondation in vitro avec ou sans Ac anti-phospholipide, Nécrose épidermique toxique et SSJ, Urticaire et dermatite atopique, Sclérodermie systémique.

I.4.7. Les effets secondaires des IgIV :

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

Les manifestations les plus fréquentes s'observent au cours de la perfusion intraveineuse : céphalées, frissons, nausées, asthénie, douleurs musculaires, arthralgies, douleurs lombaires, tachycardie, étourdissements, hypertension artérielle, flush et bronchospasme, urticaire, vomissements.... Elles sont liées à une administration trop rapide des IgIV, disparaissant le plus souvent avec la diminution du débit de la perfusion [39].

Leur fréquence est de 1 à 15 %, dépend de la vitesse de perfusion et de la maladie traitée. Ces réactions sont attribuées à l'aggrégation des molécules d'Ig, responsable de l'activation du système du complément, mais également à des réactions Ag-Ac. Les céphalées imputables aux perfusions d'Ig sont contrôlées par l'administration de paracétamol et/ou d'un anti-H1 [39].

I.4.8. Complications :**I.4.8.1. les accidents thromboemboliques :**

L'existence d'un lien entre l'administration des IgIV et les accidents thromboemboliques tels qu'un infarctus aigu du myocarde, un accident vasculaire cérébrale, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde est cliniquement reconnue et est probablement lié à une augmentation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobulines chez les patients à risque. La prudence est donc de mise lors de la prescription et la perfusion d'IgIV chez les patients obèses et des patients présentant des facteurs de risque thrombotiques (tels qu'un âge avancé, HTA, diabète sucré, antécédents de maladies vasculaires.....).

Chez les patients à risque de réactions thromboemboliques, le médicament à base d'IGIV doit être administré avec le débit de perfusion le plus petit possible, ainsi qu'à la dose la plus faible possible [40].

I.4.8.2.L'hémolyse :

L'administration d'IgIV entraîne souvent un résultat positif au test direct à l'antiglobuline (test de coombs direct) et dans 3 % des cas, elle contribue à des accidents hémolytiques cliniquement significatifs. L'hémolyse associée à l'administration d'IgIV a été définie par le Groupe de pharmacovigilance sur l'hémolyse associée aux IgIV comme suit :

Chute du taux d'hémoglobine d'au moins 10 g/l et résultat positif au test direct à l'antiglobuline dans les 10 jours suivant une perfusion d'IgIV, accompagnés d'au moins deux des signes suivants :

- augmentation de la numération réticulocytaire;
- augmentation du taux de lactico-déshydrogénase;
- faible taux d'haptoglobine;
- hyperbilirubinémie non conjuguée;
- hémoglobinémie;
- hémoglobinurie.

Ou présence d'une importante sphérocytose en l'absence d'autre étiologie pour l'anémie.

Selon de nombreuses études de séries de cas, l'hémolyse associée à l'administration d'IgIV est plus fréquente chez les patients qui reçoivent des doses élevées. La prévalence inférieure chez les patients du groupe O semble être liée aux isohémagglutinines. Certains fabricants offrent maintenant des IgIV dépourvues d'isohémagglutinines afin d'atténuer le risque d'hémolyse. Ce risque semble être le plus élevé lorsque des doses d'au moins 2 g/kg d'un produit d'immunoglobuline à titre élevé d'isohémagglutinines sont administrées à des receveurs des groupes sanguins A ou AB [10].

I.4.8.3. La méningite aseptique :

La méningite aseptique consécutive à l'administration d'IgIV semble être associée à la dose administrée. En effet, dans la majorité des cas déclarés, les patients avaient reçu des doses immunomodulatrices de 2 g/kg par cycle. Les signes et les symptômes de la méningite se manifestent généralement de 6 à 48 heures après la perfusion. Un examen du liquide

céphalorachidien révèle une teneur élevée en protéines, une teneur normale ou faible en glucose ainsi qu'une pléocytose de leucocytes, malgré des cultures négatives. La majorité des patients se rétablissent dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes et tolèrent d'autres perfusions, mais certains ont signalé la réapparition de symptômes après des perfusions ultérieures [10].

I.4.8.4. Des réactions anaphylactoïdes sévères, voire fatales :

Des réactions anaphylactiques et allergiques graves aux IgIV ont été signalées. Certaines sont survenues chez des patients déficitaires en IgA, qui développent des Ac (IgG, IgE) anti-IgA et sont traités par une préparation d'Ig polyvalentes. L'administration d'IgSC pourrait constituer un substitut efficace pour les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques ou allergiques graves qui nécessiteront ultérieurement un traitement aux immunoglobulines. L'utilisation de produits dépourvus d'IgA est aussi recommandée pour les sujets porteurs d'anticorps anti-IgA et ayant déjà eu des réactions allergiques confirmées [10].

I.4.8.5. Très faible risque d'infection :

Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que l'intégration d'étapes efficaces d'inactivation/élimination virale au processus de fabrication. Malgré cela la possibilité d'une transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes [41].

I.4.8.6. Hépatite non infectieuse :

L'hépatite non infectieuse est une inflammation du foie. Voici des signes d'hépatite non infectieuse : douleur au côté droit, juste sous les côtes; état nauséux.

I.4.8.7. Insuffisance rénale :

Une insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulaire osmotique peut survenir dans les jours qui suivent une perfusion intraveineuse d'IgIV. L'insuffisance rénale, qui persiste pendant 3 à 45 jours, est réversible dans 85 % des cas. Elle est plus fréquente lorsque les IgIV sont administrées par voie IV et avec les IgIV contenant du saccharose. Les autres facteurs de risque de cette néphropathie doivent être identifiés afin d'administrer la dose totale d'IgIV sur 3 à 5 jours, et d'éviter, chez ces patients, les préparations contenant du saccharose :

- Insuffisance rénale préexistante, diabète, néphropathie sous-jacente.
- Hypovolémie (diabète, âge > 75 ans, déshydratation).
- Obésité.
- Débit de perfusion rapide.
- Prise concomitante de médicaments néphrotoxiques.
- Septicémie.
- Dysprotéïnémie.

Aussi, chez les patients à risque et les patients atteints d'insuffisance rénale, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. Gammagard®, Octagam®, Kiovig®, Privigen®, Clairyg®, Sandoglobuline ® ne contiennent pas de saccharose [39].

I.4.8.8. Eruption cutanées :

Dans les bases de données des Centres de pharmacovigilance, on retrouve de rares cas de réactions cutanées aux IgIV. Il s'agit la plupart du temps d'éruptions eczématiformes, rashes maculopapulovésiculaires érythémateux et prurigineux, de lésions dishydrosiques ou pompholyx. Le délai moyen d'apparition était de 10 jours après la perfusion [42]. Dans la plupart des cas, l'éruption débutait au niveau de la paume des mains ou de la plante des pieds et pouvait être extensive dans certains cas. Dans plusieurs cas, les immunoglobulines ont été ré-administrées et les patients ont de nouveau développé des éruptions cutanées, mais de manière plus rapide et plus intense que lors du premier épisode, ce qui pourrait faire supposer un mécanisme immunologique. Il n'est pas justifié d'interrompre le traitement par IgIV s'il est efficace en cas de réaction de ce type, dans la mesure où cet effet indésirable reste très rare et de faible gravité. On recommande de traiter par corticoïdes locaux et de prévoir une

prémédication ultérieure par antihistaminique ou hydrocortisone si la première réaction cutanée a été importante.



Figure 13 : Eruption érythémateuse au cours d'un traitement IgIV [43]

I.4.9. Mises en garde et précautions :

Certains effets indésirables graves peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé décrit à la rubrique «4.2. Posologie et mode d'administration» doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment:

- En cas de débit de perfusion élevé,
- Chez les patients présentant une hypo- ou agammaglobulinémie avec ou sans déficit en IgA.
- Lors de la première administration d'une immunoglobuline, ou dans de rares cas, lors de changement de produit d'immunoglobuline humaine normale ou si le dernier traitement remonte à longtemps.

Les vraies réponses allergiques sont rares. Elles peuvent survenir dans les très rares cas de déficit en IgA avec des anticorps anti-IgA.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui ont montré une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobulines humaines normales.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que:

- Les patients ne sont pas hypersensibles à l'immunoglobuline humaine normale en perfusant d'abord le produit lentement (≤ 1 ml/kg/h);
- Les patients sont surveillés pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, dans le cas d'un changement de produit ou lorsque la dernière perfusion remonte à une longue période, ces patients doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion afin de détecter tout effet indésirable. Tous les patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.
- En cas de restriction hydrosodée, il convient de tenir compte de la teneur en sodium.
- En cas de diabète latent où une glycosurie passagère peut survenir, de diabète ou de régime hypoglucidique, il faut tenir compte de la teneur en glucose et en saccharose [39].

I.4.10. Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants de la préparation.
- Hypersensibilité aux immunoglobulines homologues, en particulier dans les très rares cas où les patients présentent un déficit en IgA et avec des anticorps circulants anti-IgA [40].

Chez les patients présentant un déficit en IgA et avec des anticorps circulants anti-IgA, les IGIV contiennent de la L-isoleucine et de la L-proline en tant qu'excipients est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie des urines à odeur de sirop d'érable et d'hyperprolinémie [41].

I.4.11. Interactions médicamenteuses :**Vaccins constitués de virus vivants atténués :**

L'administration d'immunoglobuline humaine normale peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après perfusion de ce médicament, attendre au minimum 6 semaines (de préférence 3 mois) avant d'administrer ce type de vaccins.

Si le patient a reçu des vaccins constitués de virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) au cours des 2 semaines précédant la perfusion, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel [40].

Interférence avec des tests sérologiques :

Après administration d'immunoglobuline humaine normale, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de sérologies positives temporaires.

Ce médicament contenant des anticorps anti-érythrocytaires, son administration peut être suivie de façon transitoire d'un test de Coombs positif [40].

I.4.12. Grossesse, allaitement et fertilité :

Bien qu'aucun effet indésirable sur le fœtus ou les possibilités de reproduction n'ait été rapporté, les immunoglobulines doivent être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou allaitant. Il est avéré que les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement lors du troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né [41].

Les immunoglobulines sont secrétées dans le lait et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre les agents pathogènes qui possèdent une porte d'entrée muqueuse [44].

L'expérience clinique relative aux immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu [44].

Tableau 02: Prévention et gestion des effets indésirables liés à la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses [43].

Type d'effet	Mécanisme	Fréquence et gravité	Facteurs de risque	Prévention	Gestion si apparition
Céphalées, frissons, fièvre, nausées/vomissements, arthralgies, lombalgies, myalgies, rashes, tachycardie, hypo/hypertension	Liés à la perfusion (production de cytokines et interleukines) Apparition rapide après la perfusion transitoire	Fréquent (1 à 5 %) Peu grave	Tous patients sous perfusion IV rapide	Diminution du débit ou interruption, puis reprise à un débit plus lent en fonction de la tolérance. Prémédication chaque jour de cure : * Polaramine® 2 mg per os (dexchlorphéniramine) ou Atarax® 25 mg per os (hydroxyzine) 2h avant la perfusion * paracétamol 30 min avant ou hydrocortisone 1 à 2 mg/kg	Diminution du débit ou interruption, puis reprise à un débit plus lent en fonction de la tolérance. Prémédication dès prochaine perfusion : * Polaramine® 2 mg per os (dexchlorphéniramine) ou Atarax® 25 mg per os (hydroxyzine) 2h avant la perfusion * paracétamol 30 min avant Ou hydrocortisone 1 à 2 mg/kg
Réaction de type allergique : - éruption eczématiforme, - urticaire, - réactions anaphylactoïdes	Immunoallergique type I (classification Gell et Coombs)	Rare ++ (< 1 %) Modérée	Ac anti-IgA Dernière cure datant de plus de 8 semaines	Prémédication : * Polaramine® 2 mg per os (dexchlorphéniramine) ou Atarax® 25 mg per os (hydroxyzine) * et/ou méthylprednisolone 32 mg * et/ou hydrocortisone 1 à 2 mg/kg 2h avant la perfusion Dosage des Ac anti-IgA	Arrêt perfusion * Polaramine® 2 mg per os (dexchlorphéniramine) ou Atarax® 25 mg per os (hydroxyzine) * et/ou hydrocortisone 1 à 2 mg/kg ou méthylprednisolone 32 mg
Choc anaphylactique bronchospasme angioedème hypotension	Immunoallergique	Rare +++ Très grave	Ac anti-IgA Débit rapide c/ Patients hypovolémiques ou Aglobulinémiques	Débuter la perfusion à débit lent dosage des Ac anti-IgA si Ac anti-IgA : IgIV sans IgA	Arrêt immédiat de la perfusion Traitement symptomatique (réanimation)
Accidents thrombotiques artériels et veineux	Hyperviscosité sanguine	Rare +++ (1,1- 4,5 %) Grave	Âge > 65 ans Obésité ATCD thrombose Risque vasculaire Mobilité réduite Hypovolémie	Héparine préventive /antiagrégant Diminution de la dose et du débit de perfusion Hydratation	Arrêt immédiat de la perfusion Hydratation Héparine curative
Réaction méningée aseptique	Réversible en 3 à 5 jours	Rare ++ (11 %) Grave	Purpura thrombopénique immunoallergique ATCD migraine HTA Déshydratation	Débit plus faible Plus faible Concentration Hydratation avant et après	Arrêt de la perfusion Hydratation Antalgiques/+-antimigraineux

Type d'effet	Mécanisme	Fréquence et gravité	Facteurs de risque	Prévention	Gestion si apparition
Atteinte hépatique	Transitoire	Rare ++++ Modérée	Tous patients	Surveillance clinique et biologique (transaminases)	Échanges plasmatiques si gravité
Anémie hémolytique	Allohémagglutinines anti-A ou/et anti-B dans la prép. Réversible	Rare ++++ Modérée	Fortes doses Lot avec allohémagglutinines +++	Lot différent lors des cures suivantes si ATCD hémolyse sous IgIV	Arrêt perfusion si elle est en cours Transfusion si gravité
Insuffisance rénale aiguë	Néphrose osmotique Tube contourné proximal Atteinte interstitielle Réversible	Rare + (< 1 %) Grave	Âge > 65 ans Fonction rénale altérée Diabète Hypovolémie Obésité Médicaments néphrotoxiques	Hydratation NaCl 0,9 % -750 ml à 1000 ml en IV avant et pendant la perfusion Surveillance diurèse Clairance de la créatinine avant (> 60 ml/min) et après à J2, J5 et J7 Pas de médicaments néphrotoxiques (AINS, IEC, ARA II, ATB diurétiques de l'anse ++) Diminuer le débit de perfusion 1 à 2 ml/kg/h maximum Fractionnement dose sur 5 jours	Arrêt perfusion Traitement symptomatique de l'IRA Bénéfice-risque pour la prochaine cure : respect des précautions pour la prévention
Pseudohyponatrémie	Liée à : hyperprotéïnémie ou hyperlipidémie	Fréquent Peu grave	Tous patients	Débit lent, surveillance natrémie Perfusion NaCl 0,9 %	Si aggravation : arrêt Éviter restriction hydrique
Hyponatrémie vraie	Liée à hyperglycémie	Rare Grave	Tous patients Ig avec maltose	Débit lent, surveillance natrémie Surveillance glycémie	Arrêt perfusion Restriction hydrique

I.4.13.Composition des préparations d'IgIV :

Les préparations d'IgIV doivent répondre aux normes recommandées par la pharmacopée européenne [45]. Il s'agit quasi-exclusivement d'IgG intactes, d'une demi-vie de 3 à 4 semaines et de répartition en sous-classes semblable à celle observée dans le sérum humain normal. Les IgIV contiennent moins de 5 % d'IgG agrégées, de 0 à 7 % de fragments F (ab')₂ d'IgG et, selon les préparations commerciales, de 0,06 à 40 ug d'IgA par gramme de protéine. Les IgIV contiennent par ailleurs de très faibles quantités de molécules CD4, CD8, et de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) solubles ainsi que des traces de transforming growth factor β (TGF β) [46].

I.4.14.Modalité d'administration en immunomodulation :

En règle générale, la posologie préconisée pour la reconstitution du système immunitaire est de 0,4 g/kg pendant 3 à 4 semaines, tandis que la posologie dans le cas d'un traitement immunosuppresseur est de 1 à 2 g/kg pendant 1 ou 2 jours.

Dans le traitement des maladies auto-immunes, elles sont de 0,8 à 1 g/kg/j pendant 2 jours. Chez l'insuffisant rénal, une dose quotidienne de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours peut être proposée de manière à prévenir la survenue d'une aggravation de l'insuffisance rénale.

Ces posologies sont toutefois empiriques et les modalités concernant le nombre optimal des cures, leur fréquence idéale et leur durée restent à déterminer. Il en est de même pour les autres maladies auto-immunes dont les schémas d'administration des Iglv sont calqués sur les deux maladies du purpura thrombopénique idiopathique et la maladie de Kawasaki [47]. L'opportunité d'un traitement d'entretien se pose dès lors que l'on obtient un effet thérapeutique prolongé après les premières cures.

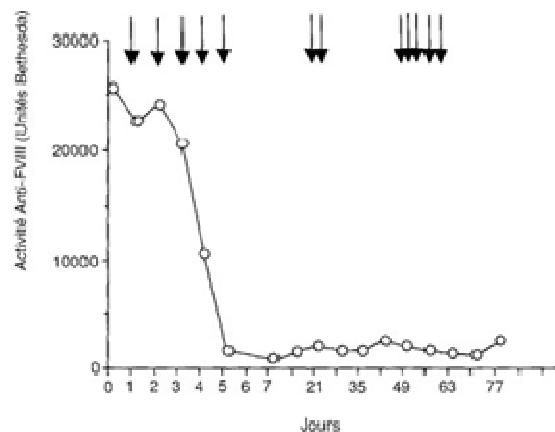


Figure 14: Evolution du titre des anticorps anti-facteur VIII en fonction du temps chez un malade traité par les IgIV. Les flèches indiquent l'administration d'IgIV (400mg/kg/jour)

Les directives à suivre pour la perfusion d'IgIV s'appuient sur les principes suivants :

- Commencer la perfusion à faible débit et surveiller fréquemment les signes vitaux.
- Dans la mesure où le sujet le tolère, augmenter le débit de perfusion à intervalles réguliers en réduisant progressivement la fréquence de surveillance des signes vitaux.

C'est la tolérance du patient qui dictera le débit maximal de perfusion, qui pourrait ainsi être inférieur au débit recommandé par le fabricant.

L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit initial de 0,5 ml/kg/h pendant 30 minutes. Si le débit de perfusion est bien toléré, il peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 6 ml/kg de poids corporel/heure. Des données cliniques obtenues sur un nombre limité de patients indiquent également que les patients adultes atteints de déficit immunitaire primitif peuvent tolérer une vitesse de perfusion allant jusqu'à 8ml/kg de poids corporel/heure.

Les taux de perfusion chez les enfants devraient être adaptés à leur poids avec en commençant par des taux de 1 ml/kg/h (ou 0,5 ml/kg/h pour la première perfusion).

L'utilisation de tableau ci-dessous donne une indication de la vitesse pour le poids. Pour les enfants sur des perfusions régulières le taux maximum peut parfois être encore augmenté.

Tableau 03 : Vitesse de perfusion en fonction du poids

POIDS	Vitesse de perfusion (ml/heure)			
	Première 15 minutes (lente)	15 minut es suivan tes	15 minut es suivan tes	jusqu'à la fin de perfusion
5 kg	3	6	12	25
10 kg	6	1 2	25	50
15 kg	1 0	2 0	40	75
20 kg	1 2	2 5	50	100
25 kg	1 5	3 0	60	125
30 kg et plus	2 0	4 0	80	150

Dans certaines situations (par exemple maladie de Kawasaki) la vitesse de perfusion doit d'être plus lente si on se préoccupe de la fonction cardiaque par exemple. Elle doit être plus lente aussi en cas de présence d'une infection active.

En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être réduit ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité des effets indésirables. En cas de choc, le traitement symptomatique standard relatif à l'état de choc doit être instauré.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV ;
- une surveillance de la diurèse ;
- une surveillance de la créatininémie ;
- une surveillance des signes et symptômes de thrombose ;
- une évaluation de la viscosité sanguine chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité ; d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

CHAPITRE II :
IGIV DANS LA PARALISIE FLASQUE
&
LES MALADIES NEUROLOGIQUES

II.1.la poliomyélite antérieure aiguë

Les *paralysies flasques aiguës*(PFA), sont des paralysies où les muscles touchés sont mous et dont l'apparition est récente de moins de 60 jours. Elles peuvent survenir chez n'importe quelle personne et forment cependant un signe de l'infection du polio virus sauvage responsable de la poliomyélite [48]. Elle pourrait aussi être le signe de certaines autres maladies paralysantes telles que la polyradiculonévrite, ou la névrite traumatique [49].

La poliomyélite est une maladie très contagieuse poussée par un virus qui envahit le système nerveux et peut entraîner en quelques heures une paralysie totale. Une paralysie irréversible (des jambes en général) survient dans un cas sur 200. Entre 5 et 10% des patients paralysés meurent lorsque leurs muscles respiratoires arrêtent de fonctionner [50].

Ce virus est le polio virus appartenant au groupe des picornavirus et au sous-groupe des entérovirus. C'est un petit virus à ARN, non enveloppé. On en connaît trois sérotypes : le type 1 de Brunhild, le type 2 de Lansing et le type de Leon, avec Le sérotype 1 est le plus virulent. L'infection se transmet par voie oro-fécale, Le réservoir du virus est l'homme, particulièrement les enfants [51].

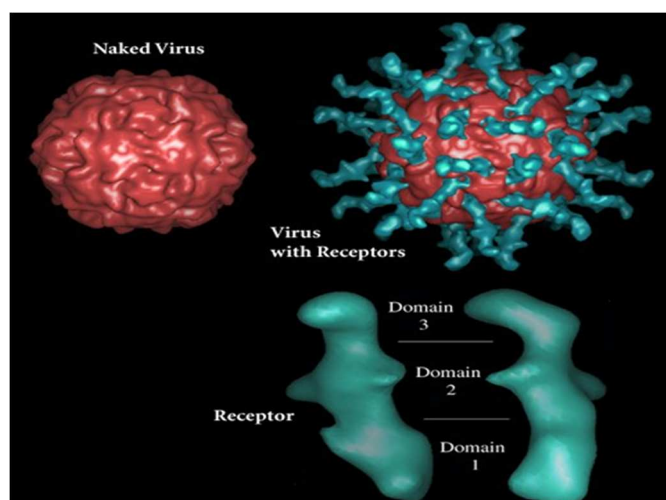


Figure 15: Poliovirus et ses récepteurs [59].

La polio a été considérée comme la «maladie orthopédique par excellence», ce qui rend compte de l'importance de l'investissement des équipes de médecins, de chirurgiens, de kinésithérapeutes et des orthoprothésistes dès la fin des années de guerre.

II.1.1. Définition

La poliomyélite antérieure aiguë (PAA) est couramment définie par le terme simplifié «poliomyélite». Elle s'agit d'une maladie infectieuse et due à un virus appelé «poliovirus» qui s'attaque au système nerveux pouvant provoquer une paralysie totale [52]. La PAA est une maladie très contagieuse qui attaque surtout les enfants âgés de moins de 5 ans. Dans 95% des cas l'infection passe inaperçu mais dans 1 cas sur 200, elle est responsable des symptômes graves, par atteinte des neurones du mouvement installés dans les cornes antérieures de la moelle épinière. Chez l'enfant, la maladie est également appelée maladie de HEINE-MEDIN, mais elle peut également toucher l'adulte où elle prend le nom de paralysie spinale aiguë de l'adulte [52].



Figure 16 : Enfants avec poliomyélite [58].

II.1.2. Historique

La première description de la poliomyélite, remontant à Égypte ancienne est iconographique. Une stèle égyptienne de la 18^e dynastie montre un jeune prêtre présentant un raccourcissement et amaigrissement de la jambe droite avec un pied en varus équin (figure 17) [53]. Le mot «poliomyélite» a été donné à la maladie en 1892 à partir des mots grecs polios (gris blanc) et muelos (moelle) en raison de l'inflammation de la substance grise du cerveau qui lui donne un aspect blanchâtre [52].



Figure 17: Stèle égyptienne de la 18^e Dynastie.

La première description clinique de la poliomyélite remonte à 1789 par Under Wood M. Pédiatre londonien, qui sous l'appellation « Débilites des extrémités inférieure », décrit une maladie, limitée aux enfants, marqué par l'apparition soudaine de faiblesse des extrémités après un épisode de fièvre. Des foyers de poliomyélite ont été cités en Europe au début du 19^e siècle parmi les enfants vivant en milieu rural [53].

En 1840, un orthopédiste allemand, Heine J. conclut à l'implication de la moelle épinière, du fait des conséquences paralytiques à long terme. Pendant la seconde moitié du 19^e siècle, les aspects cliniques et pathologiques de la maladie ont été mieux décrits au travers des observations de Karl O. Medin, Wickmanl. Et de Charcot JM. (Horst Mann 1985). Aujourd'hui, le terme « Poliomyélite antérieure aiguë » est utilisé [53].

Au début du 19^e siècle, la poliomyélite a été le plus souvent une maladie des enfants âgés de 6 mois à 4 ans en zone rurale. L'infection, lorsqu'elle est contractée dans la vie, confère généralement peu de séquelles. Mais au milieu du 19^e siècle, l'augmentation de l'urbanisation en Europe et en Amérique liée à la révolution industrielle et à l'amélioration des conditions de vie ont contribué à réduire les risques d'être exposé au virus dans l'enfance, et donc d'acquérir naturellement une immunité.

Les cas de poliomyélite révélèrent alors plus tard dans l'enfance voire à l'adolescence avec des séquelles beaucoup plus sévères [54]. A la fin du 19^e siècle et au début du 20^e, le nombre de cas de poliomyélite a atteint des seuils épidémiques : 1031 cas ont été rapportés en Suède en 1905 et 9000 cas ont été décrits à New-York en 1916 [55]. En 1949, Enders, Weller et Robbins montrent que le virus peut se cultiver sur des cellules embryonnaires humaines, des prépuces, ou encore des cellules de reins humaines et des singes. Cette découverte fondamentale, qui leur vaudra le prix Nobel de médecine en 1954, va faire recommencer la recherche sur la vaccination [55].

Introduction vaccins a amenée rapidement le déclin de l'incidence des cas de poliomyélite. Aux États-Unis, le dernier cas de poliomyélite paralytique lié aux poliovirus sauvages fut reporté en 1979. En 1988, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a lancé le plan d'Eradication Mondiale de la poliomyélite. Les cas de poliomyélite paralytique ont été réduits de façon drastique de 350 000, dans plus de 125 pays endémiques en 1988, à 1600 en 2009[56]. En 2012, trois pays sont encore déclarés endémiques : le Pakistan, l'Afghanistan et le Nigeria. Certains pays, où la couverture vaccinale est insuffisante, demeurent à haut risque comme l'Angola, la République Démocratique du Congo, l'Afrique Centrale, l'Afrique de l'Ouest, la Corne de l'Afrique, le Népal. Ils continuent à présenter des cas de poliomyélite d'importation.

L'Initiative Mondiale d'Eradication de la poliomyélite poursuit ses efforts contre la maladie [57].

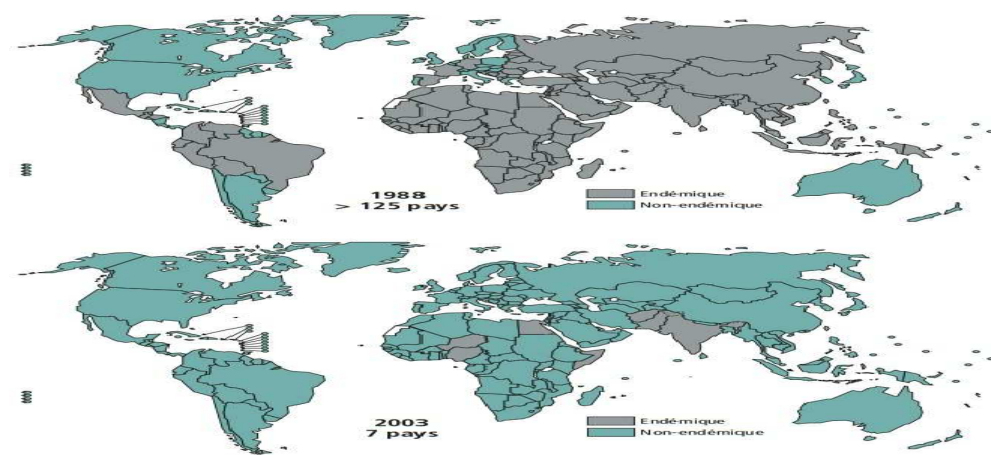


Figure 18 : Pays endémiques de la poliomyélite en 1988 et en 2003 [60].

II.2. Syndrome post- poliomyélitique

II.2.1.Définition

Le syndrome post polio est une entité clinique nouvelle, méconnue, et parfois non reconnue. Il est de diagnostic d'élimination, fait d'un ensemble de symptômes, qui apparient 15 à 35 ans après la phase aigüe de la poliomyélite. Le tableau clinique est représenté principalement par une nouvelle faiblesse musculaire, qui est le maître symptôme, une fatigue inhabituelle, à l'effort, obligeant le patient à prendre un long repos, et à se programmer à un effort du lendemain, et une douleur musculaire et articulaire [61].

II.2.2.Physiopathologie

Ces troubles musculaires sont supposés en relation avec une importante désintégration neuronale et une dénervation neuronale. Après la phase aigüe de la poliomyélite, on assiste à une ré-innervation du territoire dénervé, et une prise de taille du motoneurone alpha, ou l'unité motrice, suite à ces changements, elle va encourir un long chemin de sur-métabolisme et stress qui ne peut durer au-delà de 35 ans. Ce dernier est à l'origine installation d'une dénervation secondaire, et des nouvelles parésies peuvent apparaître, c'est le syndrome post polio (SPP) [62].

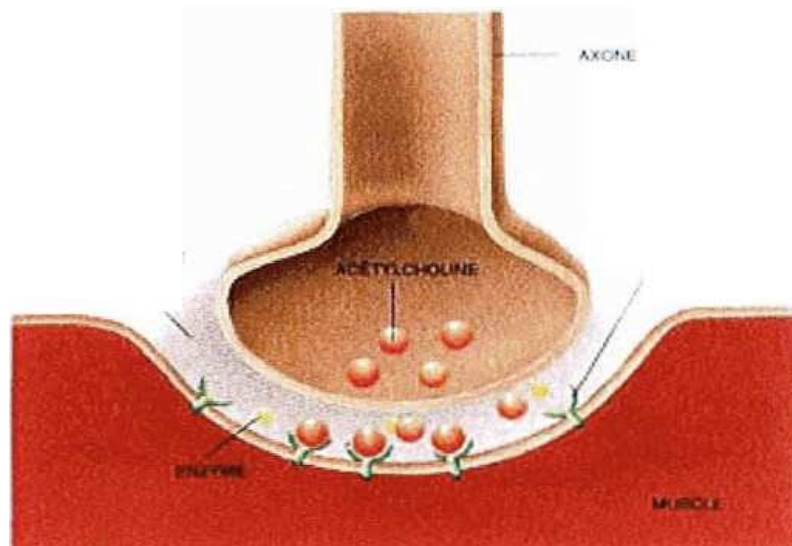


Figure 19 : Plaque motrice et neuromédiation D'après Halstead [63].

II.2.3. symptômes

De nombreux symptômes peuvent accompagner le syndrome post-polio (SPP). Bien qu'aucun symptôme ne puisse, en soi, constituer un diagnostic certain de SPP, voici les symptômes qui sont les plus courants [64] :

- nouvelle faiblesse, démarche déséquilibrée ;
- fatigue intense ;
- nouvelle douleur, musculaire et articulaire ;
- endurance réduite ;
- faiblesse musculaire ;
- difficultés respiratoires, essoufflement accru, augmentation des infections respiratoires ;
- troubles du sommeil, confusion surtout au réveil ;
- sensation de froid, lorsque les autres ont chaud, parfois accompagné de sensation de brûlure et de picotement ;
- modification du mode de vie : besoin d'appareils orthopédique ou d'un ventilateur ;
- stress, période d'anxiété et de dépression.

Certaines maladies apparaissent plus fréquemment chez les personnes qui ont eu la polio que dans la population générale [64] :

- Apnée de sommeil

- Peut causer de la fatigue pendant la journée, des maux de tête, des cauchemars, du somnambulisme, des ronflements, des difficultés de concentration et de l'irritabilité.
- Peut-être diagnostiquée dans une clinique du sommeil et traité.

-Fibromyalgie

- Peut causer des douleurs chroniques et généralisées.
- Peut être traitée avec certains médicaments, des exercices d'aérobic, etc.

-Ostéoporose

- Peut causer une augmentation des risques de fracture.
- Peut être traitée avec plusieurs médicaments.

II.2.4.Critères diagnostiques

Il est difficile d'établir un diagnostic du SPP puisque [64] :

- C'est un syndrome d'exclusion, c'est-à-dire que le médecin doit procéder à un processus d'élimination des autres facteurs ;
- Peu de médecins en connaissent l'existence ;
- Le patient peut confondre plusieurs des symptômes avec ceux découlant d'un vieillissement normal.

En 2001, le groupe de travail sur le SPP organisé par *March of dimes* (Etats-Unis), a identifié des critères pour diagnostiquer le SPP [64] :

- Antécédents de polio paralytique avec perte de neurones moteurs confirmés par des symptômes passés de poliomyélite paralytique aiguë, des signes de faiblesse résiduelle et d'amyotrophie à l'examen neurologique et des signes de dénervation à l'examen électromyographique (EMG).
- Période de récupération fonctionnelle partielle ou complète après une poliomyélite aiguë, suivie d'un intervalle (habituellement 15 ans ou plus) de stabilité neurologique.
- Nouvelle faiblesse ou fatigabilité musculaire anormale (endurance réduite) progressive et persistante, à début soudain ou graduel, avec ou sans fatigue généralisée, atrophie musculaire ou douleur musculaire ou articulaire.
- Symptômes qui persistent pendant au moins un an.
- Exclusion d'autres affections neurologiques, médicales ou orthopédiques qui pourraient expliquer les symptômes.

II.2.5.Diagnostic différentiel

Le SPP est un diagnostic d'élimination, donc Il est essentiel, avant de poser le diagnostic de SPP, d'écarter d'autres troubles qui auraient des symptômes similaires comme [65] :

- Hypothyroïdie
- Autre anomalies endocriniennes
- Troubles respiratoires
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance cardiaque
- Polyarthrite rhumatoïde
- Autres affections rhumatismales
- Affections hématologiques (anémie)
- Pathologies néoplasiques
- Atrophie musculaire spinale de l'adulte
- Sclérose latérale amyotrophique
- Syndrome de la queue de cheval
- Sclérose en plaques
- Myasthénie
- Myélopathie cervicarthrosique
- radiculopathie

Tableau 04 : liste non exhaustive des diagnostics différentiels du SPP.

Ce diagnostic différentiel est parfois rendu difficile à cause de l'âge avancé de certains patients et de la présence de nombreuses Comorbidités. Les recherches complémentaires peuvent être utiles dans une démarche diagnostique différentielle.

II.2.6. Facteurs de risque du syndrome post -polio

Ce ne sont pas toutes les personnes touchées par polio qui développent le SPP. Certains accroître le risque de le développer [64] :

- atteinte de la polio à l'âge de 10 ans ou plus,
- un plus grand degré de paralysie au cours de la période initiale d'infection du virus de polio,
- une plus grande récupération fonctionnelle après une polio aiguë,
- une plus longue période de temps depuis la polio aiguë,
- être tombé, avoir gardé le lit, avoir été hospitalisé ou avoir subi accident,
- prise de poids durant les derniers mois,
- nouvelle maladie, par exemple le diabète, ou détérioration due à problème déjà présent, par exemple l'arthrite,
- âge avancé lors d'une première visite à une clinique,
- une sur-utilisation des muscles ayant été affectés et ayant récupérés de la polio.

Les grandes étapes vers le SPP

Infection initiale= polio

- Récupération partielle ou totale
- Reconstruction /récupération
- Dégénérescence
=syndrome post-polio

II.2.7. Le traitement de la SPP par IgIV

La communauté scientifique de la poliomyélite, sont arrivés à accepter, que la présence des cytokines (ARNm) dans le liquide céphalorachidien est en rapport avec cette entité clinique, et qui est le signe d'une inflammation du système céphalorachidien (SNC).

Dalakas et Coll, ont rapporté les résultats préliminaires d'une réponse par des anticorps anti-GM1 neuronales et IgG en bandes oligoclonales dans le LCR de 16 patients qui présentaient des nouvelles faiblesses musculaires. Plus tard il a examiné des biopsies musculaires à ces patients, où ont retrouvé des cellules inflammatoires péri vasculaires ou interstitielles constitués de cellules CD8⁺, CD4⁺ et des macrophages. Ces résultats suggèrent qu'il existe un processus inflammatoire continu, non seulement dans la moelle épinière, mais aussi dans les échantillons musculaires [66].

L'usage des immunoglobulines IV répond au même argument en faveur d'une dysrégulation inflammatoire d'origine immunologique. Gonzalez et al. [68, 67] Ont publié la première étude testant un traitement par immunoglobulines (30 mg/j, trois jours de suite, répété à trois mois) versus placebo chez des 142 personnes présentant un SPP. Ils retrouvent une différence de force musculaire de 8,6% entre les deux groupes à la fin de l'étude en faveur du groupe traité (+2,3 pour le groupe traité contre -6,3 pour le groupe placebo, $p= 0,029$). Les scores de domaine vitalité des mesures de qualité de vie (SF-36) sont significativement améliorés ($p= 0,042$) ainsi que ceux de l'échelle de capacités. Ce travail contribue à soutenir la thèse d'un mécanisme inflammatoire d'origine auto-immune sous-jacent à la survenue du SPP.

Gonzalez et al en 2004 [72, 73], a également montré, dans une étude portant sur 16 patients atteints de SPP et 26 patients atteints d'autres maladies neurologiques non inflammatoires, que l'utilisation des IgIV à forte dose permettait de réduire considérablement les taux d'IFN-gamma et de TNF-alpha mesurés par RT-PCR dans le LCR et les cellules mononucléaires du sang périphérique des patients atteints de SPP. L'expression de l'IL-10 est quant à lui resté inchangé.

Ainsi, Farbu et al. [69] ont testé le traitement par immunoglobulines sur 20 patients SPP et ne retrouvaient pas de bénéfices sur la force musculaire. Cependant, les effectifs n'étaient pas comparables (20 contre 142) à ceux de l'étude de Gonzalez et al. Farbu et al. Ont noté

néanmoins un effet appréciable sur les douleurs musculaires au cours des trois premiers mois (l'EVA moyenne passant de 6/10 à 2/10).

Puis, Kaponides et al en 2006[71], évoque par son étude ouverte portant sur 14 patients que les IGIV peuvent avoir un effet pertinent, essentiellement sur l'amélioration de la qualité de la vie, car il n'y avait pas d'augmentation significative de la force musculaire ni de la performance physique. Les effets seraient expliqués par une diminution du processus inflammatoire du système nerveux central, mais un éventuel effet placebo ne peut être exclu.

Enfin, dans les arguments pour des traitements immunomodulateurs, une dernière étude de Fordyce et al. [70] a montré un lien entre une augmentation plasmatique des anti-TNF alpha ou d'autres cytokines délétères et la survenue du SPP.

Cependant, il n'y a pas d'études permettant de relier les réactions inflammatoires à transmission neuromusculaire. Si l'hypothèse inflammatoire est vraie, par voie intraveineuse immunoglobuline pourrait être bénéfique chez les patients syndrome post-polio. Nous avons déjà montré qu'une dose unique d'immunoglobuline intraveineuse administrée aux patients atteints du syndrome post –polio diminue considérablement les concentrations de cytokines pro-inflammatoires dans le LCR et améliore la qualité de vie. Nous analysons ici l'effet clinique du traitement avec immunoglobuline intraveineuse administrée deux fois à 3 mois intervalles chez les patients atteints du syndrome post-polio dans une étude randomisé, multicentrique, à double insu, placebo – étude contrôlée [67].

En Algérie nous avons observé une nette hausse du besoin en soins chez les anciens polios, pour cette raison nous avons mené un travail, dont les objectifs, est de mesurer l'efficacité et les effets secondaires des IgIV dans le syndrome post-polio, et de connaître les bons des mauvais répondeurs [66].

II.2.8.ÉVOLUTION

L'évolution du SPP est souvent lente et peut provoquer des effets psychologiques de type colère, amertume, désespoir, mais le pronostic global est bon, avec stabilisation plus ou moins rapide. Par contre, son évolution est plus dangereuse en cas de difficultés pour respirer ou pour déglutir [74].

II.3.Syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une polyradiculonévrite aiguë inflammatoire d'origine auto-immune, Il représente la cause la plus fréquente de paralysie aiguë extensive dans les pays industrialisés depuis l'éradication quasi-complète de la poliomyélite antérieure aiguë.

L'éventail des manifestations cliniques du syndrome de Guillain-Barré (SGB) comprend la forme démyélinisant aiguë classique, la forme axonale motrice et sensitivomotrice, la forme bulbaire et le syndrome de Miller-Fisher [75]. La mortalité du SGB reste élevée (10%des cas) et des séquelles persistantes sont observées dans deux tiers des cas [76]. La mortalité peut être réduite à 3% dans le meilleur des cas.

Les IgIV ont fait la preuve de leur efficacité dans deux études multicentriques randomisées. Elles se sont révélées efficaces par la démonstration d'une amélioration rapide des fonctions motrices après quatre semaines [77]. Une autre étude [78] a comparé l'efficacité des échanges plasmatiques (EP), des IgIV et leur combinaison : les EP et les IgIV ont montré une efficacité semblable, le traitement combiné n'apportant cependant pas de bénéfice supplémentaire.

En raison de la simplicité de leur application, les IgIV sont proposées en première intention pour traiter un SGB, le traitement devant commencer dans les deux semaines suivant l'apparition des premiers symptômes. Si dans les formes très légères et peu symptomatique, on peut renoncer à l'application des IgIV, on administre les IgIV chez les patients présentant une symptomatologie progressive dès que le diagnostic est posé.

L'utilisation des IgIV chez les patients avec conservation de la déambulation repose encore sur des critères non définis, car il n'y pas d'étude randomisée dans les formes légères de SGB.

PARTIE 2 :
LA PARTIE PRATIQUE

I. Introduction

La prise en charge du SPP reste en dehors de tout schéma thérapeutique bien éclairé et codifié. Les traitements médicamenteux émergents et d'actualité montrent un léger effet antalgique, sur la qualité de vie et sur la force musculaire.

En revanche la médecine physique et de réadaptation est prometteuse pour ces patients, davantage lorsqu'elle est associée aux traitements médicamenteux, particulièrement les immunoglobulines par voie intraveineuse, à ce jour utilisés en essais cliniques, et d'autres médicament d'avenir [79]. Donc quelle est l'efficacité des IGIV dans le traitement de SPP ?

II. Objectif

L'objectif de notre étude était d'évaluer chez les sujets atteints du syndrome post poliomyélitique (SPP), les bénéfices du traitement par immunoglobulines intraveineuses (IGIV) sur le plan clinique notamment fonctionnel, tels que le périmètre de marche, la vitesse de marche, la douleur.

III. Matériels et méthodes :

III.1.Le type d'enquête :

C'est une étude de cohorte historique de patients avec séquelles de poliomyélite antérieure aigue (PAA) associé au « **Syndrome post polio** », cette étude observationnelle descriptive basée sur l'historique des patients.

Les informations sont recueillies au niveau du service MPR CHU Blida.

III.2.La période de l'enquête :

C'est une étude portée sur une période allant de janvier 2017 au septembre 2020.

III.3. La population d'étude et la taille de l'échantillon :

Ce sont les patients atteints de SPP suivis au service MPR du CHU de Blida par le Pr Boukara Zouhir et traités par les IGIV Privigen, dont le nombre de patients est de 14 avec 9 femmes (8 célibataires et une mariée) et 5 hommes (3 célibataires et 2 mariés).

III.4. Le type de recrutement

III.4.1. Les critères d'inclusion :

- Poliomyélite acquise depuis au moins 15 ans
- Le développement ultérieur de la progressivité de la faiblesse musculaire, la douleur et la fatigue
- La faiblesse de l'examen dans des domaines correspondant à des plaintes symptomatique
- Pas d'autre cause de la faiblesse progressive et de douleur, comme l'arthrite ou une atteinte neurologique périphérique.

III.4.2. Les critères d'exclusion :

- Toutes paralysies flasques des membres d'origine non poliomyélitique.

III.5. Procédure :

La cure de traitement par immunoglobuline correspondait à une série de perfusion intraveineuse d'immunoglobulines réalisée dans un service de Médecine physique et réadaptation, à raison d'une fois par jour pendant 5 jours au nombre de quatre cures, de type PRIVIGEN à 0.4 mg/kg/j. Cette série de perfusion était le plus souvent renouvelée à 1 mois d'intervalle puis une nouvelle fois 1 mois plus tard, l'ensemble définissant la cure de traitement. Certains patients ont pu bénéficier de plusieurs cures, dans ce cas un délai minimum de 1 an entre chaque cure était respecté, et à partir de la deuxième cure les patients ne recevaient qu'une seule série d'injection sur 5 jours.

Puis, pour chaque patient, nous avons établis une évaluation clinique et fonctionnelle pré et post-thérapeutique était réalisée. Dans la construction de l'étude, nous prévoyons de réaliser l'évaluation post-thérapeutique 3 mois après le traitement par IgIV.

III.6.Recueil des données et critères de jugement :

Les données ont été recueillies de manière rétrospective via l'analyse du dossier patient informatisé (DPI) et rassemblées de façon anonyme au sein d'un tableur Excel. Nous avons recueillis les données suivantes:

- Les données démographiques et cliniques de chacun des patients
- Les critères de jugement cliniques, à la fois pré et post-thérapeutique.

III.7.Lieu de l'étude :

Service de médecine physique et réadaptation de CHU Blida.

III.8.Analyse statistique :

Analyse descriptive : calcul des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes pour les variables quantitatives.

La saisie des données recueillies, leur analyse et leur représentation graphique a été faite par Microsoft Office Excel.

IV. Résultats

IV.1.Caractéristique générale de la population d'étude

IV.1.1.Répartition des cas selon le sexe (n= 14)

Tableau 05 : distribution du genre dans la population polio

Genre	effectifs	fréquence
femme	9	64,30%
homme	5	35,70%
total	14	100%

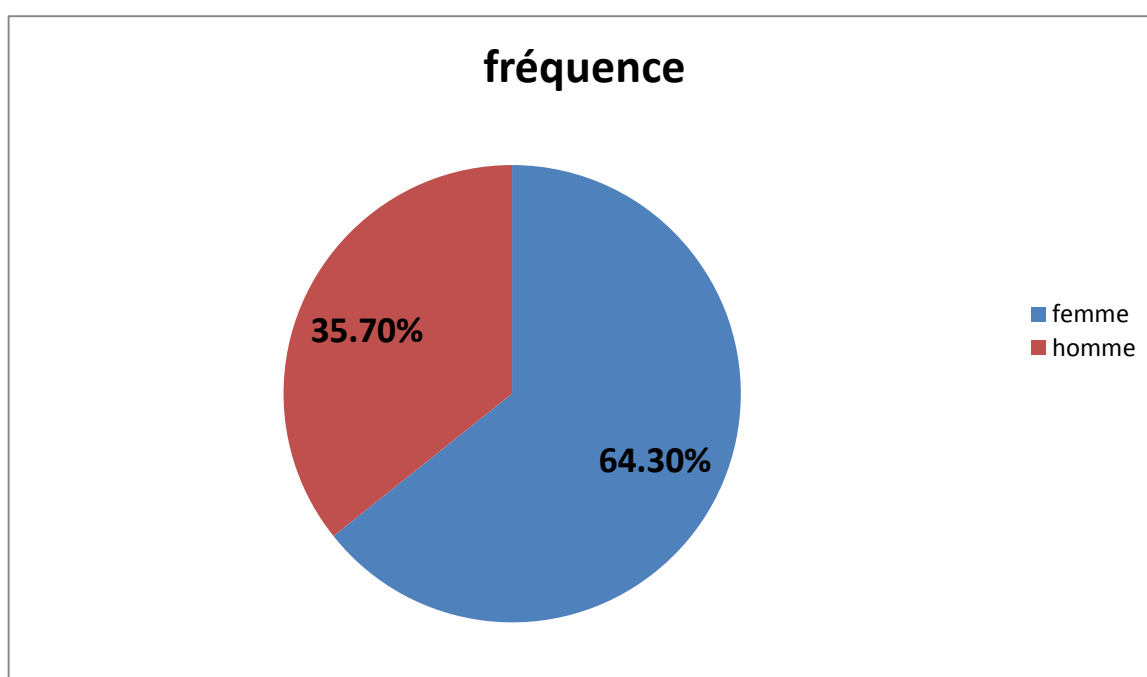


Figure 20 : répartition des patients selon le sexe

IV.1.2.Répartition des cas selon l'âge

Tableau 06 : Répartition des patients selon leur âge et IMC (n= 14)

	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Début de SPP	1	8	4,33	2,92
IMC	22	38,75	26,44	4,95
Age	26	57	44,5	9,6

L'âge moyen est de 44,5 ans $\pm$ 9,6 ans avec minimum de 26 ans et un maximum de 57ans, et IMC moyenne de 26,44 $\pm$ 4,95 avec minimum de 22 et un maximum de 38,75.

IV.2. Les caractéristiques statistiques

IV.2.1. Périmètre de marche (PM)

Tableau 07 : La moyenne de périmètre de marche avant et après IgIV chez 14 patients

PM avant IgIV	217,85 m
PM après IgIV	910,7 m

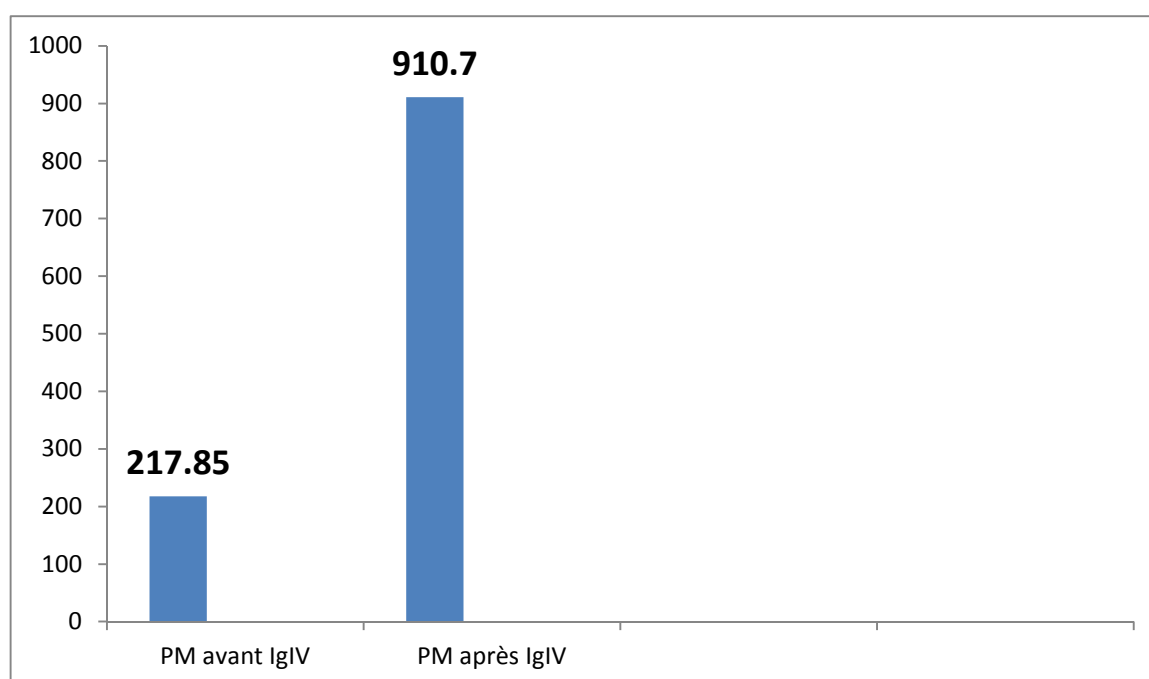


Figure 21 : Les bénéfices des IgIV sur le périmètre de marche

La figure 21 illustre la mesure de la moyenne du périmètre de marche des patients sélectionnés de l'étude, avant et après traitement par immunoglobulines intraveineuses. Le périmètre de marche pré-thérapeutique était de 217,85 mètres. Après traitement, celui-ci augmentait à 910,7 mètres.

L'amélioration de périmètre de marche est très significative avec un $p=0,0001$.

IV.2.2.EVA douleur

Tableau 08 : La moyenne d'EVA douleur avant et après IgIV chez 14 patients

EVA-douleur avant IgIV	59,2
EVA-douleur après IgIV	13,57

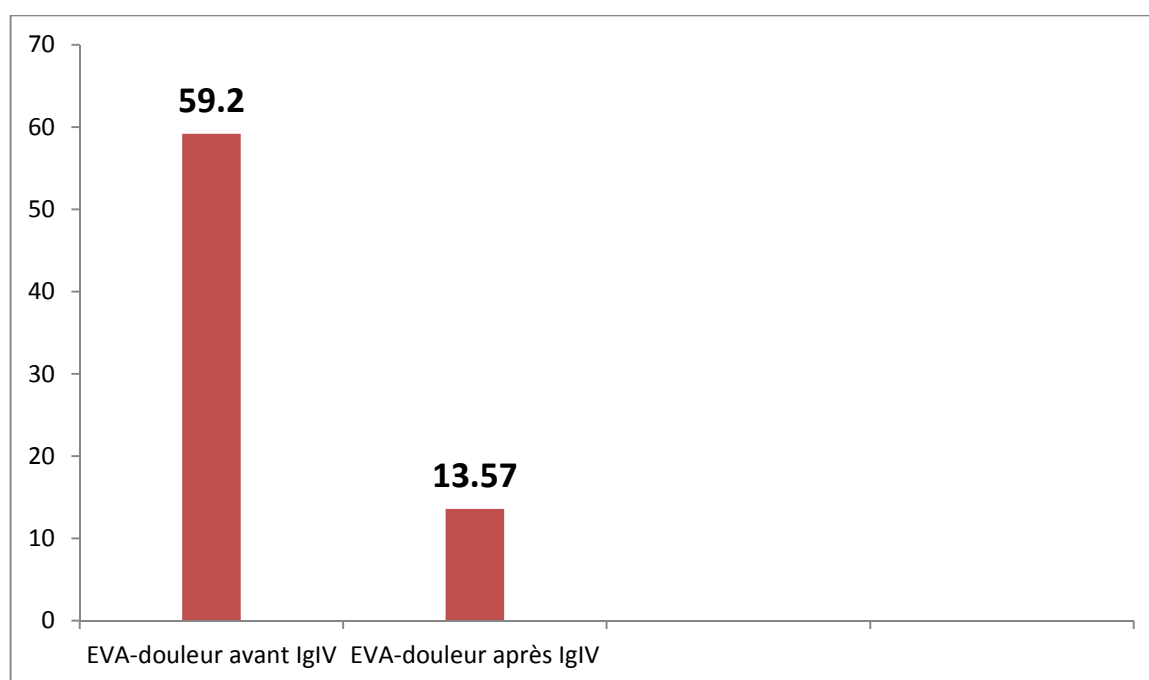


Figure 22 : Le bénéfice en antalgie des IgIV

La figure 22 illustre l'évaluation de la douleur via l'EVA moyen chez les patients sélectionnés de l'étude, avant et après traitement par immunoglobulines intraveineuses. Donc on remarque une diminution de la moyenne d'EVA douleur après IGIV de 59,2 à 13,57.

L'amélioration d'EVA douleur est très significative avec un $p=0,0001$.

IV.2.3.Echelle de Borg (la fatigue)

Tableau 09 : La moyenne d'Echelle de Borg avant et après IgIV chez 14 patients

Echelle de Borg avant IgIV	15,42
Echelle de Borg après IgIV	7,35

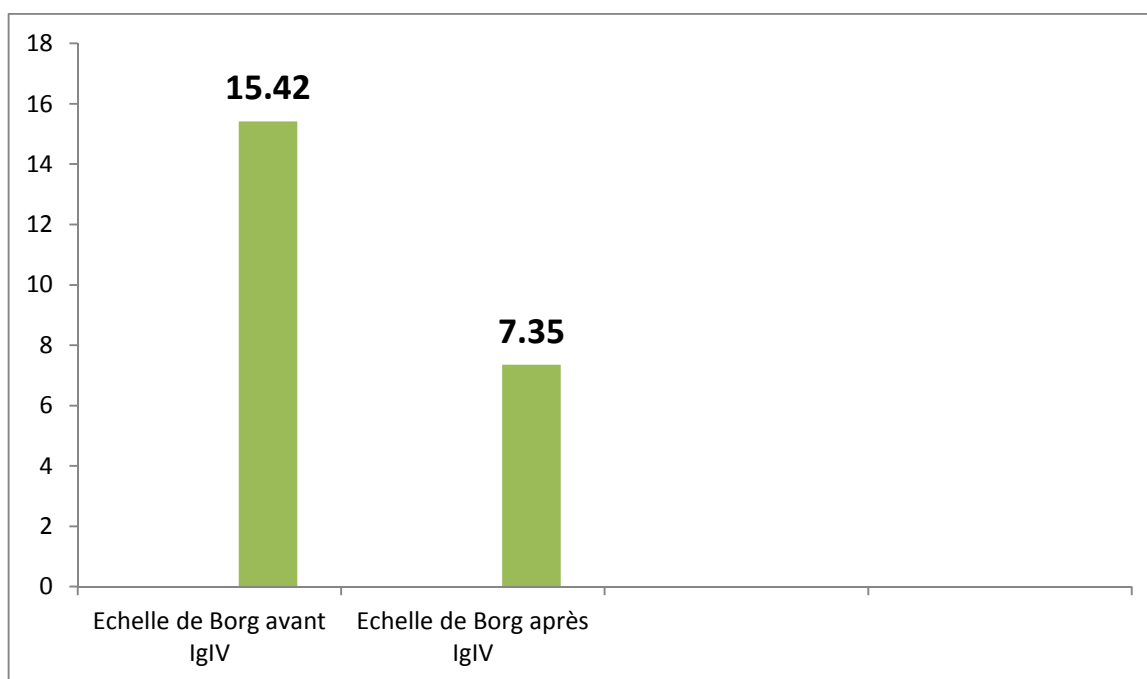


Figure 23 : Le bénéfice des IgIV sur la fatigue

La figure 23 illustre l'évaluation de la moyenne de la fatigue chez les patients sélectionnés de l'étude, avant et après traitement par immunoglobulines intraveineuses. Donc on remarque une diminution de la moyenne de la fatigue après IGIV de 15,42 à 7,35.

L'évaluation de la fatigue sur échelle de Borg est significative avec un $p=0,025$.

IV.2.4. La force musculaire

IV.2.4.1. La force musculaire au membre inférieur gauche

Tableau 10 : La moyenne de la force musculaire au membre inférieur gauche (MIG).

FM moyenne au MIG avant IgIV	26,78
FM moyenne au MIG après IgIV	38,3

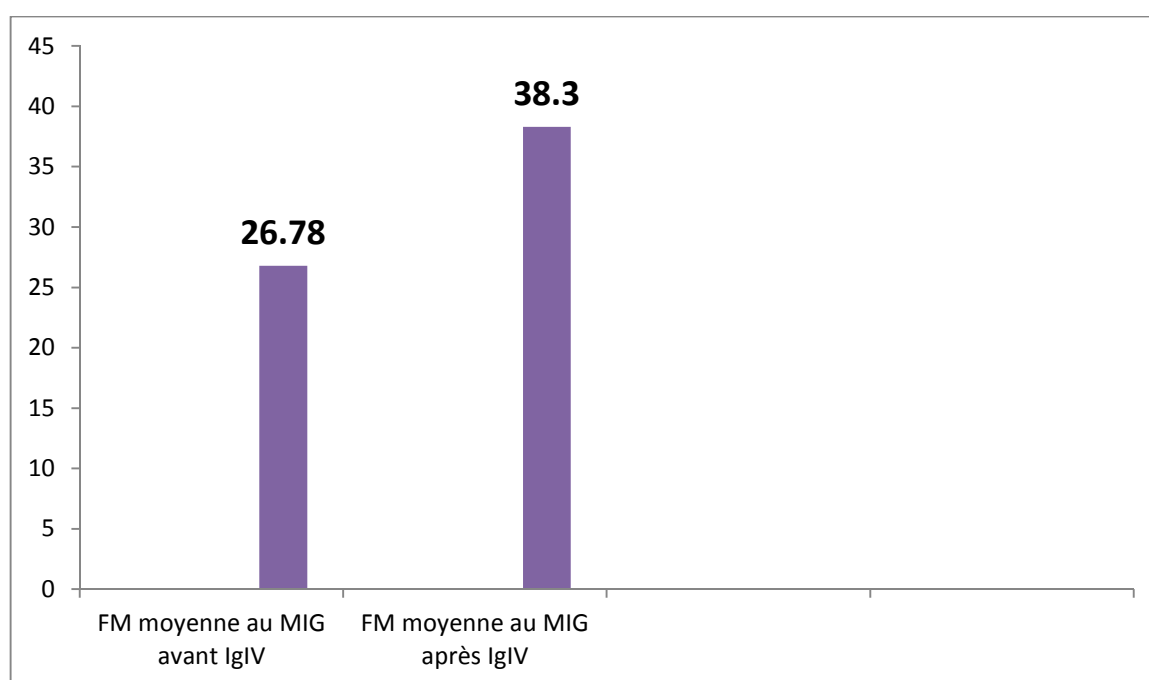


Figure 24 : Le gain de la force musculaire après le traitement IgIV au MIG

La figure 24 illustre le gain de la force musculaire après traitement par immunoglobulines intraveineuses au MIG mesurée par le dynamomètre classique en Kg.

L'amélioration de la force musculaire au MIG a tendance à la significativité avec un $p=0,05$.

IV.2.4.2. La force musculaire au membre inférieur droite

Tableau 11 : La moyenne de la force musculaire au membre inférieur droite (MID).

FM moyenne au MID avant IgIV	29,35
FM moyenne au MID après IgIV	38,9

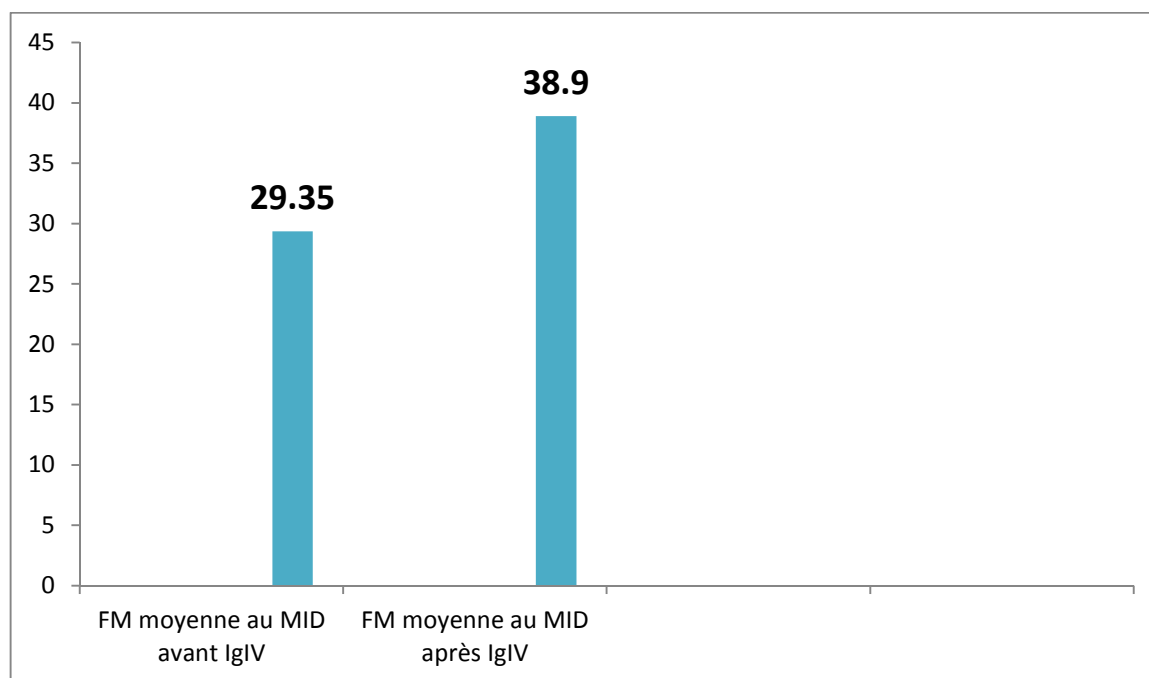


Figure 25 : Le gain de la force musculaire après le traitement IgIV au MID

La figure 25 illustre le gain de la force musculaire après traitement par immunoglobulines intraveineuses au MID mesurée par le dynamomètre classique en Kg.

L'amélioration de la force musculaire au MID a tendance à la significativité avec un $p=0,05$.

IV.2.5. Test de marche

IV.2.5.1. Test de marche 10 m

Tableau 12 : La moyenne de test de marche pour 10 m

Test de marche 10 m avant IgIV	34,6 s
Test de marche 10 m après IgIV	22,7 s

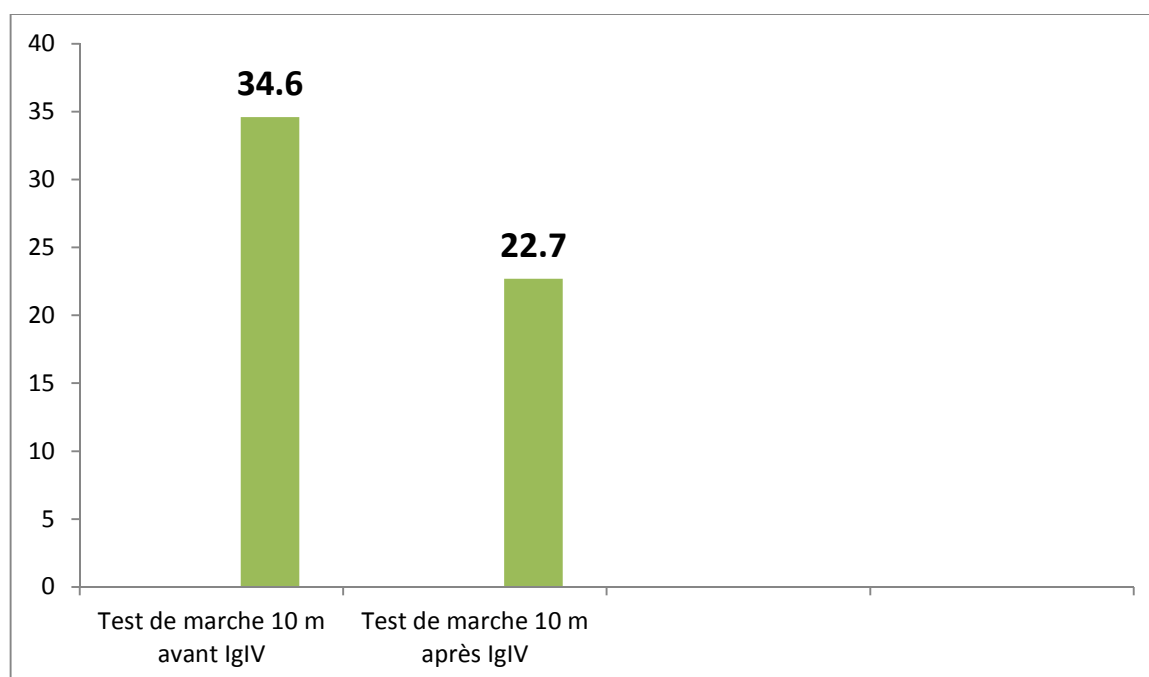


Figure 26 : Le bénéfice des IgIV sur la marche pour 10 m

La figure 26 illustre l'évaluation de la moyenne de test de marche pour 10 m chez les patients sélectionnés de l'étude, avant et après traitement par immunoglobulines intraveineuses. Donc on remarque une diminution de la moyenne de temps de marche après IgIV de 34,6 à 22,7.

Le test de marche 10 mètre est significative avec un $p=0,01$.

IV.2.5.2. Test de marche 6 min

Tableau 12 : La moyenne de test de marche pour 6 min

Test de marche 6 mn avant IgIV	160,2 pas
Test de marche 6 min après IgIV	509,28 pas

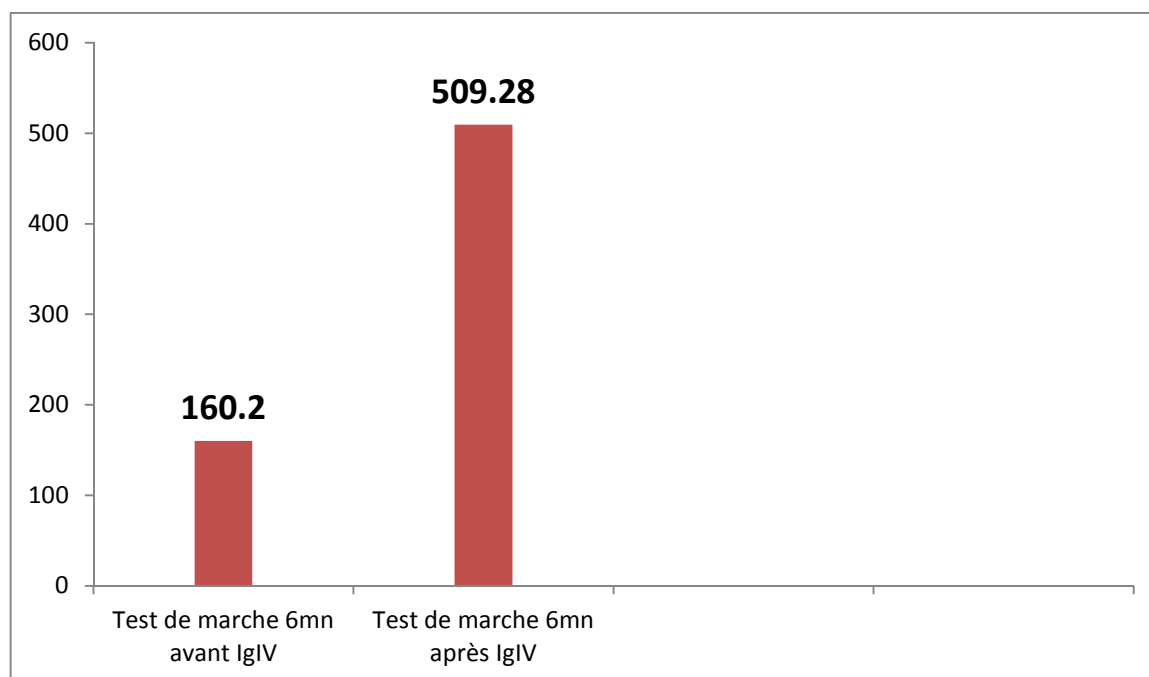


Figure 27 : Le bénéfice des IgIV sur la marche de 6 min

La figure 27 illustre l'évaluation de la moyenne de test de marche pour 6 min chez les patients sélectionnés de l'étude, avant et après traitement par immunoglobulines intraveineuses. Donc on remarque une augmentation de la moyenne des pas de marche après IGIV de 160,2 à 509,28.

L'évaluation de test de marche 6 min est très significative avec un $p=0,0001$.

V. Discussion

V.1. Les limites de l'étude

Cette étude a été confrontée à de nombreuses limites sans lesquelles le présent travail aurait été plus complet et plus global. Parmi ces contraintes est le nombre de patients très limité, le non disponibilité de toutes les données concernant le dossier médical de ces derniers. Une étude de population plus grande aurait donné une estimation plus réelle.

Le temps de notre étude est court, vu que notre mémoire est fait sur une durée limitée pour notre fin de cursus, ce travail devrait être fait sur une durée plus longue. De même, le caractère rétrospectif peut entraîner un biais d'information de fait qu'on n'était pas en contact direct avec le patient (perte d'information).

La discussion de notre étude s'est basée sur la représentativité de l'échantillon et sur les résultats obtenus.

V.2. Analyse des résultats

Notre étude sur les IgIV type Privigen, représente une alternative thérapeutique efficace dans le SPP, notamment pour la fatigue, la force musculaire et la douleur. Nos résultats concordent avec les résultats obtenus par l'équipe Montpelliéraine de I Laffont [80] concernant la fatigue et la douleur, et celles de H Gonzalez [72] en matière d'amélioration de la douleur, la fatigue et la force musculaire.

Contrairement à ce qui a été conclu dans la méta-analyse sur les études randomisées et prospectives, de Yao-Hsien Huang et coll, dans laquelle on a conclu, qu'il est peu probable que les IgIV produisent une amélioration sur la douleur, la fatigue et la force musculaire dans le SPP[81]. Devant nos résultats préliminaires, et vu cette population qui est en besoin en soins qui ne cessent à augmenter de jour en jour, il paraît intéressant de mener une étude randomisée en double aveugle multicentrique maghrébine, pour vérifier ce travail avec un niveau de preuve élevé, et certainement répondre à la question : qui sont les bons et les mauvais répondeur au IgIV dans le syndrome post polio ?.

VI. Conclusion

Le traitement par IgIV dans le syndrome post polio, semble donner un effet positif sur la douleur, la fatigue et la force musculaire, mais paraît aussi donner certains bénéfices sur la reprise de l'activité et l'amélioration de l'activité quotidienne et également l'amélioration du périmètre de marche. Le bénéfice du traitement IG IV sur la force musculaire nécessite encore un échantillon plus important et une étude plus pertinente « randomisée », néanmoins on a noté une amélioration significative de la préhension au dynamomètre classique. La réponse au traitement IgIV, dans cette étude préliminaire, est fonction du délai d'apparition du SPP.

Conclusion générale

Au terme de notre travail, on est constaté qu'une avancée spectaculaire sur l'utilisation des Immunoglobulines Intraveineuses, avec un accroissement important des prescriptions. Au cours de ce travail, nous avons essayé d'apporter des réponses concrètes à des questions concernant: les principes de production de ces Immunoglobulines intraveineuses. Leurs modes d'actions, qui se sont révélés complexes faisant intervenir plusieurs facteurs. La hiérarchisation des indications selon leur pertinence permettant une utilisation raisonnable vu le nombre important d'indications ne se basant pas obligatoirement sur des preuves tangibles d'efficacité d'où l'intérêt d'une classification régulièrement mise à jour s'appuyant sur des études d'efficacité et regroupant ainsi les indications en trois groupes. Les molécules disponibles sur le marché ainsi que les modalités pratiques du traitement par les Immunoglobulines intraveineuses en insistant particulièrement sur la vitesse de perfusion. Les principaux effets secondaires de ces immunoglobulines qui restent peu fréquents et 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, sont possibles. Le cout de ces immunoglobulines qui reste assez élevé.

Actuellement, nous assistons dans les pays développés à l'utilisation de plus en plus répandue des immunoglobulines sous cutanées. Elles sont utilisées à domicile, soit en bolus sous cutanés, soit par une pompe à perfusion sous cutanées. Cette voie a l'avantage de donner des taux stables d'IgG dans le sang, d'être très bien tolérée, et d'améliorer la qualité de vie en diminuant le nombre d'hospitalisations. Cependant, leur mise en route exige certaines conditions telles que l'éducation du patient et son entourage.

Enfin, les IgIV semblent apporter un bénéfice substantiel dans l'amélioration de la qualité de vie dans le syndrome post poliomyélitique, le Syndrome de Guillain-Barré et la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. L'utilisation rationnelle des IgIV nécessite comme on l'a vu des règles de bon usage d'une part, et des études de recherche de dose ou de traitements alternatifs d'autre part.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1].E.J. Cohn, J.A. Luetscher, J.L. Oncley, S.H. Armstrong and B.D. David. Préparation and properties of serum and plasma proteins. *J Am Chem Soc* 2 (1940), pp. 3396-3400.
- [2].S.Barandun, P. Kistler, F. Jeunet and H. Isliker. Intravenous administration of human gammaglobulin. *Vox Sang* 7 (1962), pp. 157-174.
- [3].Kolopp-Sarda, M.-N. (Octobre 2009). Les immunoglobulines et leurs fonctions. Laboratoire d'Immunologie Centre de Biologie Lyon Sud.
- [4].DONVAL, L., & GOLDBERG, A. (2012). IMMUNOGLOBULINES : STRUCTURES ET FONCTIONS
- [5].http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3084.pdf
- [6].Professeur D Bellet, M. S. (27 Nov. 2007). STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES.
- [7].Scheen, A. (2009). Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*.
- [8].Cecile, M. (2000). Indications et tolérance du traitement par les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses. Thèse de pharmacie, P039.
- [9].Tools, A. a. (s.d.). <http://absoluteantibody.com/antibody-resources/antibody-overview/antibodies-as-tools/>. Récupéré sur absoluteantibody.
- [10]. <https://professionaleducation.blood.ca/fr/les-immunoglobulines>.
- [11].Ch. Prins, G. V. (2001). Les immunoglobulines intraveineuses : modes d'action et utilisation en pratique dermatologique.
- [12].Afssaps. (Juillet 2011). RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION.
- [13].Thèse « Etat des lieux de l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses en neuropédiatrie. Suivi des recommandations »université de lile.
- [14].S.A Berkman, M. L. (1990). Clinical uses of intravenous immunoglobulins. 278-292.
- [15].MC, D. (1997). Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann intern Med*, 126.
- [16].Basta M, D. M. (1994). High dose intraveineous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin invest*, 94

- [17].Basta M, F. L. (1991). High doses of intravenous Ig inhibit in vitro uptake of C4 fragments
.Blood, 126:721-30.
- [18].Ling ZD, Y. E. (1993). Intravenous immunoglobulin induces interferon-g and interleukin in vivo. *I Clin Immunol*, 13 : 302-9.
- [19].Arend WP, S. M. (1991). IL-1 receptor antagonist and IL-1 β production in human monocytes are regulated differently. *J Immunol*, 147: 1530-6.
- [20].Ruiz-de-Souza V, C. M.-C. (1995). Selective induction of IL-1 α and IL-8 in human monocytes by normal polyspecific immunoglobulin G for therapeutic use (IVIg). *Eur J Immunol*, 25: 1267-73.
- [21].Arend WP, S. M. (1991). IL-1 receptor antagonist and IL-1 β production in human monocytes are regulated differently. *J Immunol*, 147: 1530-6.
- [22].Rowley AH, G.-C. F. (1991). Kawasaki Syndrome. *Curr Prob Pediat*, 21 : 387-405.
- [23].Prasad NKA. Papoff G, Z. A. (1998). Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol*, 161 :3781-90.
- [24].Bayry J, L.-D. S. (2003). Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood*, 101: 758-65.
- [25].Glotz D, H. J. (1993). Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). A potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation*, 56: 335-7.
- [26].Hietala, A. (s.d.). Myastenia Gravis Muskelsvagh.
- [27].Osei A, U.-F. M. (2000). Restricted VH3 gene usage in phage-displayed Fab that are selected by intravenous immunoglobulin. *Arthritis Rheum*, 43: 2722-32.
- [28].Leucht S, U.-F. M. (1999). The B cell superantigen-like interaction of patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 03(5 Pt 1): 810-5.
- [29].Sundblad A, M. M. (1991). Normal serum immunoglobulins influence the numbers of bone marrow pre-B and B cells. *Eur J Immunol*, 21: 1155-61.

- [30].Hurez V, K. S. (1994). Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use. (Intravenous immunoglobulin, IVIg). *Ther Immunol*, 1: 269-77.
- [31].Vassilev T, G. C. (1993). Antibodies to the CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use (intravenous immunoglobulins, IVIg). *Clin Exp Immunol*, 92: 369-72.
- [32].J. Bayry, S. Lacroix–Desmazes, V. Donkova–Petrini, C. Carbonneil, N. Misra and Y. Lepelletier et al.
- [33].J. Bayry, O. Hermine, D.A. Webster, Y. Levy and S.V. Kaveri, Common variable immunodeficiency: the immune system in chaos, *Trends Mol Med* 11 (2005), pp. 370-376.
- [34].J. Bayry, S. Lacroix–Desmazes, M.D. Kazatchkine, L. Galicier, Y. Lepelletier and D. Webster et Al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells, *Blood* 104 (2004), pp. 2441-2443.
- [35].J. Bayry, S. Lacroix–Desmazes, O. Hermine, E. Oksenhendler, M.D. Kazatchkine and S.V. Kaveri, Amelioration of differentiation of dendritic cells from CVID patients by intravenous immunoglobulin, *Am J Med* 118 (2005), pp. 1439-1440.
- [36].J. Bayry, S. Lacroix–Desmazes, S. Delignat, L. Mouthon, B. Weill and M.D. Kazatchkine et al Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon– alpha present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 48 (2003), pp. 3497-3502
- [37].ANSM. (septembre 2013). Actualisation de la proposition de hiérarchisation des indications en situation de tension forte.
- [38].https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/12/20200529_Immunoglobulines_Tableau-Priorisation_Ig-V180419_1-1.pdf
- [39].<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/immunoglobulines-humaines-polyvalentes-traitement-par-4041.html#prise-en-charge>
- [40]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276822.htm>
- [41].AFSSAPS. (Mars 2011). Référentiel national de bon usage des immunoglobulins IV.

- [42].Vecchietti G, K. K. (2006). Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion: report of 4 cases and review of the literature. *Arch Dermatol*, 142:213-217.
- [43].Claire Chapuis, N. G. (Septembre 2008). Adverse effects of intravenous human polyvalent immunoglobulins. *Revue neurologique*, P05.
- [44]. <https://www.doctissimo.fr/medicament-PRIVIGEN.htm>
- [45].P, e. (2002). Immunoglobulines humaines normales pour injection intraveineuse. *Monographie*, 0338.
- [46].L. mouthona, G. B. (2009). Indications et mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses. *La revue de médecine interne* 30, 14-20.
- [47].D. JOBIN, M. K. (1992). Immunoglobulines intraveineuses (IVIg) et suppression anti- idiotypique de l'auto-immunité. *Rev Med Interne*, 13:162-165.
- [48].MINISTERE DE LA SANTE. Secrétariat Général Direction Nationale de la Santé. Plan d'action JNV Polio2004-2005 Mali
- [49].POA 2004 Mali JNV PolioV2.pdf. [en ligne]<<<http://www.yahoo.fr/>.Consulté(24-04-04)
- [50].OMS/France. Centre des médias ; Aide-mémoire n°114 avril 2003
- [51].SIDY MOHAMED COULIBALY. Profil épidémiologique des paralysies flasques aiguës au Mali de 1998 à 2004. Thèse de Médecine Bamako, Mali 2005 N°M 159
- [52]. Willyard C. Polio: the Eradication endgame. Horstmann polio Quebec Association. 2014 ; 985(7490) : 14-5.
- [53]. Rasamoelisoa JM, Tovone X, Rakotovao E, Razafimandimby D, Rakotoarimanana DAndriambao D. Paralysies flasques aiguës post-injectionnelles de médicament chl'enfant : à propos d'un cas observé au service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Befelatanana-Antananarivo. *Arch Institut Pasteur Madagascar*. 2000 ; 66(1-2) : 58-0.
- [54]. Delpeyroux F. La poliomyélite, une maladie provoquée par un virus entérotrope. *Medecine/Science*. 2013 ; 29 : 1034-41.
- [55]. Organisation Mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire. OMS. 28 February 2014; 9: 79-2.<http://WWW.WHO.Int/Werconsulté> le12 Novembre 2016.
- [56]. Sutter R. Poliovirus Vaccine-Live.in OW Plotin SA, Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013: 598-45.

- [57]. Moussa B. Journées Nationales de Vaccination Polio. *Emerge Infect Dis* [En ligne]. 2004 [Consulté le 29 Octobre 2016];1(4): [22 Pages] Consultable à l'URL: <http://www.POA2004MaliJNVPolio.htm>
- [58]. <http://fizyoterapistozdemir.com/poliomyelit-cocuk-felci-tedavisi/> et <http://www.npr.org/blogs/health/2012/10/16/162670836/wiping-out-polio-how-the-u-s-snuffed-out-a-killer>) consulté le 29 Avril 2016
- [59]. BENOÎT TRAORE . Etude de la circulation du poliovirus sauvage au Mali à travers la surveillance des paralysies flasques aiguës de 1998 à 2005. Thèse de médecine Bamako, Mali 2006 N° M 165
- [60]. Organisation Mondiale de la Santé. *Rapport sur la santé dans le monde 2003 : façonner l'avenir*. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2003. Chap 4. *Eradication de la poliomyélite : la dernière lignedroite. p.62-74.*
- [61].65 Role of IVIg in autoimmune, neuroinflammatory and neurodégénérative. Dalakas M.C. 2006 Pdf.
- [62].Dalakas MC. Pathogenetic mechanisms of post-polio syndrome : morphological, electrophysiological, virological, and immunological correlations. *Ann N Y Acad sci.* 1995; 753(1): 167-185.
- [63]. HALSTEAD L Le syndrome postpolio. *Pour la science*, 1999 ; 260, pp 76-81
- [64].Polio Québec. Association Polio Québec. www.polioquebec.org Montréal, QC, H4A 3J5. 1-SPP-FR-2014-07.pdf.
- [65].Update article. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 53 (2010) 34-41Post-polio syndrome: Pathophysiological hypotheses, diagnosis criteria, medicatin therapeutic. 81178129.pdf.
- [66].Gunilla Ostlund_sweden2015_répondeurs_ig_IMMUNOGLOBULIN_TREATMENT_IN_POST-POLIO_SYNDROME.pdf.
- [67].Gonzalez H, Stibrant Sunnerhagen K, Sjoberg I, Kaponide G, Olsson T, Borg K. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet neurol.* Juin 2006; 5(6):493-500.
- [68]. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, Wallstrom E, Borg K, Olsson T. Prior poliomyelitis-evidence of cytokine production in the central nervous system. *J Neurol Sci* 2002; 205:9–13.
- [69]. Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA. Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2007; 14:60–5.

- [70]. Fordyce CB, Gagne D, Jalili F, Alatab S, Arnold DL, Da Costa D, et al. Elevated serum inflammatory markers in post-poliomyelitis syndrome. *J Neurol Sci* 2008;271:80–6.
- [71]. Kaponides G, Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Effect of intravenous immunoglobulin in patients with post-polio syndrome -- an uncontrolled pilot study. *J Rehabil Med*. Mars 2006;38(2):138- 40.
- [72]. Gonzalez H, Khademi M, Borg K, Olsson T. Intravenous immunoglobulin treatment of the post-polio syndrome: sustained effects on quality of life variables and cytokine expression after one year follow up. *J Neuroinflammation*. 2012;9:167.
- [73]. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, Piehl F, Wallström E, Borg K, et al. Prior poliomyelitis-IVIg treatment reduces proinflammatory cytokine production. *J Neuroimmunol*. mai 2004;150(1- 2):139- 44.
- [74]. MARCH OF DIMES
March of Dimes International Conference on Post-Polio Syndrome: Identifiing Best Practices in Diagnosis and Care. New York: March of Dimes, 2001
<http://search.marchofdimes.Com>.
- [75].Radziwill AJ, kuntzer T, Steck AJ. Mécanismes immunitaires et traitements du syndrome de Guillain-Barré et des polyradiculonévrites inflammatoires chroniques. *Rev Neurol* 2002; 158: 301-10.
- [76].Hartung HP, Toyka KV, Griffin JW. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. In: Antel J, Birnbaum G, Hartung HP eds, *Clinical Neuroimmunology Oxford: Blackwell Sciences*, 1998;294-306.
- [77].Van der Meché FGA, Schmitz PIM, and the Dutch Guillain-Barre Study Group. A randomized trail comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre Syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123-9. [Medline]
- [78].Plasma Exchange/Sandoglobuline Guillain-Barré Syndrome trail Group. Randomised trail of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349:225-30. [Medline]
- [79]. La Thèse de Pr Z.BOUKARA 2015. Le syndrome post poliomyélitique Une Entite en identification.
- [80].Van Raay et al. -2013- Etude pilote de traitement du syndrome post-polio.pdf.
- [81].Huang Y-H, Chen H-C, Huang K-W, Chen P-C, Hu C-J, Tsai C-P, et al. Intravenous immunoglobulin for postpolio syndrome : a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2015;15(1):39.