

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMSEN



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

INDICATIONS DES IMMUNOGLOBULINES INTRA VEINEUSES DANS LE
TRAITEMENT DE LA MYASTHENIE SYNDROME GUILLAIN BARRE ET LA
POLYRADICULONEVRITE CHRONIQUE AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU
CHU TLEMSEN

Présenté par :

ABDELMALEK Mohammed

AISSAOUI Abdelghani

Soutenu le 14 juin 2016

Le Jury

Président : Bouchenak Khelladi D

Membres :

Dr. Abouregal N

Dr. Chiali N

Encadreur

Dr. Barka Z

Co-encadreur:

Dr. Allal S

Remerciements

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

*Nous voudrions, en premier lieu, adresser nos sincères remerciements au Professeur **Bouchenak Kheladi.D**, Service de neurologie de CHU tlemcen pour nous avoir donné l'opportunité d'exécuter ce mémoire de fin d'études au niveau de cette structure.*

*En second lieu, nous tenons à remercier sincèrement Madame **Barka Zahira**, qui, en tant que encadrante de mémoire, 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 qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

*Nous tenons particulièrement à manifester nos remerciements et notre profonde gratitude au **Dr. Abourijal**, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères reconnaissances. Un grand merci pour tout ce que vous nous avez apporté pendant ces bacs, pour votre extrême gentillesse, votre accueil et votre disponibilité.*

*A Co-encadreur **Dr. Allal S**. Vos précieux conseils étaient essentiels à la mise en route de ce travail, Nous vous remercions de nous avoir toujours soutenus tout au long de ce travail, veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.*

*A **Dr. Chiali N** pour l'intérêt qu'elle a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre modeste travail et de l'enrichir par ses recommandations.*

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 mon frère et ma sœur: **HABIB ET JANNET***

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.

A toute la famille « Aissaoui »

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

*A mon binôme **Mohammed***

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.

ABDELGHANI

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les six années d'étude m'ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

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 **Fayçal et Abdelkrim***

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 **Amina, Asmaa***

Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire et je ne trouverais les mots pour vous exprimer 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 binôme, mon frère **Abdelghani,***

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 **tous mes amis (es)** ou qu'il soit partout dans le monde, plus spécialement à : **Ilyes, Abdelhakim, Omar, Amine, Younes, Mohamed Zegai, Houssam , Sihem, Hadjer , Hiba , Téma**je vous souhaite tous un avenir plein de succès.*

« Soyez insatiables. Soyez fous »

ABDELMALEK

ABREVIATIONS

Ac : anticorps

ACh : acétylcholine

Ag : antigène

AIRE : facteur de transcription

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : *Autorisations de Mise sur le Marché*

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AZA : azathioprine

BCR : récepteur des cellules B

BNM : Biopsie neuromusculaire

CCN : Comité consultatif national (canada)

CCVD : canaux calciques voltage-dépendants

CK : créatine kinase plasmatique

DM : dermatomyosite

EFNS : European Federation of Neurological Societies

EBV : virus d'*Epstein-Barr*

EP : échange plasmatique

GM : glycolipides membranaires

HAS : Haute autorité de santé

IG : Immunoglobuline

IgIV : Immunoglobuline intraveineuse

IL : interleukine

IRM : *imagerie par résonance magnétique*

LCR : liquide céphalorachidien

Mab : monoclonal antibodies

MG : *Myasthénie Grave*

MGFA : Mission de la Fondation myasthénie d'Amérique

MFR : Modified F Ratio

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PHRC : *programme hospitalier de recherche clinique*

PIDC : polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques

PNS : Peripheral Nerve Society

POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein and Skin changes

PRNC : polyradiculonévrites inflammatoires chroniques

PTT : la thrombocytopénie immune (TPI), anciennement *purpura thrombopénique idiopathique (PTI)*

RAC_h : *récepteur de l'acétylcholine*

T3 : tri-iodotyrosine

T4 : thyroxine

TCR : récepteur des cellules T

TLI : Terminal Latence Index

TNF α : facteur de nécrose tumorale

TSH : thyroestimuline

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SGB : syndrome de Guillain-Barré

VCN : vitesses de conduction nerveuses

VHB : virus de l'hépatite B

VEGF : Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VNI : ventilation non invasive

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

ABREVIATIONS

CHAPITRE 1 : PARTIE THEORIQUE

I. LES IMMUNOGLOBULINES

I.1.Généralités	01
I.2.Structure générale	01
I.3.Classes et sous-classes d'immunoglobulines	02
I.4.Caractéristique d'immunoglobulines	05
I.5.Fragments d'immunoglobulines : relations structure/fonction	06
I.6. Immunoglobulines monoclonaux et polyclonaux	08
I.6.1 Les Immunoglobulines monoclonaux	08
I.6.2.Les Immunoglobulines polyclonaux	09

II. LES IMMUNOGLOBULINES INTRA VEINEUSES

II.1.Généralités	10
II.2.Préparation des immunoglobulines intraveineuses	10
II.3.Indications des immunoglobulines intraveineuses	12
II.4.Données sur l'utilisation effective des IgIV	16
II.5.Pharmacologie et pharmacocinétique	19
II.6.Mécanisme d'action des immunoglobulines intraveineuses	19
II.6.1 Mécanismes dépendants du fragment Fc des IgIV	
II.6.2 Effets des IgIV sur les protéines du complément	
II.6.3 Modulation de la libération et de la synthèse des cytokines par les monocytes et lymphocytes	
II.6.4 Modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose par les IgIV	
II.6.5 Modulation de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques	
II.6.6 Neutralisation des auto-anticorps circulants	
II.6.7 Sélection de répertoire des lymphocytes B et des lymphocytes T	
II.6.8 Interaction avec les molécules à la surface des cellules effectrices du système immunitaire	
II.6.9 Épargne cortisonique	

II.7.Principales spécialités	24
II.7.1. Préparation d'IgIV disponible en CHU Tlemcen	24
II.8.Les effets secondaires des IgIV	25
II.9.Complications	26
II.10.Mises en garde et précautions	29
II.11.Contre indications	30
II.12.Grossesse, allaitement et fertilité	30
II.13.Composition des préparations d'IgIV	33
II.14.Modalités d'administration en immunomodulation	33

III. LA MYASTHENIE

III.1.Généralités	36
III.2.Physiopathologie	38
III.3.Hypothèses étiologiques	40
III.4.Epidémiologie	42
III.5.Classification de la Myasthenie	42
III.6.Diagnostic de la myasthénie	44
III.7. Traitement et prise en charge d'une myasthénie	51
III.7.1.Traitement symptomatique	51
III.7.2.Traitements de fond	53
III.7.3.Traitements des poussées évolutives	55

IV.SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE

IV.1.Introduction	58
IV.2.Épidémiologie	58
IV.3.Physiopathologie	59
IV.4.Aspects cliniques	59
IV.4.1.Manifestations	59
IV.4.2.Évolution	61
IV.4.3.Formes cliniques	62
IV.5.Examens complémentaires	63
IV.5.1 Ponction lombaire	63
IV.5.2 Examen électrophysiologique	63

IV.5.3 Biopsie neuromusculaire (BNM)	64
IV.5.4 Bilan étiologique	64
IV.6.Neuropathologie	64
IV.7.Facteurs pronostiques	64
IV.8.Diagnostic différentiel	65
IV.9.Traitements Et conduite à tenir	66
IV.9.1 Surveillance et traitements symptomatiques	66
IV.9.2 Traitements spécifiques	67
IV.9.3 Échanges plasmatiques (EP)	67
IV.9.4 Immunoglobulines polyvalentes (IVIg)	67

V. POLYRADICULONEVRITES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

V.1.Épidémiologie	68
V.2.Physiopathologie	68
V.3.Diagnostic positif	69
V.4.Aspects cliniques	69
V.5.Mode évolutif, pronostic	70
V.6.Explorations	71
▪ V.6.1 Aspects électrophysiologiques	71
▪ V.6.2 Place de la biopsie nerveuse	72
▪ V.6.3 Autres examens du diagnostic positif	72
V.7.Maladies associées et formes frontières	73
V.7.1 Maladies générales associées	73
V.7.2 Formes frontières	74
V.8.Démarche diagnostique	74
V.9.Traitement	75
V.9.1 Immunoglobulines humaines polyvalentes	76
V.9.2 Corticoïdes	76
V.9.3 Échanges plasmatiques	76
V.9.4 Traitements de deuxième intention	76

CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE

I.OBJECTIFS

I.1 Objectif principal	79
I.2 Objectifs secondaires	79

II-MATERIELS ET METHODES

II.1 Types de l'étude	79
II.2 Population d'étude	79
II.2.1 Les critères d'inclusion	79
II.2.2 Les critères de non inclusion	80
II.2.3 Taille de l'échantillon	80
II.3 Recueil des données.....	80
II.4 Lieu de l'étude	80
II.5 Durée et période de l'étude	80
II.6 Analyse statistique	80

III. RESULTATS

III.1 Caractéristiques générales de la population d'étude.....	81
III.1.1 répartition des cas selon l'âge	81
III.1.2 Répartition des cas selon le sexe	81
III.1.3 Répartition des cas selon le diagnostic.....	82
III.1.4 Répartition des cas selon les bilans pratiqués	84
III.2 Utilisation des immunoglobulines	85
III.2.1 Les posologies des immunoglobulines.....	85
III.2.2 Effets secondaires	86
III.2.3 Evolution de la maladie	87
III.2.4 Utilisation des IgIV	90
III.2.5 Cout	90

IV. DISCUSSION

IV.1 Les limites de l'étude	91
IV.2 Analyse des résultats.....	91
IV.2.1 L'âge	91
IV.2.2 Le sexe	91
IV.2.3 Les bilans.....	92
IV.2.4 Les effets secondaires du traitement	92
IV.2.5 Evolution de la maladie	93
IV.2.6 Cout	96

V. CONCLUSION	97
----------------------------	----

Bibliographie	98
----------------------------	----

Annexes	107
----------------------	-----

Liste des tableaux	109
---------------------------------	-----

Liste des figures	110
--------------------------------	-----

CHAPITRE I : PARTIE THEORIQUE

I. LES IMMUNOGLOBULINES

I.1.Généralités

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines qui sont produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène et qui fonctionnent comme des anticorps. Elles comportent une partie variable, différente pour chaque anticorps, capable de 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 reconnaissance soit suivie d'effets dans le système immunitaire.

Les immunoglobulines ont un pHi élevé et migrent en électrophorèse dans la zone des γ -globulines ou des β 2-globulines.. Elles sont véhiculées par le sang et diffusent dans les espaces extracellulaires [1].

I.2.Structure générale d'un monomère d'IG

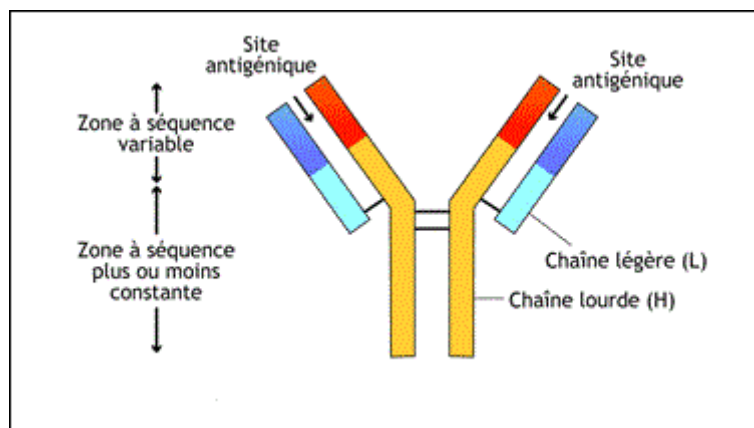


Figure 1 : Structure des IgG humaines normales [1]

Les immunoglobulines sont composées de plusieurs types de sous-unités (chaînes), de masses différentes (chaînes lourdes, chaînes légères), provenant de gènes structuraux susceptibles de combinaisons et de remaniements variables. L'extrémité commune des chaînes lourdes et des chaînes légères est très variable en structure primaire et adaptée à la reconnaissance spécifique d'un antigène. La partie constante de la structure des immunoglobulines est responsable de leurs fonctions effectrices: fixation du complément, lyse antibactérienne, activité antivirale [2].

Les sous-unités sont constituées de répétitions de domaines de 110 acides aminés environ dont la structure est variable en fonction du lymphocyte qui les produit. Les chaînes légères et les chaînes lourdes sont de plusieurs types. Elles présentent des sous-groupes variant selon les individus et des zones hypervariables dépendant de l'antigène qu'elles reconnaissent [2].

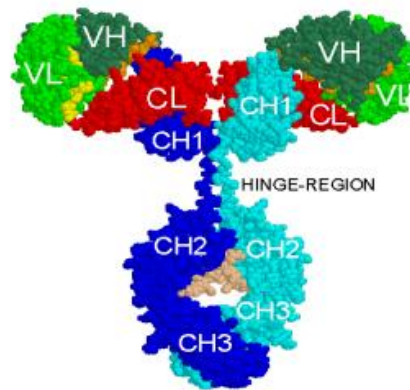


Figure 2 : Schéma explicatif des domaines variables et constants d'une immunoglobuline (Ig) [2]

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 region ») constituée de chaînes lourdes de la partie constante .

I.3. Classes et sous-classes d'immunoglobulines

Les immunoglobulines peuvent être divisées en cinq classes différentes selon les séquences en acides aminés des régions constantes des chaînes lourdes. Toutes les immunoglobulines, au sein d'une classe donnée, auront des régions constantes de chaînes lourdes très similaires.

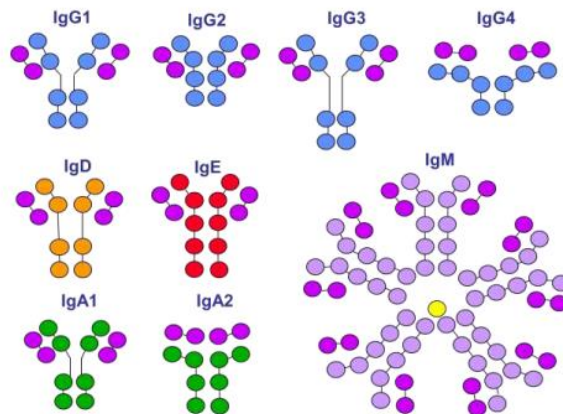


Figure 3 : Différentes classes et sous classes des immunoglobulines [2]

Les immunoglobulines A (IgA) sont les anticorps excrétés dans les liquides biologiques : salive, sucs digestifs, sécrétions bronchiques, larmes, colostrum et lait, etc. Il y a deux sous-classes d'IgA se différenciant par la composition en acides aminés de leur chaîne lourde et par la longueur de leur région charnière. La sous-classe IgA1 est majoritaire dans le sérum, la sous-classe IgA2 est surtout présente dans les sécrétions [3].

Les immunoglobulines M (IgM) sont les plus lourds des anticorps circulant dans le plasma ; ils sont des pentamères on les appelle macroglobulines. Ce sont des anticorps de première réaction à l'antigène [3].

Les IgG comportent 4 sous-classes se différenciant par la composition en acides aminés de leur chaîne lourde et par la longueur de leur région charnière. La majorité des anticorps sont des immunoglobulines G (IgG). Ce sont des anticorps à action prolongée contre des antigènes solubles : antibactériens, antiviraux, anti-Rh, etc... [3]

Les IgD et les IgE ont une structure proche de celle des IgG. Il n'y a pas de sous-classe pour les IgD, ni pour les IgE [3].

I.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 [4].

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 [4].

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 [4].

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 [4].

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 [4].

Tableau 1 : Principales caractéristique des immunoglobulines [2]

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.5.Fragments d'immunoglobulines : relations structure/fonction [4]

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

I.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 e. 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.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.5.3.Fragment F(ab')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 F(ab')₂ car il est divalent. La région Fc de la molécule est digérée en courts peptides suite au traitement à la pepsine.

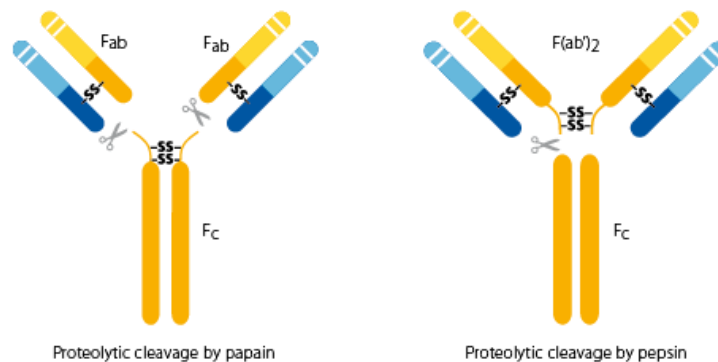


Figure 4 : Le traitement protéolytique des immunoglobulines [4]

I.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 (e.g. hormones stéroïdiennes, petits peptides, etc.) sont très peu antigéniques. On peut cependant produire des anticorps contre de petites molécules qu'on appelle alors "haptènes". [6].

I.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 [6].

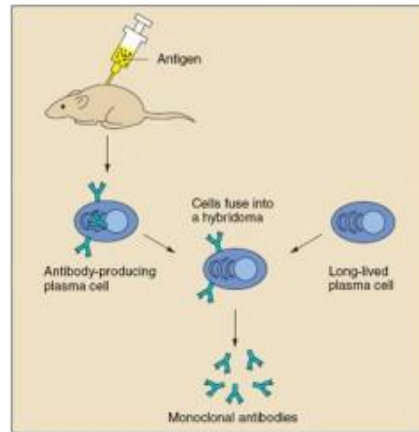


Figure 5 : Production des An monoclonaux par la technique des hybridomes [6]

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. [6].

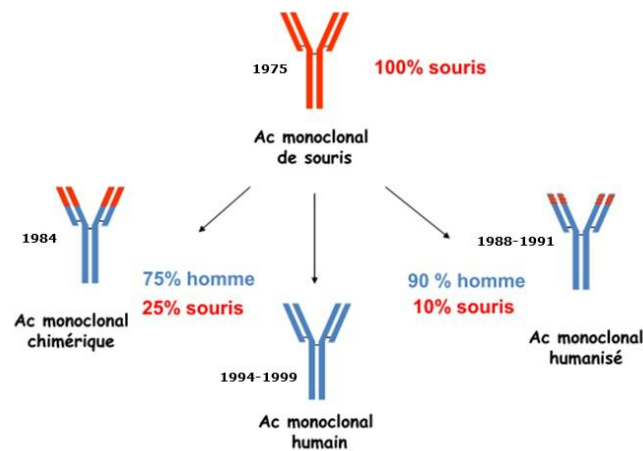


Figure 6 : Différents types d'anticorps monoclonaux fabriqués au cours des années [4].

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.6.2. Les Immunoglobulines polyclonales nous 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 [7].

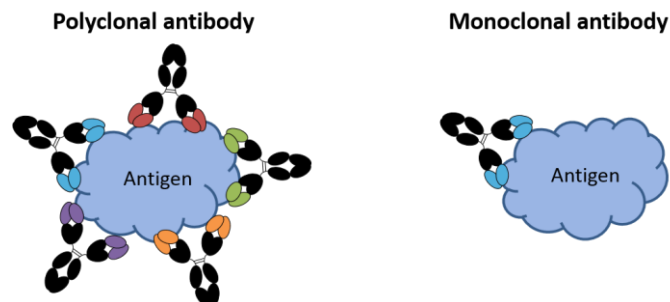


Figure7 : Catégories d'anticorps.

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 [5].

II. LES IMMUNOGLOBULINES INTRA VEINEUSES

II.1. Généralités

Utilisées depuis près de 35 ans dans le traitement substitutif des déficits immunitaires humoraux, les préparations d'immunoglobulines humaines polyspécifiques, à usage intraveineux (IgIV) sont maintenant utilisées dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes. Cette large utilisation a été favorisée par l'amélioration constante des techniques de préparation des immunoglobulines thérapeutiques.

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 supresseurs ; 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 a 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.

II.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 [8].

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 [9].

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 Ig IV comporte actuellement très peu de risques ou d'effets secondaires [9].

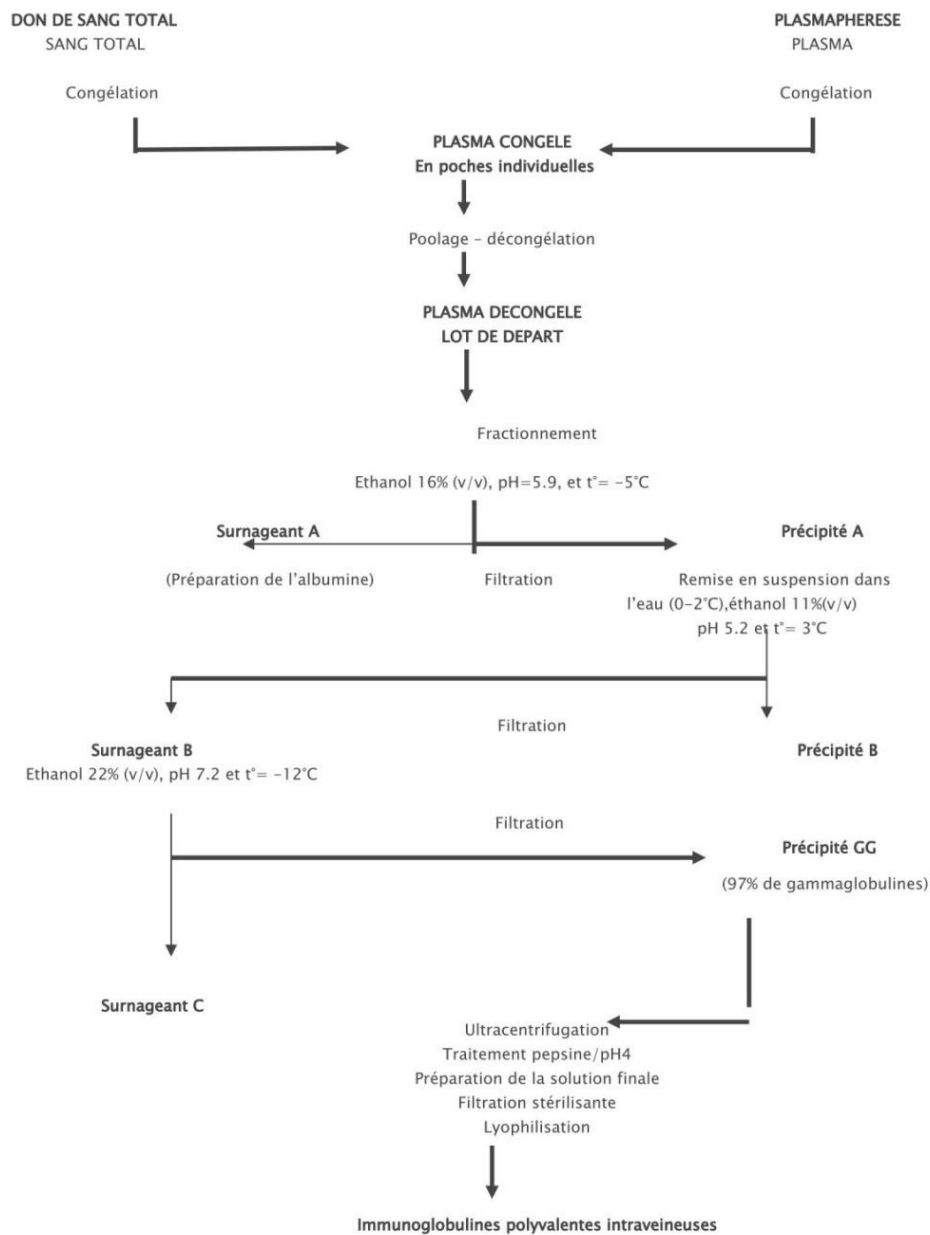


Figure 8 : Schéma de la préparation d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses [7]

II.3.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.

Actualisation de la proposition de hiérarchisation des indications des Immunoglobuline humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français [10]

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 [10].

Une hiérarchisation [10], constituée des trois catégories décrites ci-dessous, est également appliquée aux indications afin de permettre aux prescripteurs de rationaliser l'utilisation des IgIV et de garantir un accès constant et contrôlé à ces traitements.

- Indications **prioritaires**
- Indications à réserver aux **urgences vitales** ou en cas **d'échec des options thérapeutiques**
- Indications **non prioritaires** pouvant attendre la fin d'une pénurie, le cas échéant

Proposition de Hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM et hors AMM :

A-Indications prioritaires

Situations d'AMM

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

Situation hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)

-Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés, 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 à un cas confirmé de rougeole : femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (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.

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

Situations d'AMM

- Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition.
- Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.
- Neuropathies motrices multifocales
- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte
- Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection

Situations hors-AMM (Protocoles thérapeutiques temporelles)

- Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (janvier 2009)
- Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques (janvier 2009)
- Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs (janvier 2009).
- Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indications aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë) (actualisé en décembre 2010)
- Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence dans les formes graves ou sévères mettant en jeu le pronostic vital), (actualisé en décembre 2010)
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse (janvier 2009)
- Myosites à Inclusion avec dysphagie grave (janvier 2009)
- Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (décembre 2010)
- Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (décembre 2010)
- Syndrome de Miller-Fisher (janvier 2009).

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

Situations d'AMM

- Rétinochoroidopathie de Birdshot

Situations hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)

- Pemphigus en 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 (janvier 2009)
- Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL, (décembre 2010)

- Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques, sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires (janvier 2009).

- Maladie de Willebrand acquise notamment associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF (janvier 2009). sans syndrome hémorragique

- Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant à l'association bien conduite ou corticoïdes et immunosuppresseurs (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements (janvier 2009).

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

- Neutropénie auto-immune (janvier 2009)
- Prévention des infections chez le grand prématuré (janvier 2009)
- Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire à une infection à EBV, SAM dans le cadre d'un lupus en poussées (hors-infection), SAM associé à un cancer notamment un lymphome (janvier 2009).
- Echecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides (janvier 2009).
- SEP secondairement progressive (décembre 2010)

Enfin, en **neurologie**, l'examen détaillé des revues et des lignes directrices publiées après celles du Comité consultatif national (Canada) en 2007 confirment la pertinence des principales indications de recours aux IgIV déjà reconnues, à savoir la dermatomyosite (aussi classée en rhumatologie), la myasthénie grave, la neuropathie motrice multifocale, la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré (et autres variantes, dont le syndrome de Miller-Fisher), le syndrome de l'homme raide (appellation courante du syndrome de Moersch-Woltman) et le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. De plus, selon plusieurs cliniciens et organismes professionnels, l'encéphalomyélite disséminée aiguë, l'encéphalite (syndrome) de Rasmussen, la sclérose en plaques et le syndrome opsomyoclonique sont aussi des indications reconnues de recours optionnel aux IgIV, lorsque les autres traitements disponibles ont échoué. Quant au rôle des IgIV dans le traitement des autres maladies ou troubles, de façon générale, il est caractérisé par une insuffisance de données probantes. Plus spécifiquement, la maladie d'Alzheimer n'est toujours pas une indication recommandée, puisque les études se poursuivent [11].

II.4. Données sur l'utilisation effective des IgIV

Tableau 2 : Portrait comparatif des prises de position en neurologie, par auteur et par maladie [62]

ORGANISME OU AUTEUR	CCN	EFNS	APINAB	HUGHES	AANEM	YIANNOPOULOU	AAN
PAYS OU RÉGION	Canada	Europe	Asie Pacifique	Angleterre	États-Unis	Grèce	États-Unis
TYPE DE DOCUMENT	LD	LD	Consensus	Revue	Consensus	Revue/recomm.	LD
ANNÉE DE PUBLICATION	2007	2008	2008	2009	2009	2011	2012
MALADIES EXAMINÉES DANS LE DOCUMENT DU CCN							
Adrénoleukodystrophie	N. R.						
Autisme	N. R.						
Dermatomyosite	✓	✓ (B)	✓	Efficace	✓ (I)	✓ Établi	✓ (C)
Encéphalomyélite disséminée aiguë	✓	✓ (PBP)	✓			✓ Option	
Encéphalite de Rasmussen	✓	✓ (PBP)	✓ (adulte)			Preuve faible (R)	
Épilepsie infantile réfractaire (y compris le syndrome de Landau et Kleffner)	N. R.	✓ (PBP)	✓ (option)			Preuve faible (R)	
Myasthénie grave	✓	✓ (A)	✓	Efficace	✓ (I)	✓ Établi	✓ (B)
Myosite à inclusions	N. R.	N. R.	?	Inefficace		Preuve faible (AR)	AR (U)
Neuropathie démyélinisante associée à une gammopathie monoclonale IgM dite bénigne	N. R.	✓ (B)	✓ (option)		✓ (IV)	✓ Établi	AR (U)
Neuropathie diabétique (sans phénotype PIDC, y compris la névrite brachiale idiopathique)	N. R.		✓ (option)		✓ (IV)	Preuve faible (AR)	AR (U)
Neuropathie motrice multifocale	✓	✓ (A)	✓		✓ (I)	✓ Établi	✓ (B)
Polymyosite	✓	✓ (C)	✓	Efficace (?)	✓ (IV)	Option (AR)	AR (U)
Polyneuropathie de maladie grave	N. R.						
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	✓ (c. d.) ✓ (l. d.)	✓ (A)	✓ (c. d.) ? (l. d.)		✓ (I)	✓ Établi	✓ (l. d.) (A)
Sclérose amyotrophique latérale	N. R.		N. R.				

ORGANISME OU AUTEUR	CCN	EFNS	APINAB	HUGHES	AANEM	YIANNOPOULOU	AAN
PAYS OU RÉGION	Canada	Europe	Asie Pacifique	Angleterre	États-Unis	Grèce	États-Unis
TYPE DE DOCUMENT	LD	LD	Consensus	Revue	Consensus	Revue/recomm.	LD
ANNÉE DE PUBLICATION	2007	2008	2008	2009	2009	2011	2012
Sclérose en plaques (forme cyclique, résistante au traitement classique, grossesse, postpartum)	✓	✓ (B) ✓ (PBP)	✓			Option (AR)	
Syndrome de Guillain-Barré (et autres variantes)	✓	✓ (A)	✓	Efficace	✓ (I) (adulte) ✓ (II) (enfant)	✓ Établi	✓ (A) (adulte) ✓ (U) (enfant)
Syndrome de Miller Fisher	✓				✓ (IV)		AR (U)
Syndrome de l'homme raide	✓	✓ (A)	✓		✓ (I)	✓ Établi	
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	✓	✓ (PBP)	✓		✓ (I)	✓ Option	✓ (C)
Syndrome opsomyoclonique	✓	✓ (PBP)	✓			✓ Option	
Syndrome POEMS	N. R.						
Troubles neuropsychiatriques infantiles auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)	N. R.						
AUTRES MALADIES							
Encéphalite concentrique de Balo						Preuve faible (AR)	
Maladie d'Alzheimer				Études en cours		Études en cours	
Narcolepsie						Preuve faible (AR)	
Neuromyéélite optique (maladie de Devic)			? (option)			Preuve faible (AR)	
Neuromyotonie (syndrome d'Isaacs)		?	N. R.			Preuve faible (AR)	
Neuropathie associée à la cryoglobulinémie					✓ (IV)		
Neuropathies chroniques auto-immunes					✓ (IV)		
Neuropathie démyélinisante associée à des para-			✓		✓ (IV) (IgG)		

ORGANISME OU AUTEUR	CCN	EFNS	APINAB	HUGHES	AANEM	YIANNOPOULOU	AAN
PAYS OU RÉGION	Canada	Europe	Asie Pacifique	Angleterre	États-Unis	Grèce	États-Unis
TYPE DE DOCUMENT	LD	LD	Consensus	Revue	Consensus	Revue/recomm.	LD
ANNÉE DE PUBLICATION	2007	2008	2008	2009	2009	2011	2012
protéines Ig monoclonales (IgG ou IgA) (voir PIDC)							
Neuropathie vasculaire périphérique						Preuve faible (AR)	
Neuropathies idiopathiques					✓ (IV)		
Syndrome de fatigue chronique			N. R.				
Syndrome de Sjögren						Preuve faible (AR)	
Syndrome postpolio		✓				✓ Option	AR (U)
Troubles neurologiques néoplasiques (ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique, neuropathies sensitives et sensitivomotrices)		?	? (option)			Preuve faible (AR)	

✓ : indication recommandée; ? : incertitude, bien que l'IgIV puisse avoir un certain rôle thérapeutique; A, B, C ou U : degré de recommandation (voir le texte principal); AR : absence de recommandation; c. d. : traitement de courte durée; l. d. : traitement de longue durée; LD : lignes directrices; NR : indication non recommandée; PBP : point de bonne pratique; R : recommandation présente; recomm. : recommandation; I, II et IV : niveau de preuve (voir le texte principal).

AAN : American Academy of Neurology [Patwa *et al.*, 2012] ; AANEM : Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine [Donofrio *et al.*, 2009]; APINAB : Asia Pacific Immunoglobulins in Neurology Advisory Board [APINAB, 2008]; CCN : Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins [Feasby *et al.*, 2007]; EFNS : European Federation of Neurological Societies [Elovaara *et al.*, 2008]; Hughes [Hughes *et al.*, 2009]; Yiannopoulou [Yiannopoulou, 2011].

II.5.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 [8].

II.6.MECANISME 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.

II.6.1.Mécanismes dépendants du fragment Fc des IgIV

C'est Le blocage des récepteurs Fc présents a la surface des leucocytes par le fragment Fc des IgIV . Dès lors qu'un anticorps se fixe sur un antigène membranaire, il peut avoir un effet cytotoxique pour la cellule cible. Cet effet peut être recherché (effet désiré), comme dans le cas d'une cible cancéreuse, ou non (effet indésirable). Les fragments Fab sont dépourvus d'effet cytotoxique, il faut donc que la portion Fc soit présente [12].

Dans un modèle expérimental de PTI chez le rat, les IgIV accélèrent la clairance in vivo de l'anticorps pathogène, cela peut être expliqué par une interaction idiotype-anti-idiotype ou une liaison directe des IgG polyvalentes avec l'auto-anticorps pathogène. Dans ce modèle, les auteurs proposent que l'effet thérapeutique puisse être la conséquence de la liaison du FcRn par les IgIV .L'effet des IgIV dans le traitement de ces maladies peut également fait intervenir des interactions idiotype-anti-idiotype, comme cela a été mis en évidence dans le cas des thrombopénies auto-immunes périphériques avec les auto-anticorps [13].

II.6.2.Effets des IgIV 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 F (ab')₂ et de moduler les fonctions des mastocytes [16].

L'effet des IgIV 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].

II.6.3. 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-1ra [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 Fc γ 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 IgIV [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.

II.6.4. Modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose par les IgIV

Les IgIV sont capables de moduler l'apoptose, in vitro, les IgIV 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 le 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.

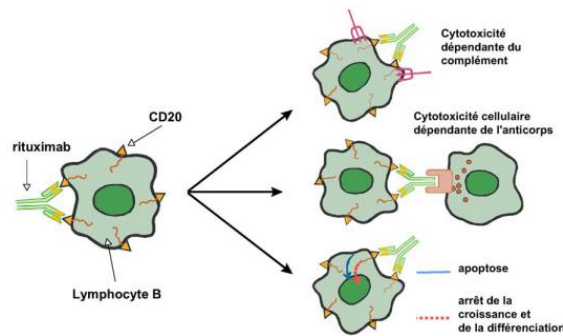


Figure 9 : Mécanisme d'action du rituximab (anti-CD20) [11]

II.6.5. 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].

II.6.6. Neutralisation des auto-anticorps circulants

De nombreuses études ont mis en évidence que des anticorps anti-idiotypiques capables de neutraliser des auto-anticorps naturels ou associés à des maladies auto-immunes étaient présents dans les IgIV.

Les fragments F(ab')₂ d'Ig intraveineuse neutralisent l'activité fonctionnelle des auto-anticorps et/ou inhibent la fixation des auto-anticorps aux auto-antigènes correspondants [25].

L'activité de neutralisation des anticorps peut également être utilisée en situation d'urgence comme antidote dans le cas d'envenimations, ou de surdosages en médicaments comme les digitaliques. Ce sont des préparations polyclonales fractionnées et utilisées sous la forme de fragments Fab ou F(ab')₂ d'IgG.

L'activité anti-idiotypique retrouvée dans les IgIV peut résulter de la contribution de donneurs privilégiés au pool des IgIV et du grand nombre de donneurs participant à ce pool. Certains sujets peuvent contribuer de manière prédominante à l'activité anti-idiotypique des IgIV [26], les individus âgés de plus de 65 ans, les femmes multipares, ainsi que les sujets ayant spontanément guéri d'une maladie auto-immune et dont les sérums contiennent des anticorps anti-idiotypes dirigés contre les auto-anticorps présents à la phase aigüe des maladies auto-immunes.

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 IgIV sont capables de diminuer la production d'anticorps anti-HLA de façon prolongée, probablement par un mécanisme de type idiotype/anti-idiotype [27].

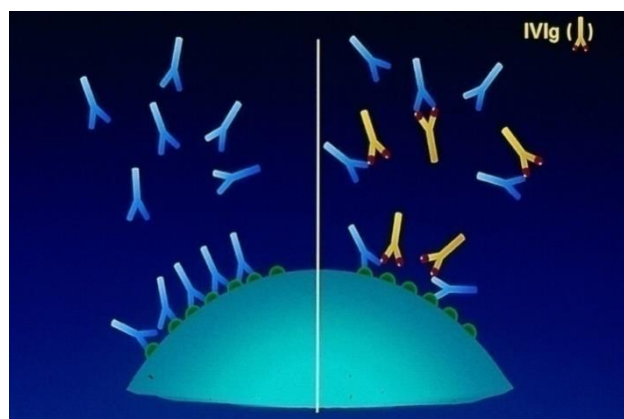


Figure 10 : Rôle du réseau idiotypique (des anticorps dirigés contre des anticorps) [73]

II.6.7.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 [28] et de la maladie de Kawasaki [29].

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 [30], 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.

II.6.8.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 chaîne Beta du récepteur des lymphocytes T, et contre les molécules CD4 [31] et CD5 [32]. La présence d'anticorps anti-CD5 au sein des IgIV a été démontrée. De même, les IgIV et les fragments F(ab')₂ d'IgIV sont capables de se fixer sur la molécule CD4 à 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).

II.6.9.Épargne cortisonique

Les IgIV ont un effet d'épargne cortisonique. Cet effet a été observé dans l'asthme [33], l'arthrite chronique juvénile [34], les vascularites nécrosantes [35] et dans les maladies neuromusculaires inflammatoires [36]. Les IgIV permettraient aussi de réduire la dose de corticoïdes administrée dans les maladies auto-immunes bulleuses de la peau .Les propriétés

anti-inflammatoires des IgIV, en particulier leurs effets sur la production de cytokines et sur l'activation lymphocytaire, pourraient contribuer à l'épargne cortisonique. Au cours de l'asthme traité par corticoïdes oraux, les IgIV augmenteraient de façon significative l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes et permettraient ainsi d'augmenter la sensibilité des sujets traités aux corticoïdes [37].

II.7 PRINCIPALES SPECIALITES

Les immunoglobulines intraveineuses sont prescrits par un médecin hospitalier ou relevant d'un établissement de transfusion sanguine. Les préparations sont disponibles dans les pharmacies hospitalières et accessibles en rétrocession aux patients bénéficiaires d'un traitement en ambulatoire.

Tableau 3 : Préparation d'IgIV bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en France [62]

Préparation	Voie d'administration	AMM
Sandoglobuline® Tégéline® Octagam® Endobuline® Gammagard® Clairyg® Kiovig® Privigen®	IV	Substitution ; immunomodulation

II.7.1 Préparation d'IgIV disponible en pharmacie centrale de CHU Tlemcen

Kiovig est l'immunoglobuline à 10 % (100mg/ml). Il s'agit d'une immunoglobuline humaine, a administration intraveineuse (IgIV), c'est une solution prête à l'emploi qui ne contient ni sucre ni sodium ni conservateurs ajoutés. Kiovig bénéficie au cours de sa fabrication de trois étapes de réduction/inactivation virale contre les virus enveloppés et non enveloppés alors que la réglementation européenne en exige au moins deux [52]. Sa teneur minimal en IgG est de 98 % des protéines totales, la teneur maximale en IgA est de 140 microgrammes/ml.

- De la souplesse dans le stockage et la conservation :

- Conservation au réfrigérateur pendant 2 ans (température comprise entre +2 et +8 °C)
- Conservation possible à température ambiante (15-25 °C) pendant 12 mois maximum, après cette période le produit ne doit plus être utilisé et doit être détruit.

- Des perfusions simples à gérer :

- 5 présentations différentes : 2,5 g (25 ml), 5 g (50 ml), 10 g (100 ml)

Si une dilution est nécessaire, une utilisation immédiate après dilution est recommandée. La stabilité de KIOVIG après dilution par une solution de glucose à 5 % jusqu'à une concentration finale de 50 mg/ml (5 %) a été démontrée pour une durée de 21 jours entre 2 et 8 °C ainsi qu'entre 28 et 30°C ; cependant, ces études n'incluaient pas les aspects de contamination microbienne et de sécurité. L'utilisation d'une solution de NaCl risque de modifier le pH de kiovig et de favoriser ainsi la formation d'agrégats.

II.8 LES EFFETS SECONDAIRES DES IgIV

En général, le traitement par les IgIV est sans danger. La plupart des effets secondaires sont légers et faciles à contrôler. Ils ne causent pas de problèmes qui durent longtemps. Quelques patients éprouvent des effets secondaires plus graves, mais ils sont très rares [38].

Les effets secondaires les plus fréquents des IgIV :

- maux de tête;
- rythme cardiaque rapide;
- étourdissements;
- maux de dos;
- rougeur au visage;
- nausées ou envie de vomir;
- maux de ventre;
- vomissements;
- douleur musculaire ou sensibilité;
- resserrement à la poitrine ou respiration sifflante;
- urticaire;
- frissons ou sensation de froid;
- fièvre.

Leur fréquence est de 1 à 15 %, dépend de la vitesse de perfusion et de la maladie traitée. Ces réactions sont attribuées à l'agrégation 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 [38].

II.9 COMPLICATIONS

- II.9.1 les accidents thrombo-emboliques

Il existe des preuves cliniques quant à l'existence d'un lien entre l'administration des IVIG et les accidents thrombo-emboliques tels qu'un infarctus aigu du myocarde, une attaque vasculaire cérébrale, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde. Ceci est supposé être lié à une augmentation relative de la viscosité sanguine. La prudence est dès lors de rigueur lors de la prescription et la perfusion d'IgIV chez les patients présentant des facteurs de risque pré-existants pour des accidents thrombo-emboliques ou une hyperviscosité préexistante [39].

- II.9.2 l'hémolyse

L'anémie hémolytique aiguë d'origine immunologique (test de Coombs direct positif) est rare et peut être liée à une transmission passive d'anticorps anti groupe sanguin. En conséquence, cette transmission passive d'anticorps combinée à l'utilisation d'IVIG à fortes doses peut provoquer une anémie hémolytique aiguë à test de Coombs positif [40]. Bien que les directives de la Pharmacopée européenne [41] précisent que les titres d'anticorps antigroupe sanguin ne dépassent pas 1/64 dans les IVIG, la plupart des fabricants veillent à assurer que ces titres n'excèdent pas 1/8.

- II.9.3 La méningite aseptique

Cette complication caractérisée par des signes et des symptômes de méningisme et de fièvre peut se déclarer dans les 24 heures suivant la fin d'une prise d'IVIG à forte dose. Elle a été décrite chez près de 10 % des patients ayant reçu une dose élevée d'IVIG. L'analyse du liquide céphalo-rachidien révèle la présence d'une leucocytose (neutrophile ou éosinophile), mais les cultures sont négatives.

En général, les symptômes se résorbent spontanément dans les 3 à 5 jours et n'entraînent pas de séquelles. Une migraine sous-jacente est un facteur de risque, ce qui laisse supposer que le passage des IgG à travers la barrière hémato-encéphalique peut être à l'origine d'une irritation endothéliale des méninges [42].

- II.9.4 Des réactions anaphylactoïdes sévères, voire fatales,

Elles peuvent s'observer chez les rares patients déficitaires en IgA, qui développent des Ac (IgG, IgE) anti-IgA et sont traités par une préparation d'Ig polyvalentes. Cette situation conduit à privilégier la prescription d'une préparation appauvrie en IgA (Gammagard®) [43].

- **II.9.5 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 [44].

- **II.9.6 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.

- **II.9.7 Insuffisance rénale**

Insuffisance rénale aiguë oligoanurique, quatre à cinq jours après l'injection des IgIV, reste rare (inférieur à 1%) et évolue favorablement en environ deux semaines [45]. L'insuffisance rénale est plus probable chez des enfants qui ont déjà eu des problèmes de reins.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale préexistante, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques, un diabète, un âge supérieur à 65 ans, une hypovolémie ou une obésité [44].

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et à la dose les plus faibles possibles.

Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant, qui sont actuellement les plus fréquemment utilisées, représentent la plus large part [44].

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®, Clairiyg®, Sandoglobuline ® ne contiennent pas de saccharose.

- II.9.8 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 dishidrosiques ou pompholyx. Le délai moyen d'apparition était de 10 jours après la perfusion [124]. 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 11 : Eruption érythémateuse au cours d'un traitement IgIV [125]

- II.9.9 Traitements associés

-Vaccins constitués de virus vivants atténués :

L'administration d'IgIV 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 d'IgIV, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Si le patient a reçu ce type de vaccins au cours des 2 semaines précédant la perfusion, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel [44].

Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister pendant 1 an. Ainsi chez les patients recevant un vaccin contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué en vue d'un éventuel rappel [46].

-Interférence avec des tests sérologiques

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques comme la recherche des anticorps anti-globules rouges (test de Coombs), la numération des réticulocytes et l'haptoglobine. Une anémie hémolytique peut se développer suite à un traitement par IgIV en raison de la séquestration accrue de globules rouges. Les receveurs d'IgIV doivent être suivis pour déceler les signes cliniques et les symptômes d'une hémolyse éventuelle [44].

Il faut tenir compte de la présence de maltose dans Octagam® responsable d'une surestimation de la glycémie par perturbation de certains tests glycémiques. Par ailleurs, le maltose étant excrété au niveau rénal, sous forme de glucose, une glycosurie transitoire est observée après administration d'Octagam®. L'attention est attirée chez les sportifs, Clairyg® contenant du mannitol pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages [44].

II.10 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

II.10.1 Mises en garde et précautions d'emploi liées à la teneur en sodium et en mannitol :

En cas de restriction hydrosodée, il convient de tenir compte de la teneur en sodium, notamment pour Gammagard® et Tégéline®. En raison de la teneur en mannitol correspondant à 32 mg/ml soit une quantité de 640 mg/kg pour une posologie de 1 g/kg, Clairyg® doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un traitement diurétique et les patients en état de déshydratation [44].

II.10.2 Mises en garde et précautions d'emploi liées à la teneur en glucose et saccharose :

En cas de diabète latent où une glycosurie passagère peut survenir, de diabète ou de régime hypoglycémique, il faut tenir compte de la teneur en glucose (1 g/g d'Endobuline®, 0,43 g/g de Gammagard®) et en saccharose (1,67 g/g de Sandoglobuline® (excepté Sandoglobuline ®) et 2 g/g de Tégéline®), Si le produit doit être dilué pour atteindre des concentrations plus faibles pour des patients atteints de diabète sucré, l'utilisation d'une solution de glucose à 5% pour la dilution doit être reconsidérée [44].

II.11. CONTRE INDICATIONS

Les IgIV sont contre-indiquées chez les patients ayant déjà manifesté des réactions systémiques anaphylactiques ou graves après l'administration de ce produit, ainsi que chez les sujets ayant un déficit sélectif en IgA qui sont porteurs d'anticorps anti-IgA [47].

Chez les patients présentant un déficit en IgA et avec des anticorps circulants anti-IgA (à l'exception de Gammagard®); Sandoglobuline ® contient de la L-isoleucine et de la L-proline en tant qu'excipients et est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie des urines à odeur de sirop d'érable et d'hyperprolinémie [44].

II.12. GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITE

Bien qu'aucun effet indésirable sur le fœtus ou les possibilités de reproduction n'ait été rapporté, les immunoglobulines doivent être prescrites 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 [44].

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 [48].

L'expérience clinique relative aux immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu [48].

Tableau 4 : Prévention et gestion des effets indésirables liés à la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses [125]

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.	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	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	Arrêt perfusion
				Dosage des Ac anti-IgA	* 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 Âglobulinémiques	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	Arrêt immédiat de la perfusion Hydratation Héparine curative
				Diminution de la dose et du débit de perfusion Hydratation	
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 +++++	Tous patients	Surveillance clinique	Échanges plasmatiques si gravité	
		Modérée		et biologique (transaminases)		
Anémie hémolytique	Allohématglutinines anti-A ou/et anti-B dans la prép.	Rare +++++	Fortes doses Lot avec allohématglutinines +++	Lot différent lors des cures suivantes si ATCD hémolyse sous IgIV	Arrêt perfusion si elle est en cours Transfusion si gravité	
	Réversible	Modérée				
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	Arrêt perfusion Traitement symptomatique de l'IRA	
				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		Bénéfice-risque pour la prochaine cure : respect des précautions pour la prévention
				Fractionnement dose sur 5 jours		
Pseudohyponatrémie	Liée à : hyperprotéïnémie ou hyperlipidémie	Fréquent	Tous patients	Débit lent, surveillance natrémie	Si aggravation : arrêt Éviter restriction hydrique	
		Peu grave		Perfusion NaCl 0,9 %		
Hyponatrémie vraie	Liée à hyperglycémie	Rare	Tous patients Ig avec maltose	Débit lent, surveillance natrémie	Arrêt perfusion	
		Grave		Surveillance glycémie	Restriction hydrique	

II.12.COMPOSITION DES PREPARATIONS d'IgIV

Les préparations d'IgIV doivent répondre aux normes recommandées par la pharmacopée européenne [49]. 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 µg 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 (TGFβ) [50].

II.13.MODALITES 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 toute fois 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 IVIg sont calqués sur les deux maladies du purpura thrombopénique idiopathique et la maladie de Kawasaki [51]. L'opportunité d'un traitement d'entretien se pose dès lors que l'on obtient un effet thérapeutique prolongé après les premières cures.

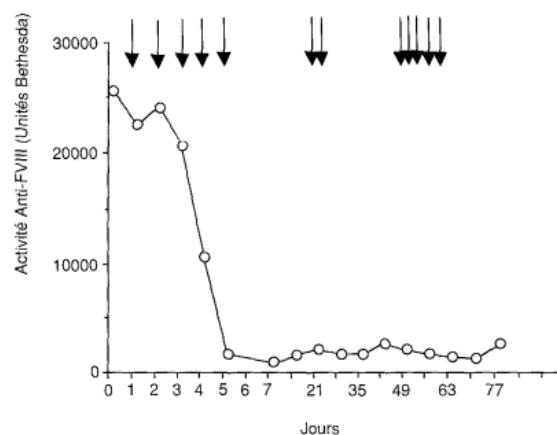


Figure 12 : Evolution du titre des anticorps anti-facteur VIII en fonction du temps chez un malade traité par les IgIV. Les flèches indiquent l'administration d'IgIV (400 mg/kg/jour)

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 5 : Vitesse de perfusion en fonction du poids

POIDS	Vitesse de perfusion (ml/heure)			
	Première 15 minutes (lente)	15 minutes suivantes	15 minutes suivantes	jusqu'à la fin de perfusion
5 kg	3	6	12	25
10 kg	6	12	25	50
15 kg	10	20	40	75
20 kg	12	25	50	100
25 kg	15	30	60	125
30 kg et plus	20	40	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.

III.LA MYASTHENIE (Myasthenia gravis)

III.1.Généralités

La myasthénie est une maladie neuromusculaire d'origine auto-immune liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle au niveau de la jonction neuromusculaire. L'atteinte ne se situe pas au niveau du muscle : ce n'est donc pas une myopathie à proprement parler.

La myasthénie résulte d'une anomalie de la transmission neuromusculaire. Le nerf ne transmet plus correctement au muscle l'excitation nerveuse qui déclenche la contraction musculaire. Il s'ensuit une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables qui peut toucher n'importe quel muscle. Cette faiblesse augmente à l'effort ou à la répétition du mouvement et peut aboutir à une paralysie partielle du (des) muscle(s) concerné(s).

Rappels

Il est intéressant de mentionner quelques rappels physiologiques synaptiques afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine d'une myasthénie paranéoplasique :

♦ La synapse neuromusculaire

Elle permet la transmission d'influx nerveux entre une terminaison axonale d'un nerf moteur et une fibre musculaire striée squelettique, par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur excitateur, l'acétylcholine. Celle-ci est synthétisée dans le corps neuronal puis transportée jusqu'à la terminaison axonale par transport antérograde. Elle est ensuite libérée dans la fente synaptique :

- Une partie est recapturée dans l'élément présynaptique par des pompes à choline, puis stockée dans des vésicules synaptiques, ce qui permet une resynthèse plus facile.
- L'autre partie se fixe sur des récepteurs post-synaptiques nicotiniques et induit une dépolarisation membranaire par des flux ioniques aboutissant à une contraction de la fibre musculaire concernée.

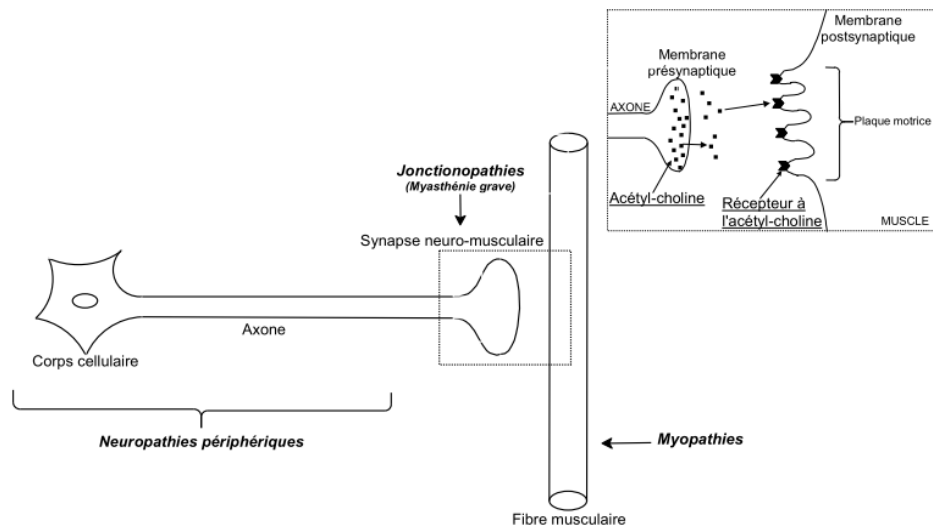


Figure 13 : Schéma d'une synapse [63]

◆ L'acétylcholine

L'acétylcholine est un neuromédiateur (ou neurotransmetteur), c'est-à-dire que cette substance transmet l'information d'un neurone à un autre. Elle est stockée dans des vésicules à l'extrémité d'un premier neurone, et est sécrétée lors d'un influx électrique dans la synapse. Ensuite, elle va se lier aux récepteurs de l'extrémité du second neurone pour propager cet influx avant d'être recaptée par son extrémité d'origine.

Comme dans un neurone, la fixation de l'acétylcholine à son récepteur dans la jonction neuromusculaire va déclencher à la surface de fibre musculaire un nouvel influx nerveux. Celui-ci, en se propageant rapidement dans toute la fibre grâce à son organisation particulière, va la faire se contracter.

L'acétylcholine peut être dégradée par une enzyme, l'acétylcholine estérase. Cette notion permet de comprendre l'intérêt des anti-cholinestérasiques : ceux-ci se fixent sur le site actif de l'acétylcholine estérase et inhibent alors la destruction enzymatique de l'acétylcholine.

III.2. Physiopathologie

Le phénomène myasthénique d'origine auto-immune est causé par un bloc de transmission de type post-synaptique. L'origine de la réaction auto-immune reste inconnue. Il est toutefois vraisemblable que l'immunogène soit proche des récepteurs d'acétylcholine humain. Il pourrait s'agir d'un récepteur légèrement modifié (par infection virale par exemple) ou d'un antigène étranger, viral ou bactérien, ayant une réactivité croisée avec le récepteur d'acétylcholine [53].

La personne atteinte de myasthénie fabrique des anticorps (anti-RACH) contre ses propres récepteurs de l'acétylcholine (RACH) [54]. Ces anticorps sont principalement de nature immunoglobuline G (IgG), habituellement d'isotype IgG1 et IgG3, capables d'activer le complément. Ils ont une activité polyclonale dirigée contre toutes les sous-unités du RACH.

La pathogénicité des anticorps résulte de trois mécanismes [55] (Figure 14). Le principal mécanisme est la destruction de la membrane postsynaptique sous la dépendance du complément (complexe d'attaque membranaire). Un deuxième mécanisme appelé modulation antigénique consiste en l'accélération de la dégradation des récepteurs membranaires par endocytose suite au pontage de l'anticorps sur deux récepteurs adjacents. Le dernier mécanisme, le blocage direct du site de fixation de l'ACh (effet curare-like), serait le moins important.

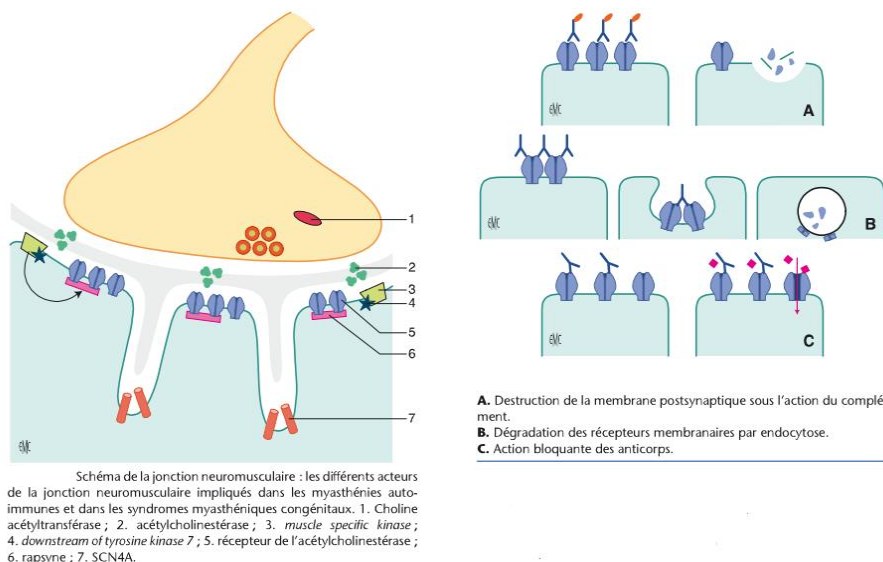


Figure 14 : Shéma de la jonction neuromusculaire et les mécanismes d'action des anticorps de l'acétylcholine [68]

Environ 85% des personnes atteintes de myasthénie ont dans leur sérum des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. On trouve aussi la production d'autres auto-anticorps, dirigés contre le récepteur tyrosine kinase musculaire « MuSK » [56] ou encore contre la protéine LRP4 [57] qui aboutit à un défaut de l'influx nerveux.

Les protéines MuSK et LRP4 sont nécessaires au regroupement des RACH au niveau de la jonction neuromusculaire. Il existe une forme de myasthénie dite séronégative (40%) lorsque les patients ne présentent pas d'AC anti-RACH mais des AC dirigés contre le récepteur tyrosine kinase du muscle (AC antiMuSK), indispensable dans le développement et la stabilité de la jonction car agit dans le déclenchement du regroupement des RACH. Environ 20% des patients séronégatifs présentent des AC contre la protéine LRP4, récemment identifiée comme un récepteur de l'agrine au niveau de la jonction. Celle-ci, en se fixant sur son récepteur LRP4, contribue au maintien du regroupement des RACH sous la terminaison nerveuse.

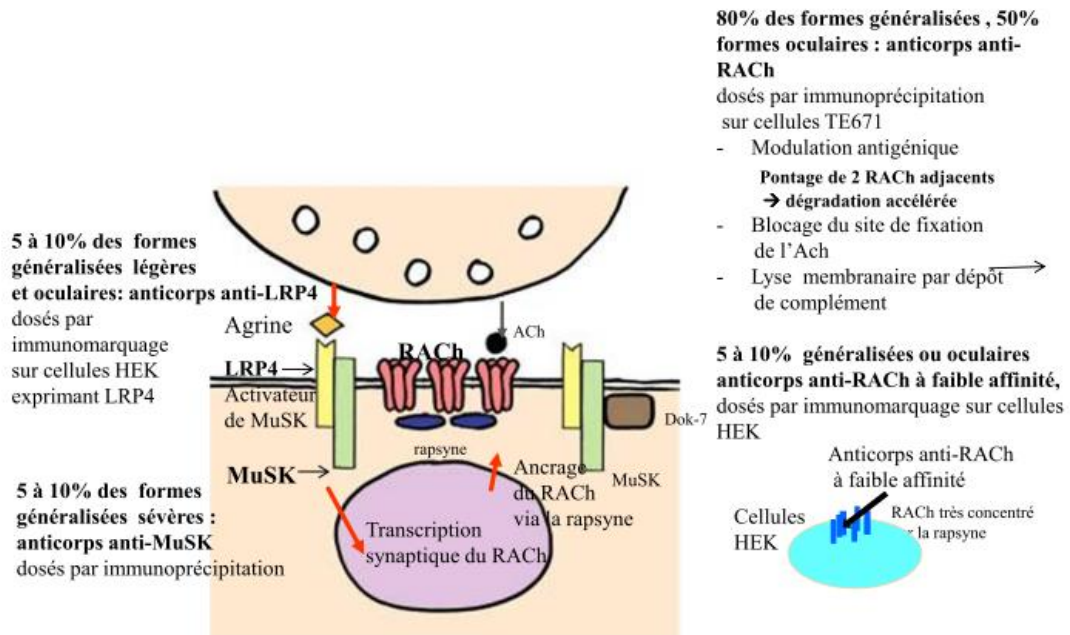


Figure 15 : anticorps spécifiques de la myasthénie [67]

III.3.Hypothèses étiologiques

La myasthénie n'est pas une maladie génétique héréditaire. Cependant la présence simultanée de plusieurs gènes impliqués dans la réponse immunitaire semble favoriser son apparition. On parle de terrain génétique de prédisposition. Aux facteurs génétiques se combinent des facteurs environnementaux (stress, choc émotionnel, grossesse, puberté, lors d'une infection, d'une vaccination...) qui favorisent l'apparition de la maladie.

III.3.1 Le rôle du thymus

Une hyperactivité ainsi qu'une taille excessive ou un dysfonctionnement du thymus. Le thymus est une glande située à la jonction du cou et de la poitrine qui est importante pour le développement normal du système immunitaire. Normalement, sa taille est plus grosse chez les enfants que chez les adultes, et le thymus devient inactif au moment de la puberté. Cependant, chez les sujets atteints de myasthénie, il reste souvent actif pendant l'âge adulte. Certaines personnes atteintes de myasthénie présentent un thymome, une tumeur du thymus. Il s'agit d'un type de cancer, mais très peu de personnes en meurent

Les anomalies se manifestent de façon flagrante chez les personnes qui ont un taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Or, c'est essentiellement dans le thymus que le système immunitaire apprend à tolérer les constituants de l'organisme. Dans la myasthénie, il a été démontré qu'une réaction auto-immune dirigée contre le récepteur de l'acétylcholine prenait naissance dans le thymus. Les lymphocytes T ne reconnaissent pas les récepteurs de l'acétylcholine comme des constituants de l'organisme. Ils déclenchent une réaction immunitaire et la production d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine par les lymphocytes B qui les détruisent. Dans ces deux cas, une ablation chirurgicale du thymus est recommandée (bien que les études divergent quant aux bénéfices de cette procédure).

En 2013, des chercheurs de l'Institut de Myologie ont montré que le **SDF-1** [59], une molécule impliquée dans de nombreux processus ou maladies auto-immunes, régulerait notamment la survie des lymphocytes B. Le **SDF1** pourrait représenter un acteur majeur dans le recrutement de certaines cellules immunitaires (notamment celui des lymphocytes B et des cellules présentatrices d'antigènes) en direction du thymus.

III.3.2 Une hypothèse virale

Aujourd'hui les chercheurs se penchent sur le ou les événements initiaux qui déclencheraient le dysfonctionnement du thymus.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (**EBV**) est couramment associée à des maladies auto-immunes impliquant les lymphocytes B. Une étude a mis en évidence la présence de protéines de l'EBV dans le thymus de personnes atteintes de myasthénie auto-immune alors qu'il est absent de celui de personnes non atteintes. Dans la myasthénie, le thymus présenterait à la fois une infection active par l'EBV et une surexpression de gènes impliqués dans les réponses inflammatoires et immunitaires [59].

Récemment, une équipe a mis en évidence dans la myasthénie une augmentation de l'expression de l'interféron de type I. L'interféron est une molécule sécrétée notamment en cas d'infection virale. Cette augmentation d'expression de l'interféron dans la myasthénie pourrait donc être le signe d'une réponse à une infection virale. D'autres chercheurs n'ont pas encore confirmé la piste d'une origine virale à **polyomavirus vp2** qui est aussi suspecté à conduire au développement d'une myasthénie [59].

III.3.3 Une hypothèse hormonale

En raison de la plus forte fréquence de femmes atteintes de myasthénie que d'hommes dans la forme jeune de la maladie, une hypothèse suggère le rôle d'un déséquilibre hormonal.

Il existe une diminution de l'expression d'un facteur de transcription, **AIRE**, chez les femmes dès la puberté qui n'est pas retrouvée chez l'homme. Des souris qui n'ont pas de facteur AIRE ont moins de récepteurs de l'acétylcholine et sont plus susceptibles de développer une myasthénie expérimentale. Cette différence d'expression de AIRE, qui est régulée par les œstrogènes, pourrait expliquer pourquoi les femmes sont plus susceptibles que les hommes aux maladies auto-immunes, et notamment à la myasthénie [59].

III.3.4. Rôle de l'inflammation

Une étude a montré que l'inflammation du thymus et le déficit fonctionnel des cellules T régulatrices du système immunitaire font intervenir une molécule pro-inflammatoire, **l'interleukine 17** (IL-17). Des analyses plus poussées sont en cours pour mieux comprendre le rôle de l'interleukine 17 dans la myasthénie auto-immune [59].

III.4.Epidémiologie

La myasthénie est l'affection la plus fréquente de la jonction neuromusculaire mais reste relativement rare. Son incidence varie de 1,7 à 10,4/million/an selon les populations étudiées. Sa prévalence semble augmenter selon les dernières statistiques. Cette augmentation est due à une meilleure approche diagnostique, une prise en charge adéquate de la maladie et à l'augmentation de l'espérance de vie [58].

Si cette pathologie peut s'observer à tout âge, elle est en règle générale considérée comme une pathologie de l'adulte jeune qui touche 5 fois plus les femmes que les hommes. Cependant, les auteurs s'accordent sur l'existence de 2 pics de fréquence : un premier pic entre 20 et 40 ans où la femme est préférentiellement atteinte et un second pic après 50 ans où les hommes sont le plus souvent affectés.

En 2013, une étude réalisée sur 800 sérums provenant de personnes atteintes de myasthénie dans 10 pays a mis en évidence une fréquence de 18,7% de cas de myasthénie liée à LRP4 chez les personnes double-négatives (sans anticorps anti-RACH, ni anti-MuSK). Sur le plan clinique, cette forme de myasthénie ressemble plus à la myasthénie liée aux RACH qu'à celle liée à MuSK : contrairement à la myasthénie anti-MuSK où il n'y a pas d'atteinte oculaire, 27% des cas de myasthénie anti-LRP4 présentaient une atteinte oculaire. Cette forme touche plus les femmes que les hommes et la réponse aux traitements était similaire à celle observée dans la myasthénie anti-RACH [59].

III.5.Classification de la Myasthenie

III.5.1 La classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) [60] est destinée à identifier des sous-groupes de myasthénie avec des signes cliniques de gravité différente:

Classe 1 : déficit des muscles oculaires. Peut avoir une faiblesse de l'occlusion des yeux. La force de tous les autres muscles est normale.

Classe 2 : déficit *discret* des muscles autres qu'oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité

- 2a: affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.
- 2b: affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.

Classe 3 : déficit *modéré* des muscles autre qu'oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires quelle qu'en soit la sévérité.

- 3a: affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.
- 3b: affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires.

Classe 4: déficit *sévère* des muscles autres qu'oculaires. Peut avoir un déficit des muscles oculaires qu'elle qu'en soit la sévérité.

- 4a: affectant de façon prédominante les muscles des membres ou axiaux.
- 4b: affectant de façon prédominante les muscles oropharyngés ou respiratoires .

Classe 5 : nécessité d'une intubation. La nécessité d'une sonde gastrique seule place le malade en classe 4.

III.5.2 La classification selon l'âge

-Myasthénie néonatale : touche environ 10 à 25 % des enfants nés de mères myasthéniques même en apparente rémission. Elle est due au transfert transplacentaire des anticorps anti-RAch maternels vers le nouveau-né. Elle se révèle dans les premiers jours de vie souvent après un intervalle libre de quelques heures au maximum de 4 jours .

Le tableau clinique classique comporte des difficultés alimentaires (suction faible, trouble de déglutition), une hypotonie axiale et segmentaire, une mimique pauvre, un épuisement rapide du cri et une hypoventilation. L'évolution naturelle se fait vers la régression des signes dans un délai très variable de 15 jours à 5 semaines et la guérison va de paire avec la régression des taux des anticorps anti- RAch [61].

-Myasthénie infantile et juvénile : 10 à 15 % débute leur maladie avant l'âge de 15 ans le plus souvent à partir de 10 ans. Les signes cliniques sont identiques à ceux constatés chez l'adulte [61].

-Myasthénie de l'adulte jeune : elle débute avant l'âge de 40 ans avec une nette prédominance féminine. La majorité de ces patients présentent des anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine et des anomalies thymiques (hyperplasie thymique ou thymome) [61].

-Myasthénie à début tardive : elle survient après l'âge de 40 ans avec un pic de fréquence entre 55 et 75 % où l'homme est préférentiellement atteint. La présence d'anticorps anti-RAch et anti-muscle strié est statistiquement plus fréquente [61].

III.6.DIAGNOSTIC DE LA MYASTHENIE

Le diagnostic de la myasthénie peut être difficile à poser. La fatigue et la faiblesse musculaire sont des plaintes tellement communes qu'il n'est pas surprenant que le diagnostic de myasthénie soit souvent oublié.

III.6.1.Manifestations cliniques

Le phénomène myasthénique est un déficit de la force musculaire dont le caractère essentiel est de s'accroître à l'occasion d'un effort. La faiblesse musculaire ainsi provoquée tantôt se limite aux muscles directement mis en action au cours de l'effort, tantôt se manifeste à distance d'eux. La fatigabilité s'accroît au cours de la journée. Cette fatigue se corrige au repos. Un caractère essentiel de ce phénomène est sa correction sous l'effet des drogues anticholinestérasiques. Le froid l'améliore [53].

L'atteinte de la musculature oculo-palpébrale est évocatrice. Le ptosis est unilatéral au début et peut se bilatéraliser par la suite, restant habituellement asymétrique. Parfois présent dès le réveil, il a tendance à augmenter en fin de journée. Il s'accompagne ou non d'une diplopie, le plus souvent intermittente. Ptosis et diplopie sont augmentés par la fatigue, la lumière, la fixation d'un objet. La musculature pupillaire est indemne [53].



Figure 16 : Ptosis du a une myasthénie [65]

L'atteinte des muscles d'innervation bulbaire, retentit sur la phonation, la mastication et la déglutition. La voix s'éteint progressivement, devient nasonnée puis inintelligible. Bien que très caractéristique ce trouble est parfois considéré comme hystérique. Les troubles de la mastication apparaissent au cours des repas, le sujet se trouvant parfois dans l'obligation de soutenir sa mâchoire inférieure avec sa main. Les troubles de la déglutition, souvent modérés, donnent parfois lieu au rejet des liquides par le nez. La dysphagie, à l'image du phénomène myasthénique est améliorée par le froid et aggravée par la chaleur. Une parésie faciale donnant un facies atone est souvent associée aux troubles bulbaires. Dans de rares cas, la fatigabilité des muscles cervicaux est à l'origine d'une

chute de la tête en avant ou de douleurs cervicales liées à un phénomène de contracture [53].

L'atteinte des muscles des membres entraînant une paralysie prédomine sur les muscles proximaux, plutôt de la ceinture scapulaire. On a décrit des formes limitées aux membres, dites pseudo-myopathiques.

Des myalgies orientent parfois à tort vers une maladie rhumatismale ou myositique. Les muscles extenseurs du tronc sont parfois concernés, de même que, moins souvent, les muscles abdominaux [53].

L'atteinte des muscles respiratoires est la principale complication est la décompensation respiratoire aiguë liée à l'apparition ou à l'aggravation brutale d'une paralysie des muscles intercostaux, du diaphragme et des muscles inspiratoires accessoires. Elle constitue la menace majeure car elle est la seule cause de décès dans la myasthénie. Son pronostic a été amélioré par les progrès de la réanimation et l'introduction de la ventilation assistée par pression positive. Elle survient le plus souvent dans les 5 premières années de la maladie, rarement spontanément, le plus souvent provoquée. Cette poussée d'insuffisance respiratoire, appelée « crise myasthénique » peut survenir de façon brutale mais est en général annoncée par une aggravation de tous les phénomènes myasthéniques, avec des troubles respiratoires comme une tachypnée superficielle avec ampliation thoracique, une toux faible, un encombrement bronchique [53].

L'évolution à la fois prolongée et capricieuse, faite le plus souvent d'une succession irrégulière de poussées et de rémissions, est difficile à schématiser et à prévoir. L'effet de la grossesse est variable, avec un risque d'exacerbation dans 30 à 40% des cas au cours de la grossesse et un risque d'aggravation de 30% en post-partum. Les risques vitaux sont possibles, du fait des crises myasthéniques se manifestant par des troubles respiratoires, avec dyspnée et encombrement. L'évolution fatale se produit dans plus de 2/3 des cas malgré la réanimation [53].

- Le score musculaire myasthénie : permet de mesurer le déficit moteur. Le score de la force musculaire de Goulon (maximum de point = 100 points) :

Membres supérieurs étendus à l'horizontale en antéro-position :

▪ pendant 150 secondes	15
▪ pendant 100 secondes	10
▪ pendant 50 secondes	5

Membres inférieurs, malade en décubitus dorsal, cuisses fléchies à 90° sur le bassin, jambes à 90° sur les cuisses :

▪ pendant 75 secondes	15
▪ pendant 50 secondes	10
▪ pendant 25 secondes	5

Flexion de la tête, le malade en décubitus dorsal :

▪ contre résistance	15
▪ sans résistance	10
▪ impossible	0

Passage de la position couchée à la position assise :

▪ sans l'aide des mains	10
▪ impossible	0

Occlusion palpébrale :

▪ complète	10
▪ incomplète	5
▪ nulle	0

Mastication :

▪ normale	10
▪ diminuée	5
▪ nulle	0

Déglutition :

▪ normale	10
▪ dysphagie sans fausse route	5
▪ dysphagie avec fausse route	0

Phonation :

▪ voix normale	10
▪ voix nasonnée	5
▪ aphonie	0

Un questionnaire sur les activités de la vie quotidienne doit être validé :

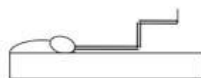
Tableau 6 : Echelle des activités de la vie quotidienne [61]

Niveau	1	2	3	4
Parler	Normal	Difficulté à articuler ou nasonnement intermittent	Difficulté à articuler ou nasonnement intermittent intelligible	Difficulté à comprendre
Mâcher	Normal	Laborieux pour solides	Laborieux pour liquides	Sonde gastrique
Avaler	Normal	Rares accès d'étouffement	Fréquents accès d'étouffement	Sonde gastrique
Respirer	Normal	Essoufflement à l'effort	Essoufflement au repos	Ventilation mécanique
Se brosser les dents	Normal	Demande un effort	Demande de se reposer	Impossible
Se laver d'un siège	Normal	S'aider des bras parfois	Nécessité de s'aider des bras	Impossible sans aide
Vision double	Aucune	Intermittente non quotidienne	Quotidienne mais inconstante	Permanente
Chute des paupières	Aucune	Intermittente non quotidienne	Quotidienne mais inconstante	Permanente

Au décours de l'examen clinique, on recherchera à extérioriser un déficit par certaines tests et manœuvres:

-Manœuvre de Mingazzini

Consiste à demander au malade couché en décubitus dorsal de soulever pendant quelques secondes les 2 membres inférieurs hanches et genoux pliés à 90°. Normalement le patient tient le Mingazzini des 2 côtés sans problème (contre la force de la pesanteur) En cas de faiblesse musculaire de l'un des membres ou des 2, le membre atteint tombe ou est incapable d'effectuer le mouvement. On dit que « le patient ne tient pas le Mingazzini » à droite ou à gauche ou de façon bilatérale.



-Manœuvre de Barré

Patient en décubitus ventral, genoux pliés, et doit garder les jambes à la verticale ; pour les membres supérieurs : bras horizontaux, coudes tendus, poignets en dorsiflexion maximale, on parle de déficit quand la main se creuse.

-Le signe de Cogan, ou lid-twitch, est le plus spécifique des signes de fatigabilité : on demande au patient de regarder vers le bas, puis on lui demande de regarder rapidement en face, la paupière supérieure s'élève excessivement et rapidement, puis retombe ensuite progressivement, le haut, il est possible d'observer des "tressautements" de la paupière supérieure, signant là aussi une fatigabilité [64].

-Test au glaçon

S'il existe un ptosis, l'application par le patient sur l'œil fermé d'un pack de glace pendant deux minutes est un test fiable lorsqu'il montre une amélioration franche du ptosis.



A. Ptosis droit chez une patiente myasthénique.
B. Ptosis droit après test au glaçon.

Figure 17 : Test au glaçon [65]

-Un scanner cervico-thoracique : pour rechercher soit un thymome, soit une hyperplasie thymique [58].

-Un électromyogramme: il permet d'évaluer l'atteinte des muscles par l'intermédiaire d'électrodes qui enregistrent les courants électriques accompagnant l'activité musculaire. Il permet la mise en évidence du dysfonctionnement au niveau de la jonction neuromusculaire [58].

III.6.2. Des tests pharmacologiques

- III.6.2.1 Le test à l'édrophonium (Tensilon®, Reversol® ou Enlon®)

Le chlorure d'édrophonium est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, d'action rapide (30 à 60 secondes) et de courte durée d'action (5 à 10 minutes). En pratique, on dilue au 1/10 de 10 mg d'édrophonium. On injecte en intraveineux 2 mg de la préparation et on observe la tolérance du patient. On injecte ensuite 2 mg toutes les 60 secondes, sans dépasser 10 mg au total [66].

Tout au long du test, on surveillera le ptosis. Pour la majorité des patients, l'ouverture palpébrale s'améliorera après 4 à 6 mg. On ne dépassera jamais 10 mg, afin d'éviter les effets muscariniques de l'acétylcholine (sueurs, salivation excessive, crampes gastriques...). D'autres effets indésirables graves à type de bradycardie et de bronchospasme peuvent survenir, c'est pourquoi il est indispensable d'avoir une seringue d'un milligramme d'atropine prête à l'emploi. Pour certains, l'atropine est donnée avant l'injection de chlorure d'édrophonium. Ce test doit être évité chez les patients souffrant de maladies cardiaques ou respiratoires non stabilisées, de même l'usage de ce test est à réserver au milieu hospitalier. La spécificité de ce test est médiocre [66].

- III.6.2.2 Le test à la prostigmine

La prostigmine est injectée en intramusculaire ou en intraveineux. Ce test historique est de moins en moins utilisé du fait des difficultés à traiter les effets secondaires de cet inhibiteur de l'acétylcholinestérase [66].

- III.6.2.3 Le test à la pyridostigmine (Mestinon®)

Il est d'interprétation plus difficile. Il s'agit d'un test thérapeutique : on commence par un comprimé per os le premier jour, puis deux comprimés le deuxième jour, puis trois comprimés par jour pendant un mois, et on réévalue le patient cliniquement. Si une amélioration est constatée, le diagnostic de myasthénie est évoqué [66].

III.6.3. La recherche des auto-anticorps

Il n'y a pas de corrélation entre le taux d'anticorps et la gravité de la maladie d'un patient à l'autre; chez un même sujet, le taux peut fluctuer en fonction de l'évolutivité de la maladie; dans les thymomes malins, le taux peut être très élevé [58].

- III.6.3.1 Les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine

Ils sont présents chez 80 à 90 % des patients souffrant de myasthénie généralisée. On les retrouve encore plus fréquemment si le patient souffre d'un thymome. En cas de myasthénie oculaire pure, la sensibilité est d'environ 70 %. Le taux d'anticorps n'est pas corrélé à la gravité clinique de la maladie lorsque l'on compare deux patients. Cependant, chez un même patient, il existe une augmentation du taux d'anticorps en cas d'aggravation clinique [66].

- III.6.3.2 Les anticorps anti-MUSK

On les retrouve chez 70 % des patients ayant une myasthénie généralisée sans anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine. Ils sont moins fréquents chez les patients souffrant de myasthénie oculaire pure. Lorsqu'aucun de ces anticorps n'est retrouvé, on parle de myasthénie séronégative. Les myasthénies oculaires pures sont souvent dans ce cas [66].

III.6.4 D'autres examens biologiques

Ils sont nécessaires pour rechercher une maladie auto-immune associée : TSH, T3, T4 anticorps antithyroïdiens, anticorps anti-DNA et facteur rhumatoïde.

III.6.4 Thymus et myasthénie

- Dans 65 % des cas, hyperplasie thymique (thymus macroscopiquement normal mais caractérisé par la prolifération de follicules germinatifs à centre clair). Deux patients sur trois ont une hyperplasie ou une dysplasie thymique [58].
- Dans 15 % des cas, thymome (tumeur thymique); les thymomes peuvent être bénins ou malins et doivent être opérés [58].

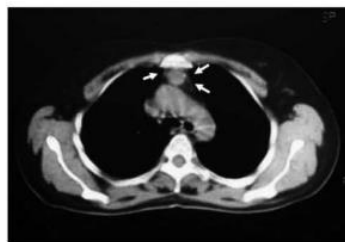


Figure 18 : Scanner thoracique. Thymus hyperplasique résiduel [58]

III.7 TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE D'UNE MYASTHENIE

Les principes du traitement de la myasthénie reposent sur une optimisation du fonctionnement de la jonction neuromusculaire par l'amélioration de la transmission neuromusculaire et la réduction du taux des anticorps pathogènes. L'objectif général du traitement est idéalement l'obtention aussi rapide que possible d'un retour à une vie normale, au prix du minimum d'effets secondaires et si possible au moindre coût.

De multiples traitements sont actuellement disponibles et permettent d'améliorer la plupart des myasthénies.

III.7.1 Traitement symptomatique

Les anticholinestérasiques prolongent l'action de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique par blocage réversible de l'acétylcholinestérase. La concentration en acétylcholine dans la fente synaptique augmente et ses effets sont ainsi prolongés au niveau des récepteurs nicotiques de la plaque motrice. Par contre, les effets de l'acétylcholine sont aussi prolongés au niveau des récepteurs muscariniques, ce qui explique les effets secondaires pouvant survenir lors d'utilisation d'anti-cholinestérasiques (nausées, hypersalivation, myosis, fasciculations musculaires, diarrhée). Lors d'apparition d'un syndrome muscarinique, on utilise alors de l'atropine qui est un antagoniste de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques [58].

La **néostigmine** (Prostigmine), d'action rapide et pouvant être administrée par voie parentérale, est surtout utile en début de journée si des troubles de la déglutition gênent la première prise, (0,1 mg de néostigmine/4 h par voie intra- musculaire, puis per os quand cela est possible) pendant 1 mois [58].

la pyridostigmine (Mestinon, durée d'action 3 à 4 heures, comprimés à 60 mg, 3 à 6 par jour)

l'ambénomium (Mytelase, durée d'action 5 à 6 heures, comprimés à 10 mg, 3 à 4 par jour), posologie à augmenter progressivement jusqu'à la dose optimale [58].

Tableau 8 : Les différentes molécules des anticholinestérasiques utilisés en traitement de myasthénie [61]

Molécule	Voie d'administration / préparation	Présentation	Posologie (adultes)	Effet thérapeutique	
				Début	Durée
Ambénonium (Mytélase®)	Orale	Cp 10 mg	3 à 10 cp par jour en 3-4 prises	20-60 min	5-8 h
Prophonium (Tensilon®)	IV	Ampoule a 10 mg	3 à 10 cp par jour en 3-4 prises	Très court	Quelque minutes
Bromure de pyridostigmine	Orale (comprimés enrobés ; Mestinon)	Comprimés enrobés/60 mg	Initiale : 60-120 mg toutes les 4h pendant les heures de veille	20-30 min	3-4 h
	Orale (comprimés enrobés à libération prolongée ; Mestinon-reatrd) **	Comprimés enrobés/180 mg	1 comprimé, 1-2 fois par jour (12 heures entre les doses) **	30-60 min	6-12 h
	Orale (sirop ; non disponible commercialement ; peut être composé par un pharmacien)	60 mg/5 ml	Jusqu' à dix c. à thé de 5 ml par jour	20-30 min	3-4 h
	IV (injection ; Regonol)	5 mg/ml (ampoules de 2 et 5 ml)	2 mg toutes les 2-3 h	2-5 min	Jusqu'à 2 h
	** difficile à trouver ; ne devrait être utilisé qu'au coucher pour atténuer les symptômes du petit matin				
Bromure de néostigmine	Orale (comprimés enrobés ; Prostigmine)	Comprimés 15mg	Initiale : 15 mg toutes les 3-4h Maintien : 150 mg/jour (sur 24h)	45-75 min	3-6 h
Méthylsulfate de néostigmine	IM, SC (injection USP ; Prostigmine)	0,5 mg/ml, 1mg/ml, 2,5 mg/ml	0,5-2,5 mg toutes les 3h (jusqu'à 10 mg/24h)	20-30 min	2-3 h
	IV (injection ; Prostigmine)	0,5 mg/ml, 1mg/ml, 2,5 mg/ml	0,5-2 mg injecté lentement toutes les 1h. (jusqu'à 10 mg/24h.max)	4-8 min	1 h

III.7.2 Traitements de fond

III.7.2.1 Corticothérapie à doses lentement progressives (prednisone)

La corticothérapie est le plus ancien et le plus répandu des traitements de fond utilisés dans la myasthénie. Son efficacité est largement admise. Leur délai d'action est rapide (2 à 4 semaines en moyenne), et le bénéfice maximal est atteint en moyenne en 5 à 6 mois [58].

La prednisone débutée à la dose initiale de 10 mg tous les 2 jours. Elle sera augmentée de 5 à 10 mg tous les 4 jours pour atteindre 1 mg/kg/jour tout les deux jours. Continuer à cette dose jusqu'à ce que le patient soit en rémission. Les symptômes s'aggravent rarement avec ce régime. Cependant dans le cas d'une aggravation, traiter avec échange plasmatique ou IgIV [58].

Quand le patient est en rémission, diminuer et arrêter le Mestinon. L'impossibilité d'arrêter le Mestinon indique que le patient n'est pas encore assez bien immunosupprimé. Quand la rémission (ou un état de symptômes minimum) est atteinte, la prednisone (prise tous les 2 jours) peut être diminué progressivement de 10 mg toutes les 2 semaines jusqu'à une dose de 50 mg, puis de 5 mg chaque mois jusqu'à 25 mg tous les 2 jours. La diminution de la prednisone se fait plus facilement et avec moins de chances de rechute si un immunosuppresseur est ajouté [61].

La fréquence et l'importance des effets secondaires (prise de poids, diabète, hypertension artérielle, cataracte, ostéoporose, troubles psychiques...) constituent la limitation essentielle de ce traitement.

III.7.2.2 Immunosuppresseur

Les études indiquent que l'**azathioprine** (AZA) (Imurel®) améliore 70 à 90 % des patients myasthéniques. Les patients recevant l'AZA avaient moins de rechutes, des rémissions plus longues et moins d'effets secondaires. Une surveillance régulière de l'hémogramme et des enzymes hépatiques est recommandée tout au long du traitement.

L'AZA est prescrite à une dose initiale de 2 à 3 mg/kg par jour, maintenue pendant 12 à 18 mois. Le risque de rechute à l'arrêt du traitement conduit à le poursuivre à dose décroissante pendant au moins 5 ans. Il peut être réintroduit en cas de rechute [58].

Les autres immunosuppresseurs dont l'efficacité a été montrée dans la myasthénie sont la **ciclosporine** (qui inhibe principalement les réponses immunitaires dépendant des lymphocytes T) en monothérapie ou en association avec les corticoïdes et le **cyclophosphamide** en association avec les corticoïdes. En raison de leurs effets indésirables plus sévères et des précautions d'emploi qu'impose leur usage, le recours à ces immunosuppresseurs est réservé aux patients réfractaires ou intolérants aux thérapeutiques conventionnelles (prednisone et/ou AZA) [58].

Le **rituximab** (Rituxan® et MabThera®) est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B. Son administration par voie intraveineuse entraîne une déplétion des lymphocytes B exprimant la molécule CD20 à leur surface. Il s'agit des lymphocytes pré-B et des lymphocytes B matures activés et au repos. Les plasmocytes et les lymphocytes B sécréteurs d'anticorps qui n'expriment pas le CD20 sont épargnés. Le rôle de la molécule CD20 est à ce jour inconnu. Plusieurs études observationnelles ont rapporté l'efficacité et la bonne tolérance du **rituximab** dans des myasthénies généralisées réfractaires quel que soit le statut [69].

Le rituximab est dilué dans une poche de 500 ml. Il est injecté à la vitesse de 50 ml/h. Celle-ci est augmentée par palier de 25 ml/h toutes les 30 minutes après un contrôle, par une infirmière, des paramètres vitaux du patient (tension artérielle, rythme cardiaque, saturation...). La vitesse maximum d'injection est de 200 ml/h [70].

-Thymectomie

Effet bénéfique sur l'évolutivité de la maladie, en particulier chez le sujet jeune de moins de 40 ans porteur d'une hyperplasie thymique; également indiquée en cas de thymome. Cependant, les résultats obtenus avec les traitements médicaux actuels ont diminué les indications de la thymectomie. Lorsqu'il existe un thymome, l'indication opératoire est formelle pour des raisons carcinologiques, mais les résultats sur la myasthénie sont aléatoires et il arrive même qu'une myasthénie apparaisse au décours d'une thymectomie [58].

-Assistance respiratoire

Le risque principal de la myasthénie est la survenue d'épisodes de difficultés respiratoires (risque rare), nécessitant le plus souvent une prise en charge d'urgence et la mise en place d'une assistance respiratoire mécanique, temporaire ou non. Une ventilation non invasive (VNI) est utilisée en premier lieu : elle consiste à insuffler de l'air par l'intermédiaire d'embouts placés dans les narines, d'un masque nasal ou naso-buccal (nez-bouche). En fonction du déficit respiratoire, la durée de ventilation peut être partielle (la nuit, quelques heures dans la journée) ou totale (24 heures sur 24).

Dans les formes sévères de la maladie, dans de très rares cas, une trachéotomie peut être effectuée [71].

III.7.3 Traitements des poussées évolutives : Immunoglobulines polyvalentes IV

Le traitement de la myasthénie a été proposé dès 1984 par Gajdos à la suite des résultats observés par Imbach dans le traitement de la thrombocytopénie auto-immune. L'effet bénéfique de doses répétées d'IgG intraveineuses fut confirmé 4 ans plus tard et l'effet adjuvant de ce traitement établi.

Schéma d'administration

Il est nécessaire d'informer le patient que la prescription est faite **hors-AMM** sous la responsabilité du médecin prescripteur.

La plupart des études ont suivi un protocole de 0,4g/kg/j pendant 5 jours. Les doses utilisées chaque mois : soit de 1g/kg/jour d'IgIV pendant 2 jours soit de 0,4 g/kg / jour pendant 5 jours. Une amélioration significative, estimée sur la progression de la force musculaire, et une diminution significative de la créatine kinase (CK) plasmatique.

Dans tous les cas, « un échappement thérapeutique » a été observé, quelque temps (2 à 6 mois) après l'arrêt du traitement, et d'une façon générale, un traitement continu (tous les 2 mois, en moyenne) a été jugé nécessaire.

Selon la HAS (Haute autorité de santé) et l’Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) : 1 à 2 g/kg/cure. La dose est délivrée en 2 jours si la fonction rénale est normale et sur 5 jours pour les sujets à risque. Les sujets à risque sont les insuffisants rénaux, les sujets âgés avec une hypovolémie et une hyperviscosité, les sujets obèses et les patients sous médicaments néphrotoxiques [44].

Des réponses favorables à de fortes doses d’immunoglobulines intraveineuses (IgIV), 2 g/kg en perfusion durant 2 à 5 j, ont été rapportées (soit 1g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg en 5 jours). Une amélioration survient chez 50 à 100 % des patients, habituellement après 1 semaine, et l’amélioration clinique dure souvent pendant plusieurs semaines ou mois [44].

En cas d’effets indésirables, le débit d’administration doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Il convient d’interrompre immédiatement la perfusion en cas de choc.

III.7.3.1 Alternative : échanges plasmatiques (efficacité équivalente) : ou plasmaphérèse

C’est une technique qui permet d’épurer le sérum d’un certain nombre de substances. Dans le cas de la myasthénie, il s’agit de retirer du sérum des malades les anticorps anti-récepteurs de l’acétylcholine. C’est un traitement dont l’effet est transitoire. La plasmaphérèse est un traitement lourd qui demande une certaine disponibilité (l’épuration dure plusieurs heures). Elle est particulièrement préconisée lors des poussées aiguës de la maladie avec troubles de déglutition ou insuffisance respiratoire [72].

D’autres essais n’ont pas retrouvé de différence par rapport aux échanges plasmatiques, sans qu’aucun de ces essais n’ait formellement non plus démontré de non infériorité[104].

Dans la myasthénie aiguë en poussées, les IgIV à la dose de 1 à 2 g/kg/cure auraient une efficacité comparable à celle des échanges plasmatiques. L’administration des IgIV est plus facilement réalisable et mieux tolérée que la plasmaphérèse [104, 109].

Tableau 9: Comparaison immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et échange plasmatique (EP) [61]

	Immunoglobulines intraveineuses ou (IgIV)	Echange plasmatique (EP)
Mécanisme d'action	Diminuent la production d'anticorps RACH ; modulent la fonction des cellules T	Enlève les anticorps ant-RACH de l'espace extra-cellulaire
Indications	Exacerbations de la MG	Exacerbations de la MG
Organisation du traitement	2g/kg répartis sur 2-5 jours	3 a 5 échange, 1 fois par jour tous les 2 jours
Niveau de réponse	IgIV=EP	IgIV=EP
Début de l'action	≥ 3-4 jours	En 1-2 jours
Durée de l'effet	1-2 mois (IgIV=EP)	1-2 mois (IgIV=EP)
Efficacité	IgIV=EP	IgIV=EP
Cout	9 800 \$	5 120 \$ + frais indirects
Disponibilité	Facilement accessible – injectées en service de consultation externe.	Demande équipement spécial & compétence ; faisable dans très peu de centres de soins tertiaire.

IV.SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est responsable de paralysies d'installation rapide, bilatérales, symétriques, ascendantes, avec une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux. Dès la suspicion de SGB, le patient doit être hospitalisé pour surveillance, prévention des complications thromboemboliques et si besoin transféré en unité de soins intensifs. Le diagnostic repose sur des critères cliniques, des modifications du liquide céphalorachidien et des anomalies électrophysiologiques.

IV.1.Introduction

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB), décrit par Guillain, Barré et Strohl en 1916, est une polyradiculonévrite aiguë démyélinisante, de durée limitée, réversible dans la grande majorité des cas avec cependant des séquelles possibles ou des évolutions prolongées. La récupération fonctionnelle n'est pas toujours complète et des cas mortels sont possibles du fait de l'atteinte bulbaire, respiratoire et dysautonomique. Le SGB se traduit cliniquement par des paralysies d'installation rapide, bilatérales, symétriques, ascendantes, associées à une diminution ou à une abolition des réflexes ostéotendineux pouvant aboutir à une tétraplégie flasque. Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, sur les modifications du liquide céphalorachidien et sur les données électrophysiologiques. Il conduit à une prise en charge hospitalière compte tenu des risques évolutifs à la phase aiguë. La présentation peut être pléiomorphe en raison du caractère segmentaire et multifocal des lésions histopathologiques et peut mimer un certain nombre d'autres affections. Certains éléments plaident pour une origine dysimmune et ont conduit à proposer des thérapeutiques comme les échanges plasmatiques ou les perfusions d'immunoglobulines intraveineuses.

IV.2.Épidémiologie

L'incidence de la maladie est de un à deux cas pour 100 000 habitants avec un pic de fréquence en automne et une légère prépondérance masculine. L'affection est ubiquitaire. Elle est rare chez l'enfant avant 5 ans et l'incidence augmente avec l'âge. Chez deux tiers des patients atteints de SGB, on retrouve à l'interrogatoire un épisode infectieux d'allure virale ayant précédé de quelques semaines le début des symptômes neurologiques. Il peut s'agir d'une atteinte pulmonaire, intestinale ou d'une affection des voies aérodigestives supérieures. Les agents les plus souvent incriminés sont le cytomégalovirus, le virus Epstein Barr, le mycoplasme et *Campylobacter jejuni*. Cette dernière bactérie serait responsable de formes cliniques d'un pronostic plus sévère. Un SGB survient parfois (2 à 3 % des cas) au décours de vaccinations, de sérothérapies, ou d'interventions chirurgicales sans qu'une relation de cause à effet soit clairement établie [82].

IV.3. Physiopathologie

On Distingue deux types de SGB: Les formes démyélinisantes et les formes axonales. Dans les deux cas, il s'agit d'une maladie inflammatoire, médiée par des anticorps pathogènes. Les Lésions sont multifocales, expliquant l'hétérogénéité des déficits neurologiques. Dans Les formes démyélinisantes (les Plus fréquentes en Occident), on constate une fixation d'anticorps sur la gaine de myéline entraînant l'activation du complément et la formation des complexes d'attaque membranaire. Il ya dégradation des cellules de Schwann Constituant la gaine de myéline, suivie d'une invasion macrophagique. Secondairement, Une dégénérescence axonale peut survenir.

Dans les formes axonales, les anticorps vont se fixer directement sur la membrane axonale au niveau des nœuds de Ranvier. L'activation Du complément et la formation du complexe d'attaque membranaire entraînent directement une dégénérescence axonale sans démyélinisation associée

Le Mécanisme proposé est celui d'un mimétisme moléculaire entre les antigènes présentés par des agents pathogènes et les gangliosides constituant la myéline. Ce Mimétisme est clair entre les lipopolysaccharides de la paroi bactérienne de *C. Jejuni* et les gangliosides GM1. Il Est en revanche moins net avec les autres agents infectieux. Les Principaux anticorps retrouvés sont les anti-GM1, GD1a, GT1a et GQ1b. Les Anticorps antigangliosides sont associés préférentiellement à certaines formes cliniques Les anticorps anti-GM1 sont retrouvés dans les formes axonales, les anti-GD1b dans les formes sensibles et les anti-GQ1b sont associés aux atteintes oculomotrices. Les Anticorps anti-GM1 seraient également responsables du blocage des canaux sodiques au niveau des nœuds de Ranvier. Cette Inhibition provoque un blocage fonctionnel de l'activité neuronale. L'absence De dégénérescence axonale explique la récupération plus rapide du déficit [82].

IV.4. Aspects cliniques

Classiquement, le SGB est marqué par l'installation rapide de paralysies touchant souvent les quatre membres, associées à une abolition des réflexes ostéotendineux et à des paresthésies des extrémités [82].

IV.4.1 Manifestations

IV.4.1.1 Troubles moteurs

Initialement, le patient se plaint d'une faiblesse des membres inférieurs se traduisant par des difficultés à la marche et à la montée des escaliers, associées ou non à une gêne dans les

membres supérieurs. Le déficit moteur est en général bilatéral et de topographie symétrique. Il est d'intensité variable et d'aggravation plus ou moins rapide. Certains patients présentent très rapidement une tétraplégie complète avec paralysie des muscles respiratoires et nécessitent une intubation et une ventilation mécanique d'urgence.

Les atteintes des nerfs crâniens sont fréquentes. Les nerfs faciaux sont les plus touchés réalisant une diplégie faciale ; viennent ensuite l'atteinte des nerfs bulbaire IX, X, XI, XII, responsable d'une dysphonie, de troubles de la déglutition, d'une atteinte motrice de la nuque et de la langue, et enfin celle des nerfs oculomoteurs rendant compte d'une ophtalmo-plégie avec diplopie. Les réflexes ostéotendineux sont diminués au début et l'aréflexie est la règle au cours de l'évolution.

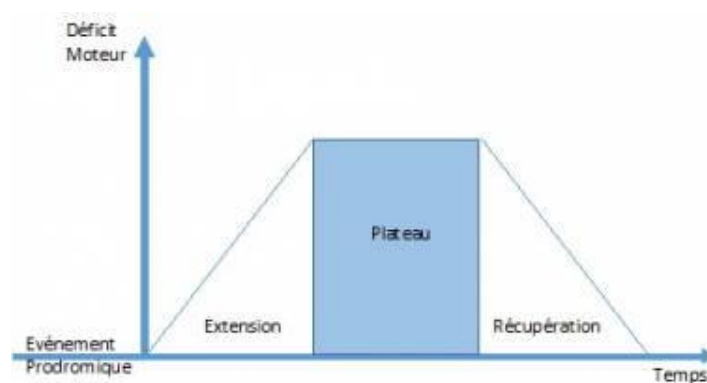


Figure 19 : Evolution clinique classique du syndrome de Guillain-Barré

IV.4.1.2 Troubles sensitifs

Les paresthésies distales des quatre membres sont fréquemment inaugurales précédant l'apparition du déficit moteur. Il s'agit de picotements, de fourmillements et d'engourdissements d'évolution ascendante touchant la partie distale des membres. Les troubles sensitifs objectifs sont discrets ou absents au début. Les douleurs sont fréquentes à type de dorsalgies, de lombalgies, de myalgies et de radicualgies. Il existe des troubles sensitifs profonds avec une démarche ataxique lorsque la station debout est possible, des perturbations du sens de position des orteils, une diminution de la sensibilité osseuse audiotactile et des troubles sensitifs superficiels au tact fin.

IV.4.1.3 Troubles dysautonomiques

Les manifestations neurovégétatives sont nombreuses et polymorphes. Il s'agit d'une labilité tensionnelle, d'une hypotension orthostatique, d'une hypertension artérielle permanente ou paroxystique.

Les troubles du rythme cardiaque sont fréquents à type de tachycardie ou de bradycardie sinusale. Au maximum on peut assister à un arrêt cardiaque suite à un épisode de bradycardie, favorisé par la mobilisation du patient, lors d'une aspiration endobronchique, ou de façon spontanée en dehors de toute stimulation. La dysautonomie est d'autant plus grave que l'atteinte neurologique est sévère et étendue. Les troubles digestifs sont classiques et associent constipation, iléus paralytique et dilatation gastrique aiguë. Les troubles sphinctériens sont rares. Il peut enfin s'agir de troubles vasomoteurs, de troubles de la sudation, de la régulation thermique, d'une hypersialorrhée ou d'une hypersécrétion bronchique.

IV.4.2 Évolution

L'évolution du SGB est stéréotypée en trois phases distinctes. On assiste d'abord à une phase d'extension des paralysies suivie d'une phase de plateau pendant laquelle le déficit se stabilise et enfin débute la phase de récupération (fig 19).

IV.4.2.1 Phase d'extension des paralysies

C'est généralement au cours de cette phase que le diagnostic est porté. La phase d'extension des paralysies s'étend en 1 à 2 semaines et par définition moins de 4 semaines, durée au-delà de laquelle on parle alors de polyradiculonévrite subaiguë. L'atteinte motrice débute fréquemment aux membres inférieurs, où elle prédomine et touche initialement les muscles proximaux pour gagner ensuite les extrémités. Le déficit moteur est bilatéral, symétrique, s'aggrave et peut intéresser les muscles respiratoires, les nerfs crâniens et les territoires d'innervation bulbaire, faisant toute la gravité du syndrome durant la phase d'extension.

Les risques, liés à l'atteinte respiratoire, aux possibilités de fausses routes, et aux troubles neurovégétatifs justifient une surveillance attentive en milieu neurologique et éventuellement une prise en charge adaptée dans une unité de réanimation ; 20 % des patients présentant un SGB devront être soumis à une ventilation mécanique en raison de l'atteinte des muscles respiratoires.

IV.4.2.2 Phase de plateau

La durée de la phase de plateau va de quelques jours à plusieurs semaines. Le déficit moteur est d'intensité variable sans amyotrophie. Il peut rester localisé aux membres inférieurs mais réalise classiquement une tétraparésie voir une tétraplégie flasque symétrique à prédominance proximale. La dysautonomie cardiovasculaire à ce stade est habituelle et source de complications et de mortalité.

IV.4.2.3 Phase de récupération

La guérison est la règle au cours du SGB. Les signes régressent de manière progressive souvent dans l'ordre inverse de leur apparition. Cette phase est beaucoup plus longue que la phase d'extension et peut durer plusieurs mois. La récupération peut être incomplète. Le taux de séquelles motrices est d'autant plus grand que le déficit moteur maximal a été sévère. Quinze pour cent des patients ont des séquelles à long terme, sévères pour 5 % d'entre eux. La récurrence ou la rechute sont exceptionnelles au cours du SGB.

IV.4.2.4 Formes cliniques

Toutes les formes sont possibles pendant la phase aiguë, de la quadriplégie flasque avec troubles respiratoires et bulbaires aux formes discrètes et partielles. Le polymorphisme clinique s'explique par la distribution multifocale des lésions. La présentation peut être très asymétrique. Les formes motrices pures représentent 3 à 5 % des cas et sont dues à une atteinte prédominante des racines antérieures. Les formes sensitives sont rares [82].

Le syndrome de Miller-Fisher est défini par l'association d'une ophtalmoplégie externe rapidement progressive, d'une ataxie et d'une aréflexie. Il existe une dissociation albuminocytologique à l'examen du LCR. On estime que ce syndrome représente 1 à 3 % des polyradiculonévrites aiguës. Des formes intermédiaires ou de passage sont possibles entre le SGB et le syndrome de Miller-Fisher. L'évolution est toujours favorable. Le tableau serait en rapport avec une atteinte démyélinisante des fibres afférentes Ia. On connaît d'exceptionnelles formes purement dysautonomiques (pandysautonomie aiguë idiopathique).

Le SGB axonal représente une des extrémités du spectre des SGB. Il s'agit de formes plus graves, marquées par une amyotrophie rapide, des troubles sensitifs et parfois végétatifs sévères. Le SGB peut s'observer lors d'une séroconversion ou aux stades précoces de l'infection par le HIV.

IV.5 Examens complémentaires

Le diagnostic, suspecté sur la clinique, est confirmé par les données du LCR et de l'examen électrique.

IV.5.1. Ponction lombaire

L'analyse biochimique retrouve une hyperprotéinorachie supérieure à 0,5 g/L pouvant atteindre parfois 10 g/L. Celle-ci est retardée par rapport aux signes cliniques et n'apparaît souvent qu'après la première semaine d'évolution de la maladie pour être maximale à un mois du début des troubles.

Un taux élevé peut persister plusieurs semaines même après l'amélioration clinique. La protéinorachie peut rester normale tout au long de l'évolution sans pour autant remettre en doute le diagnostic.

Le nombre de cellules dans le LCR est normal ou peu augmenté et toujours inférieur à 50 éléments/mm³. La discordance entre l'hyperprotéinorachie et la cellularité normale constitue la dissociation albumino-cytologique.

Dans les polyradiculonévrites aiguës survenant au cours d'une séroconversion ou d'une séropositivité VIH, l'hypercellularité du LCR est banale.

IV.5.2. Examen électrophysiologique

Il permet de rechercher des signes de démyélinisation, d'apprécier la dénervation et une éventuelle perte axonale. L'examen doit intéresser le maximum de troncs nerveux, de façon étagée, en raison du caractère multifocal de l'atteinte. Il peut être normal dans les trois premières semaines de la maladie.

La mesure des vitesses de conduction nerveuses (VCN) montre généralement un ralentissement de la conduction, témoin d'une démyélinisation des fibres nerveuses. Une démyélinisation partielle est à l'origine d'une dispersion du potentiel moteur et une démyélinisation totale occasionne un bloc de conduction. C'est le blocage de la conduction motrice et non son ralentissement qui est à l'origine du déficit moteur clinique.

L'allongement des latences distales témoigne d'une démyélinisation distale, celui des latences des ondes F est en rapport avec un ralentissement de la conduction très proximale. Les anomalies des latences sont des modifications précoces. Les potentiels sensitifs peuvent être altérés surtout aux membres supérieurs.

L'examen électromyographique de détection musculaire met en évidence un syndrome neurogène périphérique. Les signes en détection musculaire, à l'aiguille électrode, sont tardifs et les potentiels de fibrillation ainsi que les ondes lentes de dénervation au repos surviennent après plusieurs semaines d'évolution. Ils sont les témoins d'une dénervation active en rapport avec une atteinte axonale secondaire à la démyélinisation initiale. Une participation axonale importante est un facteur de mauvais pronostic.

IV.5.3. Biopsie neuromusculaire

Dans les formes typiques, le diagnostic de SGB repose sur des arguments cliniques associés à une dissociation albuminocytologique du LCR et des signes de démyélinisation à l'examen électrophysiologique. Cependant, dans certains cas atypiques ou dans les formes sévères prolongées, la BNM peut être indiquée à la recherche de signes de démyélinisation aiguë ou à titre pronostique pour apprécier l'âge et l'évolutivité des lésions.

IV.5.4. Bilan étiologique

Il n'existe aucun marqueur biologique spécifique du SGB. La recherche d'un agent infectieux viral ou bactérien est de peu d'intérêt en pratique pour la prise en charge en dehors de sérologies pour la recherche d'une hépatite, du VIH et du *Campylobacter jejuni*.

IV.6. Neuropathologie

Les études morphologiques post-mortem de patients présentant un SGB montrent des lésions exclusives du système nerveux périphérique associant une démyélinisation segmentaire des fibres nerveuses à un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononucléées. L'axone est généralement respecté mais peut être lésé en cas de réaction inflammatoire importante. Ces lésions sont distribuées de façon multifocale, étagée, et intéressent les racines, les plexus, les troncs nerveux, les nerfs crâniens et les chaînes sympathiques. La disposition variable des lésions rend compte de la diversité des tableaux cliniques observés [77]. La réparation se fait par remyélinisation des axones démyélinisés après multiplication des cellules de Schwann.

IV.7. Facteurs pronostiques

Le pronostic des formes graves de SGB a été transformé par l'amélioration de la prise en charge et par les progrès des techniques de réanimation moderne. Le taux de mortalité des SGB est actuellement de 2 à 7 %, alors qu'il était, il y a encore une trentaine d'années, de 20 %.

Les décès sont liés aux troubles dysautonomiques avec arrêt cardiaque, aux infections pulmonaires ou aux septicémies et exceptionnellement à une embolie pulmonaire. Ils

surviennent plus volontiers chez les patients tétraplégiques et/ou ayant développé une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation assistée [78].

La récupération est la règle au cours des SGB ; cependant, un certain nombre de patients gardent des séquelles à distance. Il peut s'agir de déficit moteur persistant responsable de steppage par déficit des loges antéroexternes de jambes, de troubles sensitifs à type de paresthésies distales, de dysesthésies de contact ou simplement d'une aréflexie tendineuse.

L'importance des paralysies à la fin de la phase d'extension, la durée de la phase de plateau et le temps nécessaire pour reprendre la marche avec appui sont des éléments majeurs du pronostic fonctionnel. Plus la durée du plateau est courte, plus la durée nécessaire pour la reprise de la marche est réduite, et la probabilité de séquelles motrices faible. Après 18 mois à 2 ans il n'y a plus d'amélioration possible.

Les données du LCR, en particulier l'hyperprotéinorachie, n'influencent pas le pronostic. En revanche, l'électromyogramme peut fournir des éléments quant à l'évolution prévisible de la maladie. Une amplitude faible du potentiel évoqué moteur inférieur à 20 % de la valeur normale et la présence de signes de dénervation importants témoignant d'une atteinte axonale sont associées à un plus fort taux de séquelles motrices [79].

IV.8. Diagnostic différentiel

Une grande variété d'affections peuvent simuler un SGB, à un stade précoce. Le diagnostic peut être difficile chez un patient présentant des paresthésies des extrémités d'apparition récente, et chez lequel il n'existe aucun déficit moteur franc. Au moindre doute, le patient sera adressé, pour avis spécialisé, avec éventuellement une hospitalisation pour bilan et surveillance.

Les atteintes médullaires (compression médullaire, saignement d'un angiome) peuvent s'exprimer par un déficit sensitivomoteur et une aréflexie. Il existe alors en général des troubles sphinctériens avec à l'examen neurologique, un niveau sensitif et un syndrome pyramidal.

La poliomyélite aiguë chez un patient non vacciné, réalise un tableau exclusivement moteur, asymétrique et survient en contexte fébrile. L'amyotrophie est rapide. L'examen du LCR retrouve une méningite.

Les porphyries aiguës intermittentes sont des affections autosomales dominantes et donnent des neuropathies à prédominance motrice, proximales, souvent déclenchées par un facteur médicamenteux. Les nerfs crâniens peuvent être touchés ainsi que les muscles respiratoires. Les autres signes sont des douleurs abdominales pseudo-chirurgicales, des troubles psychiatriques, des crises convulsives et une coloration anormalement rouge des urines fonçant

à la lumière. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des dérivés porphyriques dans les urines.

Les polymyosites peuvent donner un déficit proximal associé à des myalgies, un syndrome inflammatoire et une augmentation des enzymes musculaires. Les réflexes ostéotendineux sont préservés.

La diphtérie, exceptionnelle dans les pays industrialisés en raison de la vaccination, est une toxi-infection liée (*Corynebacterium*). Les signes neurologiques intéressent initialement les nerfs crâniens mais il peut s'agir d'un tableau de polyneuropathie sensitivomotrice très proche d'un SGB. Celle-ci est précédée par un syndrome grippal et surtout une angine à fausses membranes touchant les amygdales, le voile du palais et la luette. Il existe à l'examen du LCR une réaction méningée lymphocytaire.

Les méningoradiculites rentrent dans le cadre d'affections systémiques, néoplasiques ou infectieuses et sont associées à une pléiocytose du LCR.

IV.9. Traitements Et conduite à tenir

Dès la suspicion du diagnostic de SGB, le patient doit être adressé en milieu spécialisé pour confirmation et prise en charge. La gravité potentielle d'un SGB, la possibilité d'une aggravation très rapide entraînant des fausses routes, des troubles respiratoires et les risques consécutifs à l'atteinte dysautonomique imposent une surveillance médicale en milieu spécialisé à proximité d'une unité de soins intensifs.

IV.9.1. Surveillance et traitements symptomatiques

La surveillance pluriquotidienne est essentielle et apprécie l'état respiratoire (dyspnée, encombrement, puissance de la toux, contraction diaphragmatique, mesure de la capacité vitale par spirométrie au lit d'altitude et comptage en expiration), ainsi que la déglutition et les constantes hémodynamiques à la recherche d'une dysautonomie cardiovasculaire.

En cas d'atteinte respiratoire, pharyngolaryngée, neurovégétative ou de paralysies extensives, le patient sera transféré en réanimation pour une éventuelle assistance respiratoire et une surveillance sous scope.

La prévention des complications thromboemboliques par héparinothérapie est systématique. Les bradycardies spontanées ou survenant lors des aspirations endotrachéales seront traitées par des injections d'atropine à la demande.

Dans tous les cas, il faut assurer un bon état d'hydratation et un apport nutritionnel suffisant (au besoin par sonde nasogastrique). Le nursing et la kinésithérapie visent à prévenir les escarres, les rétractions, l'ankylose ou les ostéomes articulaires. Les soins oculaires en cas d'atteinte faciale sont indispensables pour éviter les kératites d'exposition. Une prophylaxie de l'ulcère de stress fait appel aux pansements gastriques et aux antiacides.

IV.9.2. Traitements spécifiques

Une origine dysimmunitaire est suspectée au cours du SGB et différentes thérapeutiques immunomodulatrices ont été proposées. Les corticoïdes sont inefficaces voire délétères favorisant les rechutes et majorant le risque infectieux. Le bénéfice réel des échanges plasmatiques et des immunoglobulines dans le traitement du SGB fait actuellement l'objet de controverses [80].

IV.9.3. Échanges plasmatiques (EP)

Les échanges plasmatiques retireraient de la circulation des anticorps ou d'autres facteurs humoraux pathogènes. Deux études rapportent leur efficacité permettant de réduire le nombre de patients nécessitant une assistance respiratoire, la durée de la ventilation mécanique, la durée de la phase de plateau et le temps nécessaire pour reprendre la marche avec ou sans assistance. Le nombre d'EP optimal pour les patients ambulatoires est de deux, les patients confinés au lit tirent bénéfice de quatre plasmaphérèses. Les complications de cette thérapeutique sont rares entre les mains d'équipes habituées à cette technique.

IV.9.4. Immunoglobulines polyvalentes (IVIg)

Proposées avec succès dans le traitement d'un certain nombre d'affections auto-immunes telles que le purpura thrombopénique idiopathique, les immunoglobulines polyvalentes sont actuellement à l'étude dans le SGB et plusieurs protocoles thérapeutiques sont en cours. Les mécanismes d'action des IgIV restent mal connus, pouvant agir au niveau des cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages), ou bloquant d'éventuels auto-anticorps pathologiques circulants.

Des résultats préliminaires font état d'une efficacité au moins équivalente à celle des EP avec une plus grande souplesse d'utilisation. L'innocuité de ce traitement à long terme n'est pas établie à ce jour et son coût est élevé. Les résultats des travaux en cours permettront de définir les indications et la place des IgIV dans le traitement du SGB.

V. POLYRADICULONÉVRITES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Les polyradiculonévrites inflammatoires chroniques (PRNC), ou polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), sont des neuropathies démyélinisantes acquises appartenant au groupe des neuropathies auto-immunes. En l'absence de marqueur spécifique, leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, électrophysiologiques et évolutifs.

Cette mise au point présente les différents marqueurs cliniques et paracliniques évocateurs d'une PIDC, dont le diagnostic permettra l'introduction d'un traitement immunomodulateur efficace dans la majorité des cas.

V.1. Épidémiologie

La prévalence des PIDC est estimée entre 2 et 9 cas pour 100 000 habitants ; son incidence est de 0,15 à 1,6 pour 10 000 habitants par an. Ces écarts peuvent être expliqués par les biais méthodologiques de certaines études et l'utilisation de critères diagnostiques différents. On considère actuellement que les PIDC représentent environ 5 % de toutes les neuropathies. Le sex-ratio est de 1,5, c'est-à-dire qu'il y a une légère prédominance masculine. L'âge de début est variable, en moyenne entre 45 et 50 ans [83].

V.2. Physiopathologie

L'appartenance des PIDC au groupe des neuropathies auto-immunes repose sur de nombreux arguments.

Des lymphocytes T ont ainsi été mis en évidence dans l'endonèvre des biopsies nerveuses, de même qu'un infiltrat macrophagique phagocytant les débris myéliniques(84). Certaines études ont montré que les poussées de PIDC étaient accompagnées d'une élévation des taux sériques de cytokines comme l'interleukine 2 (IL-2) ou du facteur de nécrose tumorale (TNF α). Une dérégulation de ces médiateurs chimiques ou d'autres, comme les chémokines et les molécules d'adhésion, pourrait, comme dans la sclérose en plaques, être responsable de l'altération de la barrière sang/nerf et de l'exposition des antigènes neuronaux. La nature de ces antigènes reste indéterminée. L'hypothèse d'une analogie antigénique (molecular mimicry) entre une protéine de la myéline et un agent infectieux est la meilleure proposée. Elle n'a pas encore été validée dans les PIDC, bien qu'un épisode infectieux précessif soit fréquemment rapporté.

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

Enfin, la fréquente sensibilité des PIDC aux traitements immunomodulateurs (échanges plasmatiques, immunoglobulines polyvalentes) ou immunosuppresseurs (corticoïdes) constitue un autre argument en faveur d'un mécanisme dysimmunitaire [83, 85].

V.3. Diagnostic positif

Le diagnostic de PIDC repose sur des critères cliniques, électrophysiologiques, biologiques, voire histologiques pour les formes atypiques. Devant le caractère restrictif des critères proposés initialement par un comité ad hoc (1991) [86], certaines équipes et réunions d'experts ont élaboré des critères plus sensibles [87-89].

L'installation des symptômes se fait généralement sur 8 semaines au moins (86, 89), à la différence des polyradiculonévrites aiguës, pour lesquelles le paroxysme des signes est atteint en moins de 4 semaines. Entre 4 et 8 semaines, il s'agirait de formes subaiguës dont la présentation serait plus proche de celle des formes chroniques.

V.4. Aspects cliniques

Les manifestations cliniques sont assez variables. Toutefois, la symptomatologie associée, dans la plupart des cas, un déficit moteur proximal des membres inférieurs, une aréflexie étendue et une ataxie proprioceptive. Une atteinte des nerfs crâniens peut parfois compléter ce tableau.

Le déficit moteur est en général prédominant. Il est symétrique, proximal ou proximodistal, prédominant aux membres inférieurs. S'il est de topographie distale, l'atteinte simultanée des 4 membres, l'évolution subaiguë, l'aréflexie étendue ou l'ataxie seront des éléments qui permettront d'écarter l'hypothèse d'une neuropathie axonale longueur-dépendante. L'amyotrophie liée à l'atteinte axonale secondaire est rare au début de l'évolution. Des formes motrices pures sont retrouvées dans 10 à 20 % des cas selon les séries [83, 90].

Les troubles sensitifs sont liés à l'atteinte des fibres de gros calibre. Ils associent une aréflexie diffuse, des paresthésies distales et une ataxie proprioceptive. L'aréflexie généralisée est habituelle, mais 10 à 20 % des cas ne présentent qu'une aréflexie achilléenne [91]. Une symptomatologie douloureuse, pseudoradiculaire est rare (moins de 20 %). Un tremblement distal des extrémités des membres supérieurs, dû à une désafférentation proprioceptive, peut

être observé. Contrairement à ce qu'on observe dans le syndrome de Guillain-Barré, l'atteinte des petites fibres, responsable de troubles dysautonomiques, est extrêmement rare.

À l'instar de l'atteinte motrice, il existe des formes sensibles pures dont la fréquence est probablement sous-estimée [90, 92]. D'un point de vue clinique, ces formes sont proches des neuropathies sensibles, qu'elles soient d'origine dysimmunitaire (syndromes paranéoplasiques, syndrome de Gougerot-Sjögren), toxique, carencielle ou génétique. Il convient de ne pas méconnaître cette entité au profil électrophysiologique ganglionnaire, dont l'évolution et la prise en charge sont différentes.

L'atteinte des nerfs crâniens, principalement du nerf facial et des nerfs oculomoteurs, est notée dans 15 à 30 % des séries [83, 90]. Cette localisation peut être révélatrice de la PIDC (93). Enfin, une atteinte associée de la myéline du système nerveux central est rare mais rapportée. Il peut s'agir d'une névrite optique rétrobulbaire ou de lésions démyélinisantes asymptomatiques découvertes fortuitement à l'IRM cérébrale.

V.5. Mode évolutif, pronostic

Il existe 2 modes évolutifs des PIDC : une forme à rechutes et une forme progressive, plus fréquente [90]. Il n'existe pas de critères prédictifs clairs de l'évolution et du pronostic au moment des premières manifestations cliniques. L'âge jeune pourrait être corrélé à une forme plutôt subaiguë, motrice, à rechutes et de meilleur pronostic. Les patients plus âgés présenteraient a contrario une forme d'évolution plus insidieuse et moins sensible aux traitements habituels [83, 85, 90, 92]. Enfin, la sévérité de l'atteinte motrice initiale pourrait aussi être corrélée à la parésie séquellaire.

À la phase d'état, la symptomatologie peut être modérée, principalement dans les formes sensibles pures, ou, au contraire, aboutir à des états grabataires. Le taux de mortalité est évalué à 3 %. Les évolutions spontanément régressives sont rares.

Environ 70 % des PIDC sont améliorées ou mises en rémission transitoire par les traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. Ainsi, une fois traitée, la majorité des patients retrouve une autonomie satisfaisante. Cependant, une asthénie et des douleurs neurogènes persistantes sont assez fréquemment décrites par les sujets, même après récupération complète des déficits neurologiques. Une rémission complète n'est obtenue que chez 10 à 15 % des patients.

V.6. Explorations

V.6.1. Aspects électrophysiologiques

L'examen électrophysiologique confirme dans la plupart des cas le diagnostic clinique. Il s'attache à mettre en évidence le processus démyélinisant primaire ainsi que sa sévérité, évaluée par la perte axonale secondaire.

Les critères de démyélinisation sont évalués par l'étude de la conduction motrice. Cinq anomalies sont recherchées : le ralentissement des vitesses de conduction tronculaire, l'allongement des latences distales et proximales (ondes F), la présence de blocs de conduction ou de dispersion temporelle. Un bloc de conduction se recherche en comparant l'amplitude de la réponse évoquée motrice après stimulations proximale et distale. Il se définit par une diminution de l'amplitude de la réponse motrice évoquée proximale d'au moins 30 % avec une augmentation de la durée inférieure à 15 % par rapport à la stimulation distale. La dispersion temporelle correspond quant à elle à une augmentation de la durée de la réponse proximale supérieure à 15 % comparée à la réponse motrice distale.

La démyélinisation n'est pas spécifique des PIDC puisqu'elle existe dans d'autres neuropathies dysimmunitaires chroniques, comme la neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction, le syndrome de Lewis et Sumner ou la neuropathie à anticorps anti-MAG (Myelin- Associated Glycoprotein). On peut aussi la mettre en évidence dans certaines neuropathies héréditaires. Outre le contexte et la clinique, certains aspects électrophysiologiques permettent de distinguer ces différentes neuropathies. En effet, le syndrome de Lewis et Sumner et la neuropathie motrice multifocale sont caractérisés par la présence unique ou la prévalence de blocs de conduction, l'ensemble des paramètres de démyélinisation peut se voir dans les PIDC, avec des anomalies prédominant généralement dans la partie proximale du nerf [94]. Les neuropathies à anticorps anti-MAG sont caractérisées par des anomalies démyélinisantes à prédominance distale. Certains outils, comme le MFR (Modified F Ratio) et le TLI (Terminal Latence Index) [94], permettent d'étudier respectivement la topographie proximale et distale des anomalies démyélinisantes. Enfin, d'autres techniques d'exploration de la conduction motrice des racines et du plexus permettent de mettre en évidence des blocs de conduction non accessibles à l'étude de la conduction motrice conventionnelle. L'usage de ces techniques reste actuellement limité à certains centres spécialisés [95].

Différents groupes d'experts ont mis au point des critères diagnostiques électrophysiologiques comme ceux du comité ad hoc de l'AAN [86] ou du groupe de travail conjoint de l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) et de la PNS (Peripheral Nerve Society) [89]. Ces critères, initialement très spécifiques, excluant 40 % des PIDC, ont progressivement été modifiés afin d'en améliorer la sensibilité [88, 89]. Les critères utilisés actuellement sont ceux proposés par le groupe de travail conjoint de l'EFNS et de la PNS (encadré) [89].

V.6.2. Place de la biopsie nerveuse

La biopsie nerveuse a pour objectif de confirmer la présence de lésions de démyélinisation que l'exploration électrophysiologique n'aurait pas mises en évidence. Elle est également utile au diagnostic différentiel des PIDC, par exemple avec l'amylose, la sarcoïdose, ou pour éliminer un lymphome associé. Cet examen comprend l'étude en microscopie optique du tissu interstitiel et des fibres nerveuses myélinisées, parfois prises à défaut, la microscopie électronique et l'étude des fibres dissociées, qui sont des techniques très performantes mais dont peu de centres disposent.

Les PIDC étant des neuropathies à prédominance motrice, segmentaires et multifocales, les limites de cet examen résident, d'une part, dans le site ponctuel et très distal du prélèvement, et d'autre part dans le caractère purement sensitif des fibres analysées.

Initialement indispensable au diagnostic, la biopsie nerveuse est actuellement réservée à de rares situations où clinique et électrophysiologie sont discordantes [85, 91].

V.6.3. Autres examens du diagnostic positif

L'étude du liquide cébrospinal et la mise en évidence d'une hyperprotéinorachie sans réaction cellulaire sont des arguments diagnostiques importants, puisque la dissociation albumino-cytologique est présente dans 80 à 90 % des séries [90]. Chez le patient diabétique, il y a fréquemment une rupture de la barrière hémato-méningée, qui rend l'interprétation de la protéinorachie difficile en dessous de 1 g/l.

L'existence d'une réaction cellulaire orientera vers des étiologies infectieuses (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], maladie de Lyme, virus de l'hépatite B [VHB], virus de l'hépatite C [VHC]) ou néoplasiques (lymphome) [83].

Les gangliosides, glycolipides membranaires, peuvent être la cible antigénique de différentes neuropathies dysimmunitaires. Concernant les PIDC, plusieurs études ont montré que ces anticorps étaient peu fréquents et qu'aucun profil spécifique ne se détachait [85]. Ils ne font de ce fait pas partie des critères diagnostiques des PIDC, et leur dosage n'a que peu d'intérêt en routine.

L'IRM des racines nerveuses peut aussi être utile au diagnostic lorsque les lésions démyélinisantes sont très proximales et inaccessibles à l'électrophysiologie conventionnelle. Elle peut alors mettre en évidence dans 30 à 40 % des cas une hypertrophie ou une prise de contraste anormale de la partie proximale des racines nerveuses.

V.7. Maladies associées et formes frontières

V.7.1. Maladies générales associées

Les PIDC sont dans la plupart des cas des formes idiopathiques, mais elles peuvent aussi s'associer ou être secondaires à d'autres maladies. Un lien de causalité est toujours difficile à établir. Elles sont parfois cliniquement et électrophysiologiquement comparables, et seuls l'anamnèse ou certains éléments d'un bilan systématique permettront de discerner ces formes idiopathiques des formes associées. La sévérité de la perte axonale ainsi que la résistance aux traitements immunomodulateurs sont aussi des éléments évocateurs.

Le diabète peut donner tous les types de neuropathies. La recherche d'un diabète doit être systématique, même si les données de la littérature quant au risque de développer une PIDC chez les patients diabétiques sont controversées.

Les maladies infectieuses, comme les hépatites chroniques, la maladie de Lyme et principalement le VIH, peuvent être associées ou se révéler sous la forme d'une PIDC [83].

La recherche d'une gammopathie monoclonale est également indiquée. Sa fréquence au cours des PIDC varie de 10 à 20 % selon les séries. La présence d'une immunoglobuline G (IgG) ou d'une immunoglobuline A (IgA) orientera vers un myélome multiple ou, plus rarement, vers un syndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein and Skin changes). La présence d'oedèmes, de modifications cutanées, d'une impuissance et de douleurs osseuses doit faire évoquer le syndrome POEMS. Un bilan radiologique, un myélogramme et surtout un dosage sérique du VEGF s'imposent. Il est important de préciser que la chaîne légère est presque toujours de type lambda. S'il s'agit d'une immunoglobuline M (IgM), il faudra déterminer si cette gammopathie a une activité spécifique dirigée contre un glycolipide du nerf (anti-MAG, anti-GQ1b) et s'il s'agit d'une maladie de Waldenström. Dans la plupart des cas, cette gammopathie monoclonale est dite de signification indéterminée. La présentation clinique, le pronostic et la prise en charge des PIDC associées aux gammopathies monoclonales de signification indéterminée sont les mêmes que pour les PIDC sans gammopathie monoclonale. Une altération de l'état général, des signes de dysautonomie, une mauvaise réponse thérapeutique doivent faire envisager une neuropathie amyloïde. Le lymphome doit être évoqué si la PIDC s'associe à un amaigrissement, à une adénopathie, à une atteinte précoce des paires crâniennes et à la présence de leucocytes dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Parmi les maladies systémiques inflammatoires à rechercher, on peut citer le lupus, la sarcoïdose, la cryoglobulinémie, le syndrome de Gougerot- Sjögren, les thyroïdites et hépatites auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde.

V.7.2. Formes frontières

V.7.2.1 Le syndrome de Lewis et Sumner

Dans la description princeps de 1982, R.A. Lewis et A.J. Sumner ont rapporté, dans une série de 40 cas de PIDC, 5 patients remarquables par leur présentation clinique. Ces patients avaient un déficit sensitif et moteur asymétrique, de systématisation tronculaire avec, sur le plan électrophysiologique, la présence de blocs de conduction moteurs persistants [96]. L'atteinte multitrunculaire distingue le syndrome de Lewis et Sumner des PIDC, l'atteinte sensitive le distingue des neuropathies motrices multifocales à bloc de conduction. L'hyperprotéinorachie, en général modérée, peut être absente. Malgré l'absence de mise en évidence d'anticorps dirigés contre les gangliosides, cette nouvelle entité est sensible dans la plupart des cas aux immunoglobulines polyvalentes. Quant aux corticoïdes, s'ils permettent une amélioration chez certains patients, ils sont parfois liés à une aggravation [97].

V.7.2.2 Le syndrome CANOMAD

Le syndrome CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies) est une neuropathie sensitive rare. Dans sa forme complète, la neuropathie s'associe à une ophtalmoplégie, une IgM avec activité anticorps antidisialosyl, une agglutinine froide [98]. Cette neuropathie auto-immune, forme frontière des PIDC, est sensible aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) [99].

V.7.2.3 Formes axonales

Les formes axonales de polyradiculonévrites, qu'elles soient aiguës ou chroniques, sont rares et restent actuellement discutées. Hormis la polyradiculonévrite aiguë axonale avec infection par *Campylobacter jejuni* et anticorps anti-GM1, aucun cadre nosologique ne semble s'individualiser. Aussi, le diagnostic est évoqué devant l'association d'un tableau clinique évocateur d'une polyradiculonévrite avec, sur le plan électrophysiologique, une perte axonale sans mise en évidence de lésions démyélinisantes. On ne peut toutefois exclure l'hypothèse de l'existence de blocs de conduction très distaux non accessibles à l'exploration électrophysiologique .

V.8. Démarche diagnostique

Plusieurs situations cliniques peuvent se rencontrer.

V.8.1. Présentation typique

La présentation clinique est typique, et l'étude électroneuromyographique montre des anomalies franches en faveur du diagnostic de PIDC selon les critères de l'EFNS et de la PNS (2010). L'analyse du LCR reste systématique.

V.8.2. Présence d'éléments cliniques associés inhabituels dans une PIDC

La présence de certains éléments doit attirer l'attention vers les diagnostics différentiels même si le tableau clinique et électromyographique est caractéristique d'une PIDC. La présence d'oedèmes et de modifications cutanées évoque un syndrome POEMS. Une altération de l'état général, des signes dysautonomiques orientent le diagnostic vers une neuropathie amyloïde. Un amaigrissement et des adénopathies l'orientent vers un lymphome.

V.8.3. Présence d'éléments cliniques typiques mais avec un électroneuromyogramme

atypique

Dans cette situation, l'électroneuromyogramme ne démontre pas la présence d'une atteinte démyélinisante. Il est alors nécessaire de compléter l'exploration des segments proximaux par l'IRM des racines et du plexus, par l'étude des potentiels évoqués somesthésiques (PES) ou des potentiels évoqués moteurs (PEM) [100]. L'analyse du LCR et la réponse thérapeutique apportent des arguments diagnostiques majeurs. La biopsie nerveuse peut être discutée.

V.8.4. Éléments cliniques et électroneuromyogramme atypiques

Dans cette situation, la biopsie nerveuse s'impose en plus des explorations citées plus haut.

V.9. Traitement

Trois traitements ont démontré leur efficacité : les immunoglobulines polyvalentes, les corticoïdes et les échanges plasmatiques (EP). Concernant les traitements immunosuppresseurs, dont certains peuvent être prescrits en deuxième intention, aucune étude prospective n'a prouvé leur efficacité.

V.9.1 Immunoglobulines humaines polyvalentes

Les IgIV ont démontré leur efficacité dans toutes les études contrôlées contre placebo(102). L'efficacité des IgIV se manifeste dès la première semaine dans 60 % des cas et nécessite des cures d'entretien dans 40 % des cas. La dose varie de 1 à 2 g/kg sur 2 à 5 jours. L'intervalle entre les cures, de 3 à 12 semaines, est à adapter en fonction du rythme des rechutes. Les effets indésirables sont assez rares ; les plus fréquents sont des céphalées et de la fièvre pendant la cure. Le principal risque est celui d'une insuffisance rénale aiguë par néphrose osmotique du tube contourné proximal, en général réversible dans les 10 jours. Une hydratation satisfaisante permet d'éviter cette complication rare.

V.9.2 Corticoïdes

En 1975, P.J. [84] Dyck et al. rapportent la première série de patients présentant un tableau chronique de polyradiculonévrite. Hormis leurs caractéristiques cliniques, ils ont mis en évidence, par la seule étude contrôlée et randomisée à ce jour, une efficacité significative de la corticothérapie en comparant 19 patients traités à 16 patients témoins [101]. Depuis, de nombreuses études ouvertes ont confirmé ces résultats. Le traitement d'attaque se fait à la posologie de 1 mg/kg/j, maintenue en fonction de l'évolution clinique. La décroissance se fait par la suite progressivement jusqu'à la dose minimale efficace. Le principal inconvénient de ce traitement est sa tolérance à long terme, notamment concernant le métabolisme osseux.

V.9.3 Échanges plasmatiques

Deux études contrôlées ont démontré l'efficacité des EP [103]. Le protocole consiste en 6 EP sur 2 semaines suivis de 1 EP hebdomadaire pendant 3 semaines afin d'éviter l'effet rebond. Ce protocole s'adapte en fonction de la réponse clinique initiale, favorable dans 80 % des cas, et des rechutes lors du sevrage. Les limites de ce traitement sont, d'une part, son coût élevé et, d'autre part, la nécessité d'avoir recours à des centres spécialisés. La seule étude comparant l'efficacité des EP et des IgIV. en traitement d'induction n'a pas montré de différence significative entre ces 2 traitements [81].

V.9.3 Traitements de deuxième intention

Aucun autre traitement n'a démontré son efficacité dans les PIDC, puisque seuls l'azathioprine et le méthotrexate ont fait l'objet d'études contrôlées, sans bénéfice démontré. Ils sont toutefois préconisés en deuxième intention, sur la base de mécanismes physiopathologiques suspectés ou connus et sur des études ouvertes encourageantes mais

parfois contradictoires. Ils sont réservés aux formes de PIDC résistantes ou dépendantes aux traitements usuels. Outre l'azathioprine et le méthotrexate, citons le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide en bolus mensuel ou per os, la ciclosporine A, l'étanercept, le rituximab ou les interférons β .

De même, aucune association thérapeutique n'a fait l'objet d'une étude contrôlée dans le traitement des PIDC.

CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE

I.OBJECTIFS

I.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Indication des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement de la myasthénie , SGB et PIDC en service de neurologie de CHU Tlemcen.

I.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques de la myasthénie, SGB et PIDC.
- Déterminer les molécules disponibles au CHU Tlemcen.
- Estimer le cout des immunoglobulines administrés pour les patients.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1 Types de l'étude

Notre étude est descriptive rétrospective s'étendant de Février 2014 au Avril 2016 au service de Neurologie du CHU Tlemcen.

II.2 Population d'étude

II.2.1 Les critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude les sujets devraient répondre aux critères suivants :

- Hospitalisation au moins une fois au service de Neurologie.
- Les sujets atteints de myasthénie , SGB ou PIDC suivis au service de Neurologie, du CHU Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen et traités par les immunoglobulines intraveineuses .

II.2.2 Les critères de non inclusion

- Les patients non traités par les immunoglobulines intraveineuses.

II.2.3 Taille de l'échantillon

Notre étude a été portée sur 26 patients.

II.3 Recueil des données

Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers médicaux des patients et ses fiches thérapeutiques, en remplissant notre fiche clinique (annexe).

II.4 Lieu de l'étude

Service de neurologie de CHU Tlemcen.

II.5 Durée et période de l'étude

L'étude se déroule du 02/04/2014 au 10/04/2016.

II.6 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.

III. RESULTATS

III.1 Caractéristiques générales de la population d'étude

III.1.1 répartition des cas selon l'âge

Tableau 9: Répartition des patients selon leur âge (n=26)

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Age	26	16	76	45,26	16,556

L'âge moyen est de 45,26 ans \pm 16,55 ans avec un minimum de 16 ans et un maximum de 67 ans

III.1.2 Répartition des cas selon le sexe

Notre étude a concerné 11 femmes (42,30%) et 15 hommes (57,69%) avec un sexe ratio de 1,36 en faveur des hommes.

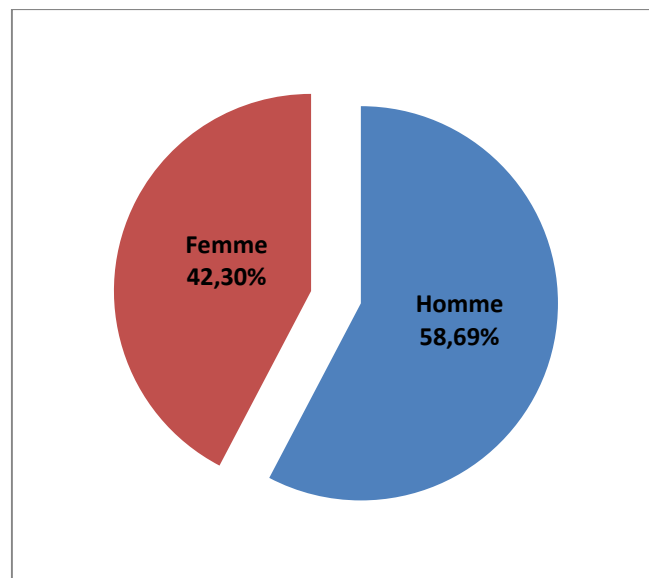


Figure 20 : Répartition des patients selon leur sexe (n=26)

III.1.3 Répartition des cas selon le diagnostic

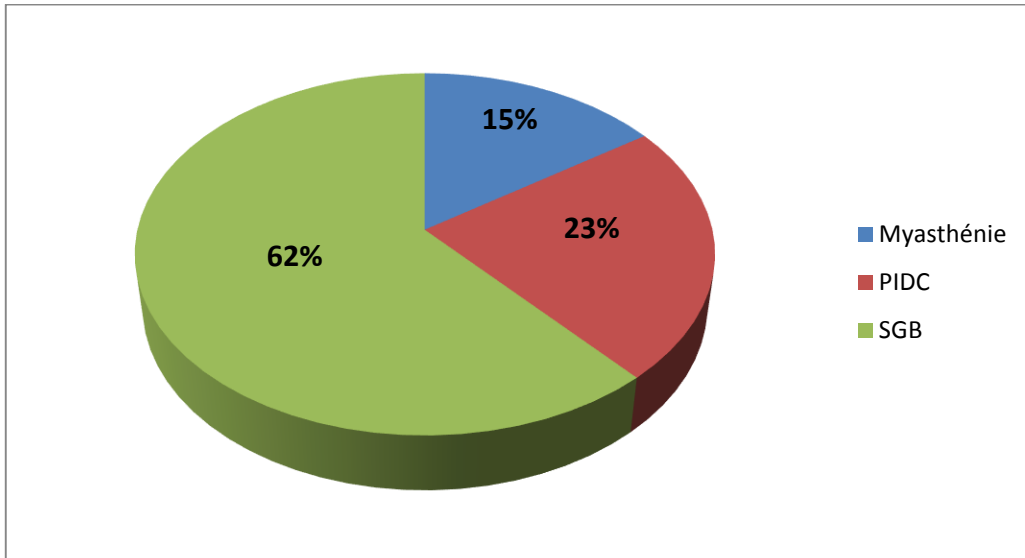


Figure21 : Répartition des cas selon le diagnostic (n=26)

On remarque que 62 % des cas de notre population d'étude est diagnostiqué par le syndrome de Guillain-Barré, 23 % par la polyradiculonévrite chronique et 15 % sont atteints par la myasthénie.

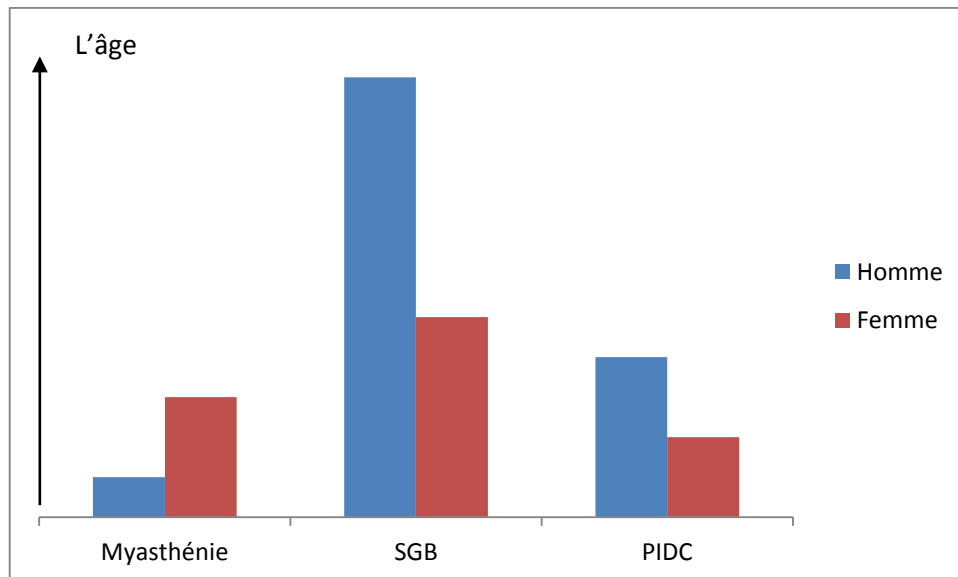


Figure 22 : Répartition des patients selon leur diagnostic en corrélation avec l'âge et le sexe (n=26)

On remarque une prédominance masculine dans le SGB et PIDC, par contre une prédominance féminine dans la myasthénie.

III.1.4 Répartition des cas selon les bilans pratiqués

La plupart des bilans sont faites, notamment le bilan rénal qui est fait à 100 %.

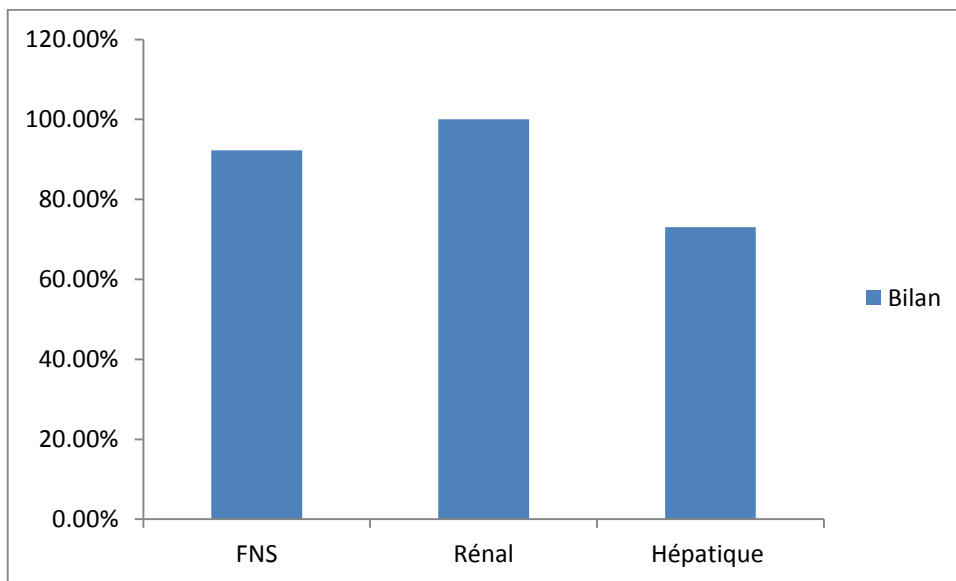


Figure 23 : Répartition des patients selon leur bilan pratiqués avant le traitement

III.2 Utilisation des Immunoglobulines

III.2.1 Les posologies des immunoglobulines

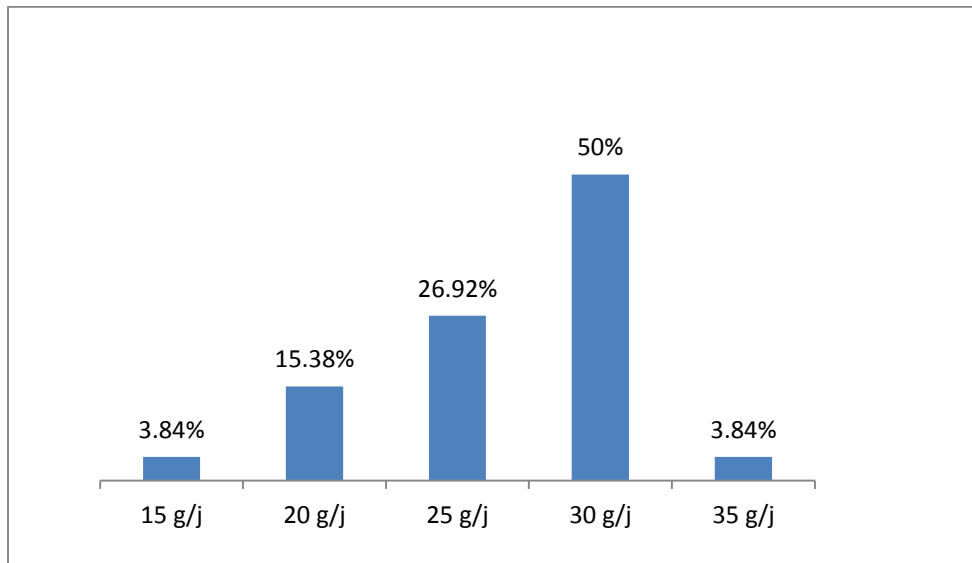


Figure 24 : Répartition des patients selon leur posologie (n=26)

On a constaté la prescription fréquente de la dose 30 g/j pendant 5 j.

III.2.2 Effets secondaires

Chez 26,92 % des patients, des effets secondaires ont été détectés.

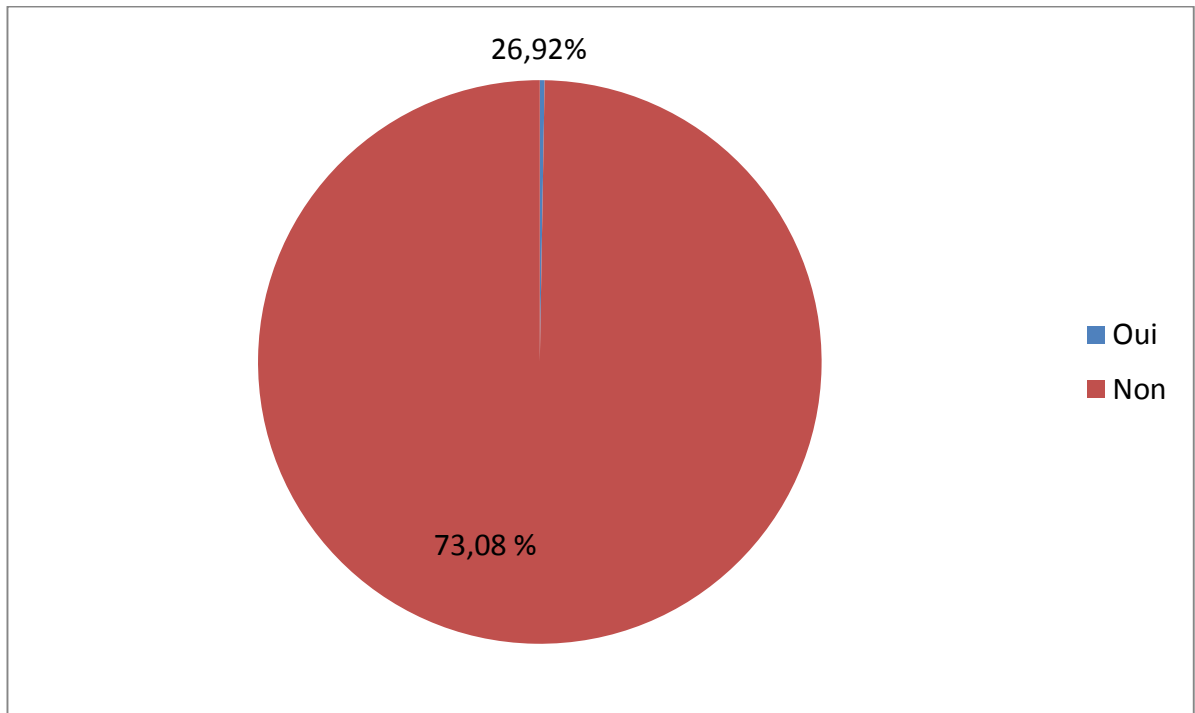


Figure 25 : Répartition des effets secondaires (n=26)

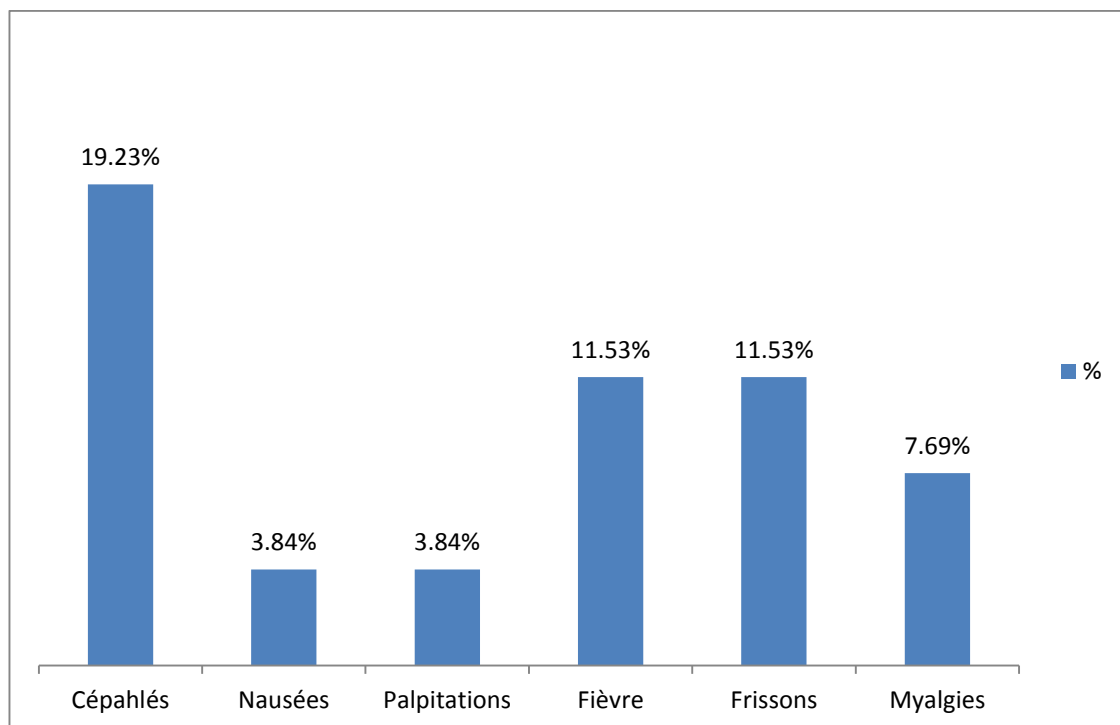


Figure 26 : Répartition des secondaires liés au traitement par les IgIV

On note que les céphalées sont les plus fréquents 19,3 % puis la fièvre et les frissons 11,53 % puis les autres effets indésirables de type myalgie 7,69% et nausée, palpitations 3,84 %

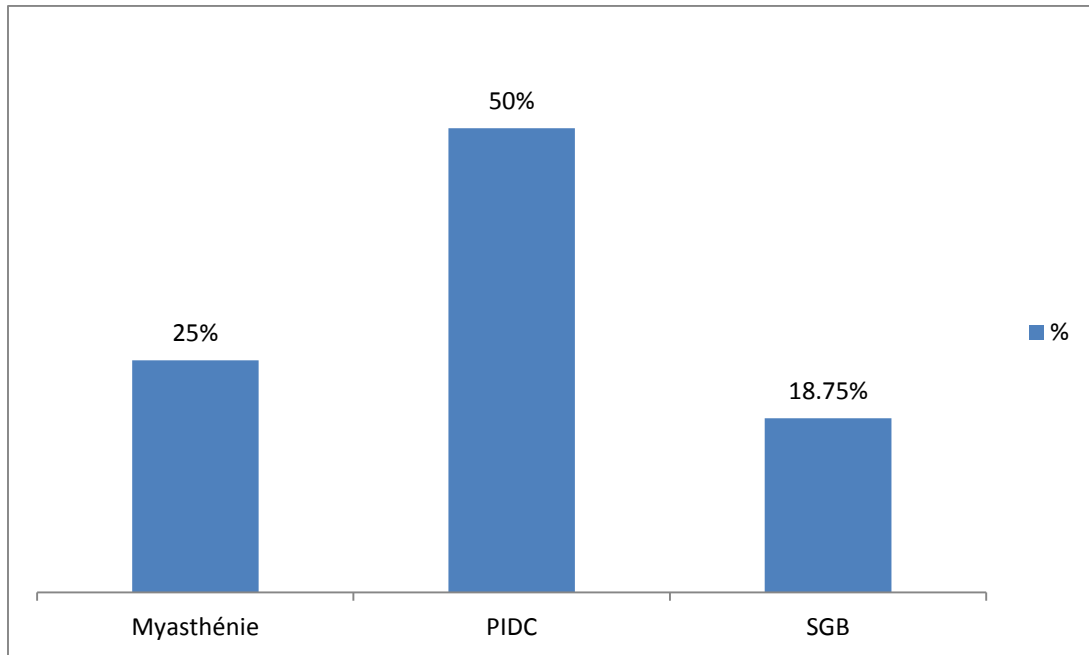


Figure 27 : Répartition des des effets secondaires selon la maladie

Les effets secondaires sont observés chez 50 % des patients atteints de PIDC (3 patients sur 6 patients)

Pour la myasthénie 25 % (1 seul patients sur 4 patients myasthéniques)

En dernier lieux le syndrome GB 18,75 % (3 patients sur 16 patients) .

III.2.3 Evolution de la maladie

76,90 % patients répondaient bien au traitement et avaient une bonne évolution.

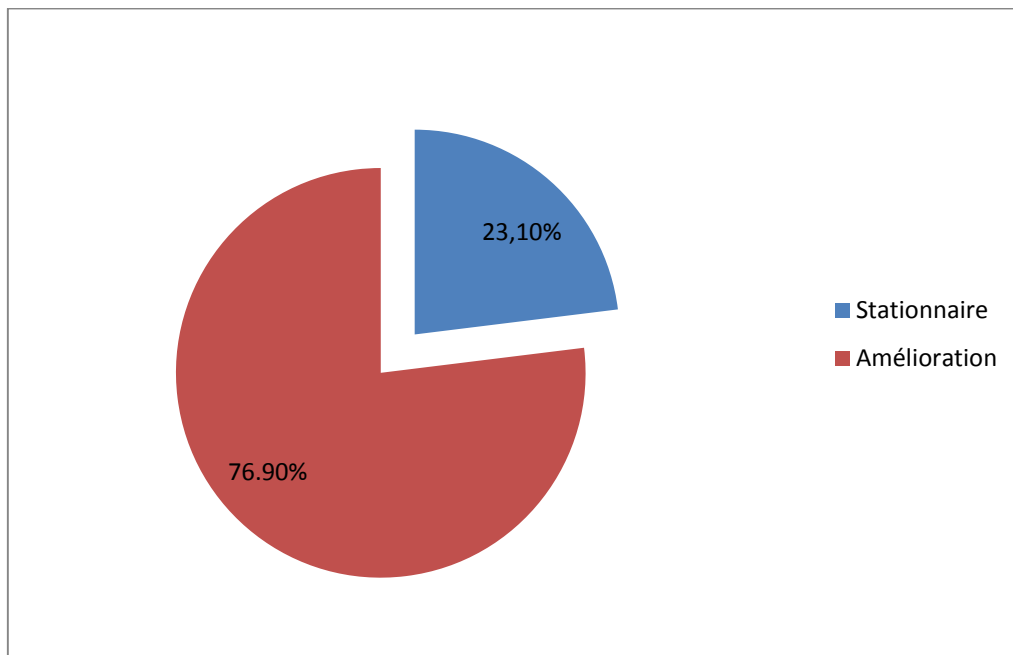


Figure 28 : Evolution sous traitement (sans aggravation) (n=26)

III.2.4 Utilisation des IgIV

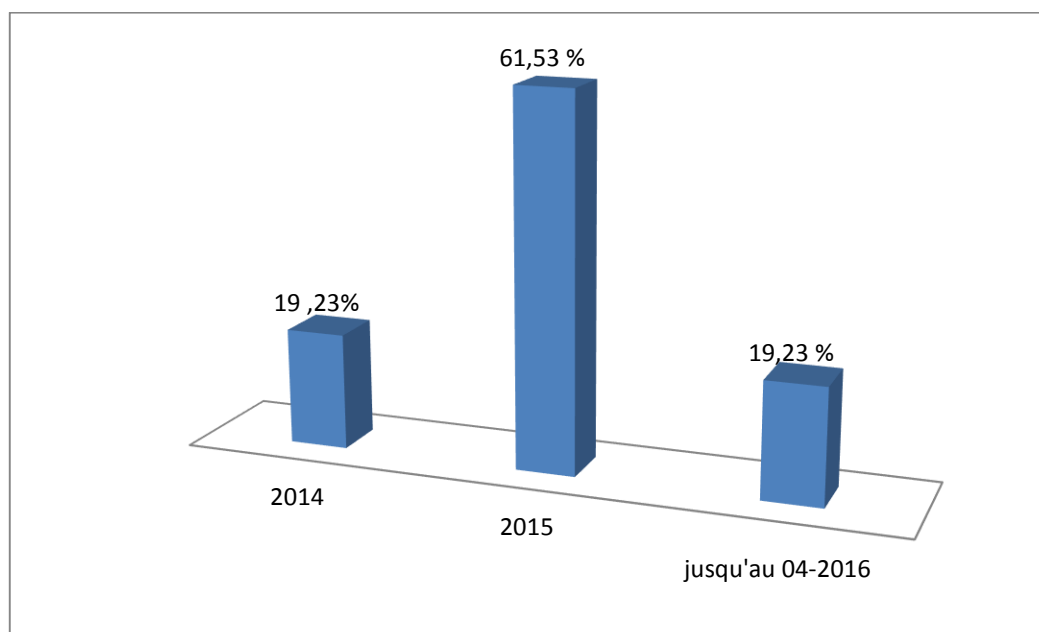


Figure 29 : Pourcentage d'utilisation des IgIV (myasthène ,SGB , PIDC) dans le service de neurologie de 2014 jus'au 04-2016

L'utilisation des Immunoglobulines intraveineuses dans les 3 pathologies a augmenté de 2014 (19 %) à 2015 (61 %) avec un pourcentage de 42% en service de neurologie CHU Tlemcen

III.2.5 Cout

Tableau 10 : Répartition du cout de traitement pour chaque patient

	15 g/j	20 g/j	25 g/j	30 g/j	35 g/j	Moyenne
Cout(DA)	494838,225	659784,3	824730,375	989676,45	1154622,525	881827,0933

Le cout moyen d'une cure de 5 jours pour un patient est de 881827,0933 DA.

IV. DISCUSSION

IV.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, la 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.

IV.2 Analyse des résultats

IV.2.1 L'âge

Notre population présente un âge moyen de 45,26 +/- 16,55 ce qui traduit une meilleure réussite en terme d'efficacité du traitement par rapport à une population âgée. On a trouvé une prédominance masculine avec un pourcentage de 61,53 %.

IV.2.2 Le sexe

- Myasthénie

On a trois femmes dans l'âge est inférieur a 35 ans, et un homme âgé de 63 ans. Le ratio retrouvé dans cette enquête est de 0,33 soit 75% des cas, ce qui montre une prédominance féminine chez les personnes souffrant de myasthénie.

Dans la littérature, les auteurs s'accordent sur l'existence de 2 pics de fréquence : un premier pic entre 20 et 40 ans où la femme est préférentiellement atteinte et un second pic après 50 ans où les hommes sont le plus souvent affectés. En raison de cette forte fréquence de femmes atteintes de myasthénie que d'hommes dans la forme jeune de la maladie, une hypothèse suggère le rôle d'un déséquilibre hormonal.

- SGB et PIDC

On a une prédominance masculine dont 63,63 % des patients sont de sexe masculin et 36,36% de sexe féminin avec un sexe ratio de 0,57.

Les résultats de ces mêmes études, identifient, de même, que les hommes sont plus touchés que les femmes.

IV.2.3 Les bilans

Dans les dossiers des patients on a trouvé que la plupart des bilans sont pratiqués avant le traitement notamment le bilan hépatique qui va servir pour détecter les inflammations et le bilan rénal qui est très important pour savoir est ce qu'il ya présence d'une insuffisance rénale. En règle générale, selon la HAS, et les autres posologies préconisée pour la reconstitution du système immunitaire est de 0,4/kg pendant 5 j ou de 1 à 2 g/kg.

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.

IV.2.4 Les effets secondaires du traitement

Comme tout médicament, le traitement par les IgIV a des effets secondaires. «Un effet secondaire est une réponse indésirable à un médicament lorsqu'il est pris à des doses normales. Il peut être léger ou grave, temporaire ou permanent. »

Au cours du traitement, 26% des patients ont présenté au moins un effet indésirable .des céphalées Le reste de l'échantillon : 11,53% des patients ont une fièvre et des frissons, 7,69 % des cas de myalgies, 3,84 % des cas nausée et palpitations. Ces effets sont beaucoup plus manifestés chez les patients âgés et chez les hommes

Les études de la littérature montrent que le traitement par les IgIV est sans danger. La plupart des effets secondaires sont légers et faciles à contrôler. Leur fréquence est de 1 à 15 %, dépend de la vitesse de perfusion et de la maladie traitée [126, 127].

On aussi remarqué la présence des effets secondaires beaucoup plus chez les patients PIDC : 03 sur 6 patients donc 50 %, 18,75 % chez les patients atteint de SGB, et 25 % pour la myasthénie .Tout les patients ne présentait aucune complication.

Les effets indésirables des IgIV décrits sont généralement mineurs. Ce sont en majorité des effets liés à la perfusion elle-même, c'est-à-dire dus à la libération de cytokines pro-inflammatoires et de substances vasoactives [120; 121], la plupart du temps lorsque le débit de perfusion est élevé. Certains effets indésirables sont de survenue occasionnelle [128] tels que des céphalées, rashes, frissons, lombalgies, nausées et vomissements, fièvre, myalgies, arthralgies, tachycardie, hypotension ou hypertension [122 ;123]. Ces effets de faible gravité peuvent être évités ou traités facilement en diminuant le débit de perfusion. Dans tous les cas, le premier flacon d'une cure doit être perfusé plus lentement (1 flacon de 10 g en 1h30 minimum), et l'administration du produit à température ambiante permet de diminuer fortement le risque d'apparition d'effets indésirables. Les réactions anaphylactiques sont rares et se produisent principalement chez les patients présentant un déficit en IgA ou producteurs d'anticorps anti – IgA [112], si le patient est porteur d'anticorps ou on proposera une prémédication par un antihistaminique ou l'hydrocortisone [123].

IV.2.5 Evolution de la maladie

Dans notre étude 76,90 % des patients ont obtenu une amélioration nettement importante. Une évolution stationnaire chez 23,03 % des patients. Aucune aggravation n'était constatée.

Il y avait une amélioration significative chez tous les patients, ces résultats suggèrent que le traitement par les immunoglobulines intraveineuses est une modalité valide chez les patients atteints de maladie auto-immune

Les immunoglobulines intraveineuses sont le traitement substitutif définitif pour les maladies auto-immunes. Leur efficacité a été prouvée et observé dans des plusieurs études.

Dès 1988, les auteurs ont administré des cures répétées d'IgIV : 400mg /kg /j pdt 5j pour 9 patients au début d'une exacerbation de myasthénie grave. Le traitement conduit à une amélioration satisfaisante a partir de 4ème (+/- 1) jours après le début des IgIV et devient maximales le 8ème (+/- 2) jours avec une amélioration soutenue durable pendant 106 (+/- 49) jours [75,107, 108].

Une autre étude, Une dose de 400 mg / kg a été administré quotidiennement pendant 5 jours consécutifs, avec maintien du traitement par IgIV à une dose de 400 mg / kg, une fois toutes les 6 semaines. Une amélioration significative a eu lieu chez tous les patients, à partir de 6ème (+/- 2) jours de traitement (échelle Osserman, les variables de la fatigue, de la force musculaire, et de la fonction respiratoire). Une diminution significative des AC anti-récepteurs à l'acétylcholine uniquement pendant la phase d'induction de la rémission mais pas pendant la phase de maintien. L'utilisation des immunoglobulines intraveineuses été examinés en tant qu'un traitement d'entretien chez 11 patients atteints de myasthénie. Le traitement par IgIV a

été initiée à la dose de 400 mg / kg / j pendant 5 jours et suivi par une dose de 400 mg / kg une fois chaque mois. Il y avait une amélioration significative chez tous les patients, ces résultats suggèrent que le traitement d'entretien de l'immunoglobuline intraveineuse est une modalité valide chez les patients atteints de la myasthénie [76, 110]. Une étude a comparé l'efficacité d'un traitement par les IgIV avec les échanges plasmatiques. Aucune différence significative entre les 2 traitements. Les deux traitements ont un effet cliniquement significatif sur 4 semaines chez les patients atteints de la myasthénie, mais il est constaté que le traitement par EP a un début d'amélioration plus rapide que les IgIV [104, 109].

Une étude est faite pour démontrer la supériorité de la dose de 2 g / kg a la dose de 1 g / kg d'IgIV. Cette étude n'a trouvé aucune supériorité significative entre de 2 g / kg et 1 g / kg des IgIV dans le traitement de la myasthénie grave [105]. La même équipe a fait un autre examen pour examiner l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement de la myasthénie. La première étude de 87 participants ne trouve pas une différence significative entre les immunoglobulines et les échange plasmatiques au bout de 2 semaines. La deuxième étude comprenait 33 participants n'a pas trouvée une différence significative entre l'efficacité des IgIV et la méthylprednisolone orale. La troisième étude, y compris 173 personnes avec myasthénie, n'a montré aucune supériorité de traitement par les IgIV entre la dose de 1 g / kg sur 2 jours et 1 g / kg en une 1 journée [106].

En ce qui concerne le syndrome de Guillain-Barré, le traitement de référence dans cette maladie est constitué par les échanges plasmatiques dont l'efficacité a été montrée par plusieurs essais thérapeutiques [111] : précocement, ils diminuent le pourcentage de ventilation artificielle, raccourcissent le délai de reprise de la marche et la durée d'hospitalisation, et diminuent le risque de séquelles à un an. Les immunoglobulines intraveineuses ont d'abord été utilisées en seconde intention en cas de contre-indication aux échanges plasmatiques. Un essai thérapeutique randomisé [112], dont l'objectif était de montrer l'équivalence de l'efficacité de ces deux traitements, a comparé soixante-quatorze cas de syndrome de Guillain-Barré traités par immunoglobulines intraveineuses (2 g/kg en cinq jours) à soixante-treize cas de syndrome de Guillain-Barré traités par échanges plasmatiques (quatre). Le critère primaire de comparaison était l'amélioration fonctionnelle à quatre semaines : les deux traitements ont été au moins aussi efficaces, avec un avantage significatif pour les immunoglobulines intraveineuses aussi bien pour le critère primaire (53 % d'amélioration à quatre semaines pour le groupe immunoglobulines intraveineuses contre 34 % pour le groupe échanges plasmatiques) que pour les critères secondaires qu'étaient le délai de reprise de la marche, le taux de complications et le taux de patients nécessitant une ventilation assistée.

L'éventuelle supériorité des immunoglobulines intraveineuses n'a cependant pas été confirmée par un essai multicentrique randomisé sur quatre cents patients [113] comparant trois groupes, le premier recevant cinq échanges plasmatiques, le deuxième 0,4 g/kg/j d'immunoglobulines intraveineuses pendant cinq jours et le troisième recevant alternativement

les deux types de traitements. Aucune différence significative n'a été mise en évidence aussi bien pour le critère primaire de récupération à la quatrième semaine que pour les critères secondaires de délai de reprise de la marche ou de délai de sevrage de la ventilation assistée. L'association des deux traitements n'était pas plus efficace qu'un traitement seul mais s'accompagnait d'effets secondaires plus nombreux. En cas de poursuite de l'aggravation malgré l'un ou l'autre traitement (un quart avec les immunoglobulines intraveineuses et un tiers avec les échanges plasmatiques), l'attitude thérapeutique voudrait qu'on utilise l'autre traitement même si cela n'est pas codifié et en tenant compte du fait que, après les quinze premiers jours de la maladie, ces deux traitements ne sont plus efficaces [114].

Une étude ouverte non randomisée [115] comparant les immunoglobulines intraveineuses seules aux immunoglobulines intraveineuses associées aux corticoïdes a montré un pourcentage plus élevé d'amélioration dans le groupe immunoglobulines intraveineuses + méthylprednisolone (76 contre 53 %). Ces résultats nécessitent une confirmation par un essai contrôlé randomisé.

La neuropathie démyélinisante évolue de façon imprévisible, soit sur un mode progressif, soit sur un mode à rechutes. Le premier traitement efficace dans cette maladie a été la corticothérapie orale. Une étude contrôlée [116] a montré une efficacité dans 85 % des cas sur l'échelle d'évaluation fonctionnelle. Cependant, un pourcentage important de patients rechutent lors de la diminution des doses et la survenue d'une corticodépendance est fréquente, exposant les patients aux complications d'une corticothérapie au long cours. L'essai randomisé le plus récent [117] a montré une efficacité chez douze patients sur quinze (80 %), de manière équivalente dans les formes progressives et dans les formes à rechutes.

Enfin, récemment, les immunoglobulines intraveineuses se sont avérées efficaces dans des études ouvertes : trente-deux patients sur les cinquante-deux traités (62 %) ont connu une amélioration. Celle-ci a commencé, en moyenne, cinq jours après le début des perfusions avec un maximum, toujours en moyenne, à cinq semaines. Vingt et un des trente-deux patients ont connu une amélioration durable à la condition de répéter les perfusions. Il n'y avait pas de lien entre la réponse aux immunoglobulines intraveineuses et le type évolutif de la polyradiculonévrite, progressif ou à rechutes, mais, en revanche, le caractère récent de la maladie, la progression récente du déficit moteur, l'aréflexie aux membres supérieurs et le caractère homogène du déficit entre les quatre membres semblaient corrélés à une bonne réponse au traitement. Deux essais randomisés contre placebo ont été réalisés. Le premier [118] ne montre une efficacité que chez dix patients sur dix-huit en évaluant l'état des patients par un score global à six niveaux. Le second, plus récent [119], évalue les patients avec un score neurologique. Sur trente patients, dix-neuf ont connu une amélioration avec les immunoglobulines intraveineuses (63 %), aussi bien pour les formes progressives (9/16) que les formes à rechutes (10/14).

IV.2.6 Cout

L'analyse des coûts a été réalisée du point de vue pour obtenir les coûts pour chaque patient et le coût total.

D'après les résultats de notre étude, les IgIV est une thérapie coûteuse. Les IgIV sont obtenus à partir des donneurs de plasma qui sont payés alors que le plasma est envoyé à un centre de traitement pour l'élimination des anticorps, traitement chimique et la filtration pour éliminer les virus [8, 9]. Ceci est suivi par les produits à lyophiliser. Tout cela finit par IgIV à prix de 48\$ à 60\$ par gramme. Le coût des IgIV en Inde est de 25 \$ le gramme et au Pakistan 20 \$ le gramme, des prix plus bas se trouvent en Chine où le fabricant verra IgIV pour 05.10 \$ le gramme. En Algérie le coût de Kiovig est de 6597,843 DA le gramme. Une seule cure de 5 jours d'IgIV en Algérie coûterait environ 88 1827 DA.

En raison du coût prohibitif du traitement, l'Etat algérien supporte tous les frais de traitement et le patient obtient gratuitement ses doses nécessaires pour son rétablissement, mais cela ne l'empêche pas de faire plus de recherches dans ce domaine pour réduire le cout de traitement.

La demande croissante d'IgIV s'est heurtée rapidement à deux problèmes majeurs, soit le coût de production élevé et un approvisionnement variable, puisque celui-ci dépend des dons de sang. Ce déséquilibre entre l'offre et la demande d'IgIV risquait même de dégénérer en situation de pénurie, ce qui présente un risque pour la survie et la qualité de vie de plusieurs patients.

V. CONCLUSIONS

Au terme de notre travail, force est de constater 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 le traitement de la myasthénie, 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. Kolopp-Sarda, M.-N. (Octobre 2009). Les immunoglobulines et leurs fonctions. Laboratoire d'Immunologie Centre de Biologie Lyon Sud .
2. DONVAL, L., & GOLDBERG, A. (2012). IMMUNOGLOBULINES : STRUCTURES ET FONCTIONS
3. Immunoglobuline. (s.d.). Récupéré sur Futura santé: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-immunoglobuline-2431/>
4. Professeur D Bellet, M. S. (27 Nov. 2007). STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES .
5. Tools, A. a. (s.d.). <http://absoluteantibody.com/antibody-resources/antibody-overview/antibodies-as-tools/>. Récupéré sur absoluteantibody.
6. Scheen, A. (2009). nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev Med Liège .
7. Cecile, M. (2000). Indications et tolérance du traitement par les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses . Thèse de pharmacie , P039.
8. Ch. Prins, G. V. (2001). Les immunoglobulines intraveineuses : modes d'action et utilisation en pratique dermatologique.
9. Afssaps. (Juillet 2011). RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION.
10. ANSM. (septembre 2013). Actualisation de la proposition de hiérarchisation des indications en situation de tension forte.
11. paperblog. (2013, Février 20). Récupéré sur <http://www.paperblog.fr/6163539/bendamustine-rituximab-versus-chop-rituximab-comme-traitement-de-premiere-ligne-chez-des-patients-atteints-de-lymphome-indolent-et-de-lymphome-du-manteau-un-essai-de/>.
12. Debre M, B. M. (1993). Infusion of Fcγ fragments for the treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura.
13. Berchtold P, D. G. (1989). Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous immunoglobulins. 74.
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 intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomyxial 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-I receptor antagonist and IL-1B 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-1ra 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-I receptor antagonist and IL-1B 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. Kazatchkine MD, D. G. (1994). V region-mediated selection of autoreactive repertoires by intravenous immunoglobulin (i.v.Ig). *Immunol Rev* , 139: 79-107.
26. Dietrich G, Algiman M, Sultan Y, N. U. (1992). Origin of anti-idiotypic activity against anti-factor VIII autoantibodies in pools of normal human immunoglobulin G (IVIg). *Blood* , 79 : 2946-51.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Hurez V, K. S. (1994). Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use. (Intravenous immunoglobulin, IVIg). *Ther Immunol* , 1: 269-77.

32. 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.
33. Mazer BD, G. E. (1991). An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* , 87: 976-83.
34. Silverman ED, L. R. (1990). Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* , 33: 1015-22.
35. Van Doorn PA, B. A. (1990). High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* , 40: 209-12.
36. Harman KE, B. M. (1999). High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* , 140: 865-74.
37. Spahn JD, L. D. (1999). Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* , 103(3 Pt 1): 421-6.
38. Brennan V, S.-B. N. (2003). Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* , 133:247-51.
39. Paran D, H. Y.-A. (2005). Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* , 16:313-8.
40. Thomas MJ, M. S.-D. (1993). Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* , 82:3789.
41. EDQM, T. E. (2008). Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration European Pharmacopoeia. 6:monograph 1527.
42. Sekul EA, C. E. (1994). Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin treatment: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* , 121:259-62.
43. Munks R, B. J. (2007). A comprehensive IgA service provided by a the Clinical Use of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) in Australia. *Canberra* .
44. AFSSAPS. (Mars 2011). Référentiel national de bon usage des immunoglobulins IV.
45. F, a. (2007). Ig intraveineuses et insuffisance rénale : mécanisme et prévention . *La Revue de Médecine Interne* , 8(HS1):4-6.
46. SL, K. (2002 Mar). Measles prevention-- just vaccinate. *J Pediatr* , 40(3):382.
47. Nahirniak, S. (2008). Immunoglobulines intraveineuses. *Société canadienne du sang* .
48. OCTAGAM : Résumé des caractéristiques du produit . (22/06/2011) . 5.

49. P, e. (2002). immunoglobulines humaines normales pour injection intraveineuse. *monographie* , 0338 .
50. L. mouthona, G. B. (2009). indications et mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses. *La revue de médecine interne* 30 , 14-20.
51. D. JOBIN, M. K. (1992). Immunoglobulines intraveineuses (IVIg) et suppression anti-idiotypique de l'auto-immunité. *Rev Med Interne* , 13:162-165.
52. Björkander J, N. J. (2006 May). Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. *Vox Sang* , 90, 286-293.
53. Pouget, J. (Janvier 2006). Myasthénie. *Faculté de Médecine de Marseille* , 1-2-4
54. S. Mekrani, T. B. (Novembre 2006). Myasthénie auto-immune. *Repères Savoir & Comprendre* , 08.
55. D B Drachman, R. N. (1980 Jul). Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 43(7): 601–610.
56. B, E. (2009). Anticorps dans la myasthénie. *R Neurol* , 165:137–43.
57. Pevzner A, S. B. (2011). AntiLRP4 autoantibodies in AChR- and antiMuSK-antibody negative myasthenia gravis. *J Neurol* , 259:427–30.
58. Jean Cambier, M. M. *Neurologie*. ELSEVIER MASSON .
59. Avancées de la recherche dans la myasthénie automimune. (Juin 2014). *Savoir et comprendre* .
60. COLMET, A. (2013). Maternité et Myasthénie : une double relation. Université de Lorraine.
61. Pr. Joël Oger, U. V. (2007). Diagnostic et traitement de la myasthénie.
62. Jean-Marie R. Lance, M. S. (Octobre 2014). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses . Revue des expériences de stratégies de gestion et des données probantes disponibles , P82-84.
63. Anne, P. (7 juillet 2005). LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT - ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE. THESE , P244.
64. D, C. (1965). Myasthenia gravis-a review of the disease and a description of lid twitch as a characteristic sign. *Arch Ophthalmol* , 74:217–21.
65. Gaumond, M.-C. (2005). Troubles oculaires de la myasthénie. *EMC-Neurologie* 2 , P04.
66. M.A. LAVILLE, J. G. (Octobre 2012). Devant un ptosis acquis de l'adulte, quand évoquer une myasthénie ? *Réalités ophtalmologiques* .

67. A. EL MIDAOUI, O. M. (Janvier 2010). LA MYASTHENIE . *Service de Neurologie, CHU Hassan II, Fès, MAROC* , P04.
68. F.Chenevier, H. G. (2001). Myasthénie et syndromes myasthéniques. *Elsevier Masson* , P03.
69. J. Corriger, M. C. (s.d.). Efficacité du rituximab dans la myasthénie auto-immune : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Département de médecine interne et immunologie clinique, CHU Nancy-Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France* .
70. Quint, L. (2004). Rituximab and auto-immune disorders therapy. *La revue de médecine interne 25* , 752–754.
71. David Orlikowski, H. P.-C. (2005). L'insuffisance respiratoire aiguë du syndrome de Guillain-Barré et de la myasthénie auto-immune De la détection au sevrage de la ventilation mécanique. *Réanimation 14* , 118–125.
72. S. Mekrani, T. B. (Novembre 2006). Myasthénie auto-immune. *Repères Savoir & Comprendre* , 08.
73. Hietala, A. (s.d.). Myasthenia Gravis Muskelsvagh.
74. Jr, J. F. (s.d.). Myasthénie. P02.
75. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Am J Med Sci*. 1988 May;295(5):438-43.
76. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol*. 2001 May-Jun;24(3):173-6.
77. Saïd G. Syndrome de Guillain-Barré : les lésions morphologiques et leurs rapports avec les manifestations cliniques. *Rev Neurol* 1996 ; 152 : 344-348.
78. Raphael JC, Masson C, Morice V, Brunel D, Gajdos P, Barois A et al. Le syndrome de Landry-Guillain-Barré. Étude des facteurs pronostiques dans 223 cas. *Rev Neurol* 1986 ; 142 : 613-624.
79. Cornblath DR. Electrophysiology in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990 ; 27 (suppl) : 17S-20S.
80. Italian Guillain-Barré study group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1996 ; 119 : 2053-2061.
81. French cooperative group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987 ; 22 : 753-761.

82. T Lalu et D Adams. Syndrome de Guillain-Barré. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0930, 1998, 4 p
83. Dyck PJ, Prineas JW, Pollard JD. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. In: *Peripheral neuropathy*, Forth ed. Philadelphia: Saunders, 2005; 2221-54.
84. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M et al. Chronic inflammatory poly radiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50(11):621-37.
85. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010;9(4):402-12.
86. American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an ad hoc subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41(5):617-8.
87. French CIDP Study group. Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(2):115-8.
88. Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N et al. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2002;25(1):26-30.
89. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(1):1-9.
90. Maisonobe T, Chassande B, Vérin M et al. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(1):36-42.
91. Azulay JP, Pouget J, Pellissier JF et al. Chronic polyradiculoneuritis. 25 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148(12):752-61.
92. Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(1):50-6.
93. Serratrice G, Azulay JP, Pouget J et al. Variable and recurrent ptosis and ophthalmoplegia in chronic polyradiculoneuritis. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153(3):197-200.
94. Attarian S, Azulay JP, Boucraut J et al. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2001;112(3):457-63.

95. Attarian S, Azulay JP, Lardillier D et al. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clin Neurophysiol* 2005;116(1):35-42.
96. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ et al. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982;32(9):958-64.
- 97 Attarian S, Azulay JP, Chabrol B et al. Neonatal lower motor neuron syndrome associated with maternal neuropathy with anti-GM1 IgG. *Neurology* 2004;63(2): 379-81.
- 98 Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and antiglycolipid antibodies. *Brain* 2002;125(Pt 12):2591-625.
- 99 Attarian S, Boucraut J, Hubert AM et al. Chronic ataxic neuropathies associated with anti-GD1b IgM antibodies: response to IVIg therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(1):61-4.
100. Attarian S, Azulay JP, Verschueren A et al. Magnetic stimulation using a triple-stimulation technique in patients with multifocal neuropathy without conduction block *Muscle Nerve* 2005;32(6):710-4.
101. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11(2): 136-41.
102. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001797.
103. Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003906.
104. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs*. 2001 Dec;25(12):967-73
105. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, Attarian S, Chevret S. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2005 Nov;62(11):1689-93.
106. Gajdos P, Chevret S, Toyka K Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD002277.
107. Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):837-41.
108. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, Thornton CA, Nations SP, Bryan WW, Amato AA, Freimer ML, Parry GJ. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis-IVIg Study Group. *Muscle Nerve*. 2002 Oct;26(4):549-52.

109. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997 Jun;41(6):789-96.
110. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000 Apr;23(4):551-5.
111. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. 1987. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome : role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22 : 753-761.
112. Van Der Meché F.G.A., Schmitz P.I.M., Dutch Guillain-Barré study group. 1992. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 326 : 1123-1129.
113. Plasma exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome trial group. 1997. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 349 : 225-230.
114. Van Der Meché F.G.A. 1994. The Guillain-Barré syndrome : plasma exchange or immunoglobulin intravenously. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 (suppl.) : 33-34.
115. Dutch Guillain-Barré Study Group. 1994. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone : a pilot study. *Ann Neurol* 35 : 749-752.
116. Dyck P.J., *et al.* 1982. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 11 : 136-141.
117. Hahn A.F., *et al.* 1996. Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : a double-blind, sham-controlled cross-over study. *Brain* 119 : 1055-1066.
118. Vermeulen M., van Doorn P.A., Brand A., Strengers P.F.W., Jennekens F.G.I., Busch H.F.M. 1993. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56 : 36-39.
119. Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D., Feasby T.E. 1996. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : a double blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 119 : 1067-1077.
120. Y., B. A. (1998). IVIG Adverse Reactions: Potential Role of Cytokines and Vasoactive Substances. *Vox Sang* , 74:74-82 .

121. Looney RJ, H. J. (2006). Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG). *est Pract Res Clin Haematol* , 2006; 19(1):3-25.
122. C.DUHEM, M. F. (1994). Side effects of intravenous immunoglobulin . *Clin Exp Immunol* , 97(Suppl1):79-83.
123. Orange JS1, H. E.-G.-R., & A, P. I. (2006 Apr). Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* , 117(4 Suppl):S525-53.
124. 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.
125. Claire Chapuis, N. G. (Septembre 2008). Adverse effects of intravenous human polyvalent immunoglobulins . *Revue neurologique* , P05.
126. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006 ;19 :2-251.
127. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol*2006 ;6 :535-42.
128. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous Immunoglobulin. *Drug safety* 1993 ;9(4) :254-62.

ANNEXE 1 : Fiche clinique

Nom

Prenom

Age

Diagnostic

Stade de la maladie

Date de début des IG

Indications

Bilans pratiqués avant le début du traitement

- NFS
- Bilan rénal
- Bilan hépatique

Effets secondaires

- Céphalées
- Nausées
- Vomissements
- Urticaire
- Fièvre
- frissons
- Rougeur du visage
- Douleurs abdominales
- Douleurs dorsale
- Douleurs thoraciques
- Myalgies
- Etourdissement

Complications

- Thrombo emboliques
 - * IDM
 - * AVC
 - *Embolie pulmonaire

*thrombose veineuse profonde

- Anémie hémolytique
- Méningite aseptique
- Choc anaphylactique
- Insuffisance rénale
- Infections
- Atteinte hépatique

Durée du traitement

- 1 cure
- 6 cures

Évolution

- Amélioration
- Stationnaire
- Aggravation

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales caractéristique des immunoglobulines

Tableau 2 : Portrait comparatif des prises de position en neurologie, par auteur et par maladie

Tableau 3 : Préparation d'IgIV bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en France

Tableau 4: Prévention et gestion des effets indésirables liés à la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses

Tableau 5 : Vitesse de perfusion en fonction du poids

Tableau 6 : Echelle des activités de la vie quotidienne

Tableau 7 : Les différentes molécules des anticholinestérasiques utilisés en traitement de myasthénie

Tableau 8 : Comparaison immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et échange plasmatique (EP)

Tableau 9 : Répartition des patients selon leur âge (n=26)

Tableau 10 : Répartition du cout de traitement pour chaque patient

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure des IgG humaines normales

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

Figure 3 : Différentes classes et sous classes des immunoglobulines

Figure 4 : Le traitement protéolytique des immunoglobulines

Figure 5 : Production des An monoclonaux par la technique des hybridomes

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

Figure 7 : 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.

Figure 8 : Schéma de la préparation d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

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

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

Figure 11 : Eruption érythémateuse au cours d'un traitement IgIV

Figure 12 : Evolution des titres des anticorps anti-facteurs VIII en fonction du temps chez un malade traité par les IgIV

Figure 13 : Schéma d'une synapse

Figure 14 : Schéma de la jonction neuromusculaire et les mécanismes d'action des anticorps de l'ach

Figure 15 : anticorps spécifiques de la myasthénie

Figure 16 : Ptosis du a une myasthénie

Figure 17 : Test au glaçon

Figure 18 : Scanner thoracique. Thymus hyperplasique résiduel

Figure 19 : Evolution clinique classique du syndrome de Guillain-Barré

Figure 20 : Répartition des patients selon leur sexe (n=26)

Figure 21 : Répartition des cas selon le diagnostic (n=26)

Figure 22 : Répartition des patients selon leur diagnostic en corrélation avec l'âge et le sexe (n=26)

Figure 23 : Répartition des patients selon leur bilan pratiqués avant le traitement

Figure 24 : Répartition des patients selon leur posologie (n=26)

Figure 25 : Répartition des effets secondaires (n=26)

Figure 26 : Répartition des secondaires liés au traitement par les IgIV

Figure 27 : Répartition des des effets secondaires selon la maladie

Figure 28 : Evolution sous traitement (sans aggravation) (n=26)

RESUME

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 autoimmunes figurent au premier rang des affections bénéficiant des immunoglobulines. Parmi celles-ci on trouve les polyradiculonévrites chroniques, syndrome de guillain barrée et la myasthenie. 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 : déficit immunitaire. Immunoglobulines intraveineuses. polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, myasthenie, syndrome de guillain barrée.

SUMMARY

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 chronic polyradiculoneuropathies, guillain-barré syndrome and myasthenia, 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 : immune deficiency. Intravenous immunoglobulin, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, myasthenia, guillain-Barré syndrome

ملخص

تستعمل الغلوبينات المناعية الوريدية منذ أكثر من عشرين عاما علاج امراض العجز المناعي. وان استخدامهم يشهد ارتفاعا ملحوظا. وهذا ما ادى الى تقليص تحريرهم في الوصفات الطبية. السلطات الصحية تنظم الاستخدام الجيد لهذا العلاج المكلف. تعد الامراض العصبية بما في ذلك العصبية العضلية من اكثر الامراض التي تستفيد من هذا العلاج و من بين هذه الامراض نجد التهاب الاعصاب المزمن الوهن العضلي و متلازمة غيان باري. بعض الأمراض المناعية تتطلب العلاج لمدة طويلة. هذا هو السبب في أنه يتطلب منا عملا في المستقبل لمواصلة تبسيط استخدام الغلوبينات المناعية وإيجاد العلاجات البديلة.

كلمات البحث: العجز المناعي. الغلوبينات المناعية الوريدية. التهاب الاعصاب المزمن. الوهن العضلي. متلازمة غيان باري