



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8366

Recommandations en matière d'indications pour l'administration des immunoglobulines

2 juin 2010

1. INTRODUCTION ET QUESTION

En date du 31 octobre 2007, le CSS a reçu une demande d'avis de l'Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé¹ concernant les indications relatives à l'utilisation des immunoglobulines par rapport aux éventuelles alternatives.

Les immunoglobulines intraveineuses (IVIg²) sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines polyclonales provenant de mises en commun de plasmas humains de donneurs sains. Initialement leur application était limitée au remplacement des immunoglobulines dans les immunodéficiences congénitales et secondaires. Ces traitements sont adoptés pour les immunodéficiences congénitales (prévention et traitement des infections) ainsi que pour le purpura thrombopénique immun (rétablissement suite à une thrombopénie). Ce dernier représente une condition montrant une numération des plaquettes faible liée le plus souvent à des anticorps anti-plaquettaires. Des numérations très faibles peuvent conduire à une susceptibilité anormale au saignement ainsi qu'à des effusions hémorragiques au niveau de la peau.

Depuis, suite à une meilleure connaissance de leur mécanisme d'action, l'usage des IVIG s'est étendu considérablement à d'autres pathologies comme les maladies auto-immunes ou inflammatoires en vue d'obtenir une modulation de l'auto-immunité, de l'allo-réactivité et un renforcement de l'immunité anti-infectieuse dans le traitement curatif des infections (Kazatchkine & Kaveri, 2001). Les effets immunomodulateurs des IVIG seraient liés à la présence d'anticorps naturels interagissant soit avec les idiotypes des auto-anticorps qu'ils neutralisent, soit avec des épitopes microbiens similaires ou identiques aux antigènes du soi. Différents phénomènes interviennent dans le mécanisme d'action des IVIG: la modulation de l'expression et de la fonction des récepteurs Fc à la surface des cellules phagocytaires, l'inhibition de la cytolyse dépendante du complément, la modulation de la production de cytokines et de la prolifération lymphocytaire, la neutralisation des anticorps circulants par interaction avec les régions variables des IVIG, la modulation de la maturation et fonction des cellules dendritiques (Galeotti et al., 2009).

¹ Courrier de Mr. X. De Cuyper, Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (sous réf. XD/TR/WB/07079/12145), du 16/10/07, adressé à M. G. De Backer, Président du CSS.

² Dans le présent avis, on trouve l'abréviation IVIG couramment utilisée. Il est évident que la voie d'administration ne détermine pas l'indication. Pour les immunodéficiences congénitales et secondaires, la voie sous-cutanée est une alternative thérapeutique.

Outre les indications primordiales, les immunoglobulines sont, à l'heure actuelle, également choisies comme traitement d'une pléthore d'autres maladies parmi lesquelles se trouvent de nombreuses conditions pour lesquelles une cause auto-immune ou infectieuse est suspectée, parfois à défaut d'autres explications convaincantes.

A cette demande accrue s'ajoutent les coûts de production élevés et un approvisionnement variable, ce qui se traduit par une disponibilité limitée, voire des pénuries chroniques. Dans les hôpitaux ayant instauré un comité supervisant l'utilisation des IVIG, un petit nombre d'indications (p.ex. les neuropathies chroniques) sont responsables de la consommation annuelle élevée (Darabi et al., 2006). Quand la disponibilité des produits est fortement limitée, la consommation annuelle des IVIG reste stable malgré la diminution du nombre de patients traités (Pendergast et al., 2006). En effet, cette diminution concerne les utilisations exceptionnelles dans des circonstances empiriques. Améliorer les preuves quant à leur utilité clinique pour les affections responsables de la plus grande consommation était dès lors devenu prioritaire pour faire face à une disponibilité limitée. Des recommandations pour une utilisation plus restreinte sont actuellement mises en œuvre dans plusieurs pays (Boulis et al., 2001; AFSSAPS, 2008; EMA, 2008; Provan et al., 2008; AIIEG, 2009; KCE, 2009; ORBCON, 2009). Somme toute, l'utilisation optimale des immunoglobulines reste une étape clé dans la mise à disposition de cette thérapie pour les patients qui en ont besoin. Si des règles strictes d'utilisation sont mises en place, un effort particulier doit continuellement être consenti en ce qui concerne la standardisation et la rationalisation des indications cliniques suivant notamment les progrès accomplis avec des traitements alternatifs (Kumar et al., 2006; Orange et al., 2006; Robinson et al., 2007; Lin et al., 2007; Mouthon & Guilpain, 2007; NBA, 2007; Negi et al., 2007; Provan et al., 2008; Raanani et al., 2008; Enk et al., 2009; Donofrio et al., 2009; Shebata et al., 2010, 2010b). Les affections concernées étant nombreuses et le niveau de preuve demeurant quant à lui insuffisant, il est inévitable de voir apparaître certaines différences dans les indications recommandées.

Afin de répondre à la question, une conférence d'experts a été organisée le 9 mai 2008. Cette conférence a permis de faire le point sur l'état des connaissances en matière d'administration des immunoglobulines par rapport aux thérapies alternatives éventuelles.

L'objectif du présent avis est d'examiner si les indications pour le traitement par immunoglobulines se laissent hiérarchiser de manière rationnelle afin de pouvoir opérer des choix judicieux dans des situations de pénurie chronique.

2. RECOMMANDATIONS

Le CSS estime qu'il est indispensable, à défaut d'un nombre suffisant d'études randomisées contrôlées, de prévoir des occasions permettant de discuter des « indications orphelines » avec des experts cliniques.

Le CSS souligne qu'il faut toujours considérer des alternatives au traitement lors de la prise de décision sur l'emploi des immunoglobulines.

Bien que les immunoglobulines puissent être considérées comme des produits sûrs entraînant un ensemble d'effets secondaires modérés, l'expertise et l'expérience d'un spécialiste sont nécessaires pour garantir un usage optimal et en toute sécurité.

Le CSS est d'avis que, dans les indications sélectionnées, les immunoglobulines sous-cutanées peuvent être une alternative aux immunoglobulines intraveineuses.

Le CSS recommande de revoir les indications pour l'utilisation des immunoglobulines au moins tous les cinq ans. Ceci permettra d'utiliser ces produits au mieux et conformément aux derniers développements de la science et de la médecine clinique.

Le rôle thérapeutique des immunoglobulines est établi dans les déficits immunitaires congénitaux, le purpura post-transfusionnel et la maladie de Kawasaki.

Le traitement par immunoglobulines polyvalentes est également recommandé dans certaines présentations des affections ci-dessous:

Déficit immunitaire secondaire à une hémopathie maligne, une leucémie lymphoïde chronique ou un myélome multiple;

Taux bas d'IgG sériques secondaires à une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques;

Thrombopénie immune – adulte et enfant;

Thrombopénie allo-immune fœtale et néonatale;

Thrombopénie allo-immune – thérapie du nouveau-né;

Maladie de von Willebrand acquise;

Erythroblastopénie secondaire à une infection par le parvovirus B19;

Dermatomyosite corticorésistante;

Dermatomyosite juvénile réfractaire aux corticostéroïdes;

Neuropathie motrice multifocale;

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique;

Syndrome de Guillain-Barré;

Myasthénie grave;

Maladie hémolytique du nouveau-né (ictère hémolytique allo-immun);

Sclérose en plaques.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées:

CMV = cytomégalovirus; DICV = déficit immunitaire commun variable; DM = dermatomyosite; Fc = fragment cristallisable d'une molécule d'immunoglobuline; GvHD = maladie du greffon contre l'hôte; Ig = immunoglobuline; IGSC = immunoglobulines sous-cutanées; IVIG = immunoglobulines intraveineuses; LLC = leucémie lymphoïde chronique; MG = myasthénie grave; MHNN = maladie hémolytique du nouveau-né; MM = myélome multiple; MvWa = maladie de von Willebrand acquise; NMM = neuropathie motrice multifocale; PCR = *polymerase chain reaction*; PIDC = polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique; PPT = Purpura post-transfusionnel; PTI = thrombopénie immune; SEP = sclérose en plaques; SGB = syndrome de Guillain-Barré; TAHA = traitement antirétroviral hautement actif; TAIF = thrombopénie allo-immune fœtale et néonatale; VIH = virus de l'immunodéficience humaine; XLA = agammaglobulinémie liée au chromosome X.

3.1 Méthodologie

Pour atteindre l'objectif, le CSS a organisé une conférence d'experts intitulée « *Guidelines for the use of immunoglobulins* » qui a eu lieu le 9 mai 2008 à Bruxelles. A cette fin, le comité d'organisation a recherché les contributions les plus significatives dans la littérature et invité quatre orateurs à préparer leur exposé en prêtant une attention particulière aux méta-analyses disponibles et aux résultats obtenus grâce à l'approche *evidence based medicine*. En outre, il avait été demandé aux orateurs de clairement identifier toute opinion personnelle. Un document imprimé de l'exposé fut transmis aux modérateurs (C.-M. Farber, Bruxelles, et F. Haerynck, Gand) et aux rapporteurs (C.-M. Farber, Bruxelles, et M. Delforge, Louvain) pour leur permettre de préparer les débats auxquels de larges plages de temps étaient réservées.

Quatre exposés sur des thèmes hautement spécialisés ont été présentés:

1. « *Preparation & Mechanism of action of immunoglobulins* » (P. Späth, Bern);
2. « *Rationale for using immunoglobulins* » (S. Kaveri, Paris);
3. « *Clinical indications for the use of immunoglobulins* » (T. Witte, Hannover);
4. « *Side effects of immunoglobulins* » (S. Misbah, Oxford).

L'évaluation des connaissances les plus récentes en matière d'utilisation des immunoglobulines s'est faite en plusieurs étapes : d'une part au niveau des exposés, durant les discussions après chaque présentation et pendant le débat de clôture de la conférence; d'autre part, lors de la préparation du guide d'indications par les rapporteurs et la validation des recommandations proposées par les membres du groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » du CSS.

Les recommandations élaborées par tous ces experts ont été validées par le groupe de travail dans le but d'harmoniser les pratiques en matière d'utilisation des immunoglobulines dans les hôpitaux belges.

Elles sont dès lors basées sur une révision systématique des directives, qui se fondent à leur tour sur les meilleures preuves existantes (*evidence-based guidelines*), pour être ensuite enrichies de l'opinion des experts.

3.2 Elaboration

3.2.1. LA DESCRIPTION DU PRODUIT

Le fractionnement, à grande échelle, des protéines plasmatiques commença en 1943, lorsque le besoin en albumine s'accrut pendant la Seconde Guerre mondiale. La méthode Cohn-Oncley de fractionnement des protéines plasmatiques à l'éthanol froid fut conçue en 1946 (Cohn et al., 1946). En 1952, après la guerre, le produit de fractionnement de protéines fut utilisé pour la première fois dans le traitement des immunodéficiences (Bruton, 1952). La rentabilité de sa technique s'avéra toutefois limitée, et plusieurs variantes furent mises au point. Parmi celles-ci figure la technique de Kistler et Nitschmann (1962), qui est largement appliquée. Elle vise à augmenter la production d'albumine et d'immunoglobulines tout en réduisant les coûts. La plupart des processus de production d'immunoglobulines actuels débutent par une phase de cryoprécipitation (décongélation contrôlée à 2 – 3 °C). Le cryosurnageant restant est ensuite soumis à un fractionnement à l'éthanol froid. Ces derniers temps, le nombre de phases de précipitations éthanoliques à froid est réduit en faveur de la chromatographie d'échange d'ions, entraînant, ainsi, une augmentation de la pureté et une meilleure récupération des fractions plasmatiques. Toutefois, le rendement en immunoglobulines issues de ce précieux plasma ne dépasse pas les 50 % (Waller, 2006; Radosevich & Burnouf, 2010). Les différences entre le plasma de sang total et le plasma source sont examinées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques du plasma de sang total et du plasma source.

	Plasma de sang total	Plasma source
Méthode de collecte	Dons de sang total; rien n'est réinjecté au donneur	Plasmaphérèse; grâce à une séparation mécanique continue du sang, les composants cellulaires sont réinjectés au donneur
Rémunération	Aucune en général (surtout Union européenne)	En général (surtout Etats-Unis)
Couverture des besoins mondiaux en plasma	25 – 30 %	70 – 75 %

Risque de contamination par des pathogènes

L'utilisation de produits plasmatiques comporte le risque inévitable de contamination par des agents pathogènes (voir Tableau 2).

Tableau 2. Pathogènes humains présentant un risque théorique ou confirmé de transmission par composants sanguins ou dérivés plasmatiques (GAO, 1998; Müller-Breitkreutz, 2000).

Voie de transmission confirmée entraînant des séquelles	Voie de transmission confirmée sans séquelles cliniques	Aucun cas confirmé de transmission par transfusion	Cas de transmission par transfusion rapportés ^{h)}
La transfusion ^{a)} est une voie de transmission établie pouvant avoir des conséquences cliniques	La transfusion ^{a)} est une voie de transmission établie n'entraînant aucune conséquence clinique connue		
Virus hépatite B	Virus hépatite D	Agent EST de la MCJ ^{f)} classique/sporadique (MCJs)	Agent EST de la variante de la MCJ (vMCJ)
Virus hépatite C	Virus hépatite F	Virus SRAS ^{g)} (coronavirus)	
VIH 1/2 ^{b)}	Virus hépatite G (GBV-C)		
HTLV I/II ^{c)}	Virus SEN ^{d)}		
Virus du Nil occidental	Virus TT ^{e)}		
Virus hépatite A			
Parvovirus B19			
Virus hépatite E			

- a) Le terme « transfusion » désigne l'usage médical tant de produits sanguins labiles que stables
- b) VIH = virus de l'immunodéficience humaine
- c) HTLV = virus T-lymphotropique humain
- d) SEN = Anellovirus associé aux transfusions et à des hépatites
- e) TT = virus transmissible par transfusion
- f) MCJ = maladie de Creutzfeldt-Jakob. Des protéines prions mal repliées sont considérées comme l'agent infectieux des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) (Llewelyn et al., 2004; Peden et al., 2004; Wroe et al., 2006)
- g) SRAS = syndrome respiratoire aigu sévère
- h) En avril 2007, quatre cas de transmission possible par des concentrés érythrocytaires non déleucocytés ont été rapportés (Zou et al., 2008) et en 2010 un cas suspect de transmission par un dérivé plasmatique (Peden et al., 2010)

Bien que plusieurs virus comme le VIH, le virus de l'hépatite B et celui de l'hépatite C soient potentiellement transmissibles par les immunoglobulines intraveineuses, le virus de l'hépatite C est le seul à avoir été responsable d'épidémies. La transmission de l'hépatite C s'est produite dans les années 70 à partir de lots particuliers d'immunoglobulines anti-D avant que le virus ne soit identifié (Lawlor et al., 1999). Après l'identification du virus à la fin des années 80, de nouvelles épidémies se sont déclarées. En 1993-1994, des épidémies à HCV due à l'administration intraveineuse d'immunoglobulines ont été observées dans différents pays, parmi lesquels les Etats-Unis, la France et l'Irlande. Ces cas sont apparus après l'introduction des tests

anti-HCV de 2^e génération et sont vraisemblablement dus à l'élimination des anticorps neutralisants anti-HCV dans le plasma utilisé pour préparer les immunoglobulines (Yap, 1996). Après ces épisodes, en 1993, des étapes supplémentaires d'inactivation virales ont été introduites dans le processus de fabrication des immunoglobulines intraveineuses. De plus, depuis juillet 1999, des tests d'amplification des acides nucléiques (*nucleic acid testing*, NAT) pour la détection du virus de l'hépatite C sont obligatoires sur les pools de plasma destinés à la préparation des produits sanguins (Lever et al., 1984; Bresee et al., 1996; Healey et al., 1996; Ravzi et al., 2001). Depuis lors, aucune transmission n'a été plus rapportée.

Le parvovirus B19, un virus non enveloppé, est extrêmement résistant à la plupart des procédés d'inactivation/élimination virale utilisés durant la fabrication des produits sanguins; la nanofiltration serait efficace pour l'élimination de ce virus. Comme la prévalence de ce virus est élevée dans la population générale, la plupart des pools de fractionnement ainsi que les produits finis sont contaminés, souvent avec des charges virales élevées (jusqu'à 10^{13} geq/mL dans les pools de plasma). Malgré cette prévalence élevée du virus dans le sang et les produits sanguins, les cas cliniques ne sont pas fréquemment observés. Deux cas possible de transmission du parvovirus B19 dus à l'administration d'IVIG ont cependant été rapportés (Erdman et al., 1998; Hayakawa et al., 2002). Par mesure de précaution, depuis janvier 2004, les pools de plasma destinés à la fabrication des immunoglobulines anti-D doivent être testés en PCR de manière à ce que les taux d'ADN du parvovirus B19 n'excèdent pas 10.000 IU/mL (EDQM, 2008).

Enfin, les tests sérologiques des receveurs d'IVIG peuvent donner des faux positifs et fournir de fausses preuves de séroconversion, par exemple à l'hépatite A, au CMV et à l'hépatite B (Strobel & Schöniger, 2006). Ceci est lié au transfert passif d'immunoglobulines.

Depuis qu'il a été démontré que l'agent de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) peut être transmis par le sang (Zou et al., 2008), il existe une préoccupation théorique concernant la transmission éventuelle de ces prions par les IVIG. Toute une série de mesures de précautions sont prises pour minimiser ces risques (CSS, 2005). Le Service de transfusion sanguine du Royaume-Uni (*UK Blood transfusion Service*) a notamment interdit l'utilisation de plasma britannique pour la fabrication de produits sanguins, introduit la déleucocytation des globules rouges et institué un suivi de tous les receveurs de produits sanguins, y compris les IVIG préparées à partir du plasma de donneurs ayant développé, ultérieurement, le vCJD (Zou et al., 2008).

Assurer une sécurité du plus haut niveau contre les agents pathogènes commence par la collecte de plasma et la sélection des donneurs. D'autres mesures de sécurité comprennent les tests répétés pour différents pathogènes par le biais de techniques sensibles telles que les méthodes sérologiques et les tests d'amplification du génome (NAT). A cela s'ajoute le fait qu'il convient d'optimiser au maximum la capacité à éliminer les agents pathogènes et/ou les inactiver lors du processus de production. Afin de réduire au maximum le risque de transmission d'agents pathogènes, il y a lieu d'y incorporer au minimum une, de préférence deux mesures efficaces de réduction des virus. Ces dernières peuvent être subdivisées en deux catégories en fonction de leur mécanisme d'action. Les étapes d'inactivation engendrent la destruction des particules virales et comprennent d'une part des méthodes thermiques telles que le réchauffement de solutions aqueuses (pasteurisation) et de produits lyophilisés et, d'autre part, des méthodes chimiques telles que le traitement par solvant/détergent, à l'acide octanoïque et l'incubation à faible pH (environ pH 4). Les étapes d'élimination des virus ont pour conséquence que les agents pathogènes et les protéines souhaitées se retrouvent dans des fractions différentes. La méthode d'élimination virale la plus importante est la filtration (nanofiltration). Les processus de fractionnement tels que la cryoprécipitation, le fractionnement à l'éthanol froid, la filtration en profondeur, la précipitation par l'acide octanoïque et la chromatographie peuvent également contribuer à l'élimination des agents pathogènes, mais ne sont généralement pas considérés comme efficaces. La plupart des mesures de réduction des agents pathogènes résident dans le processus de fractionnement des protéines, bien que certaines basées sur l'inactivation

thermique soient appliquées aux produits dans leur conditionnement primaire final. Les mesures de réduction des agents pathogènes appliquées au cours du processus de production doivent être validées en vertu de la stricte application des Bonnes Pratiques de Fabrication (Burnouf 2007).

Idéalement, le « processus complet » aboutissant à une préparation d'immunoglobulines de qualité supérieure devrait contenir les éléments suivants:

1. Collecte et contrôle de plasma;
2. Regroupement dans un pool plasmatique et contrôle du pool utilisé pour leur production;
3. Fractionnement;
4. Sécurité et efficacité clinique;
5. Sécurité vis-à-vis des agents pathogènes (méthodes validées);
6. Examen des lots et mise à disposition;
7. Nettoyage et traçabilité (rétrospectif);
8. Pharmacovigilance, études post-commercialisation et programmes de surveillance;
9. Les activités mentionnées ci-dessus doivent être effectuées dans le strict respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire et des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Toutefois, il est possible d'affirmer, aujourd'hui, que les immunoglobulines sont plus sûres que jamais.

Immunoglobulines sous-cutanées (IGSC)

Le premier traitement par immunoglobulines a été effectivement administré par voie sous-cutanée (Bruton, 1952). Mais, en Europe, cette pratique a été abandonnée en raison de la longueur du traitement ainsi que l'apparition d'abcès stériles au niveau du site d'injection (Berger et al., 1980; Stiehm et al., 1998). Cette méthode a été rapidement réintroduite en Suède au Royaume-Uni, où une étude multicentrique (Chapel et al., 2000) a comparé des traitements par immunoglobulines sous-cutanées et intraveineuses dans les immunodéficiences congénitales. Il s'agissait d'une étude croisée multicentrique (3 centres), étendue sur 2 ans et menée en Suède et au Royaume-Uni. Les modalités de traitement différaient légèrement dans les deux pays. En effet, des doses plus élevées étaient appliquées en Suède. Trente-deux patients ont été admis, la majorité était atteinte de déficit immunitaire commun variable (DICV). Aucune différence significative n'a été enregistrée dans le nombre d'infections entre les deux groupes. Le taux d'effets indésirables systémiques était comparable: 5 % pour les IGIV par rapport à 3 % pour les IGSC. Seize patients ont choisi les IVIG, et dix, les IGSC. Quatre patients n'avaient pas de préférence, et deux d'entre eux n'ont pas reçu d'IVIG (indisponibilité de la préparation au Royaume-Uni; choix en Suède).

Une autre étude a été réalisée aux Etats-Unis (Ochs et al., 2006). Elle portait sur soixante-cinq patients qui, à l'origine, recevaient des IVIG, avec une phase de trois mois pour ramener leur niveau d'IgG à un état stable à l'aide d'IGSC. Dans 91 % des cas, de légères réactions locales sont apparues au niveau du point d'injection.

Une autre étude américaine (Nicolay et al., 2006) a comparé la qualité de vie des patients atteints d'immunodéficiences congénitales. Les deux groupes étaient composés d'une part, de 28 patients sous IVIG à l'hôpital / au cabinet du médecin, et, d'autre part, de 16 patients sous IVIG à la maison. Cela montre la préférence des personnes pour le traitement à domicile. Ensuite, le traitement par voie sous-cutanée a été introduit. Celui-ci était préféré au traitement sous intraveineux parce qu'il présentait moins d'impact sur la vie quotidienne. Les patients recevant les IVIG à domicile n'ont pas perçu les IGSC comme une amélioration supplémentaire. Il est intéressant de constater qu'aux Etats-Unis, les IGSC n'ont été introduites que récemment et que, même dans ce cas, la plupart des IGSC sont administrées par le personnel infirmier, et non par le

patient lui-même ou un membre de la famille. Cette information est précieuse pour nous, en Belgique, où les IGSC sont disponibles depuis 2005.

Des observations non publiées du Dr Helen Chapel (Clinical Immunology, John Radcliffe Hospital, Oxford School of Medicine, Oxford, Royaume-Uni) nous apprennent que:

- les niveaux d'IgG circulantes sont plus stables pour les personnes suivant une thérapie de substitution d'IGSC;
- le niveau d'IgG obtenu est identique pour les deux modalités de traitement;
- la réduction d'infections pulmonaires graves est la même pour les IGSC que pour les immunoglobulines IV.

En outre, de légères réactions locales vont de pair avec les IGSC, mais les réactions généralisées sont extrêmement rares. La préparation est difficile à prescrire: 1,6 g par ordonnance (un patient pesant 70 kg aura besoin d'au moins 30 g par mois / 7,5 g par semaine, en utilisant deux pompes !).

Il est important, qu'à différents moments de leur vie, les patients aient le choix entre les préparations par voie intraveineuse et sous-cutanée (p.ex., les IGSC pourraient être la meilleure solution jusqu'à l'âge de 3 ou 4 ans, les IVIG seraient, ensuite, plus appropriées; les individus plus âgés pourraient opter pour les IVIG car leur peau peut être trop fragile pour supporter les traitements par IGSC). Certaines personnes ne disposent pas de l'aide d'un partenaire pour les aider en cas de besoin - une formation doit être dispensée au patient et à son / sa partenaire, de sorte qu'il / elle puisse l'aider si nécessaire (Gardulf et al., 1993).

En Belgique, le recours aux IVIG à domicile il sera sans doute possible dans le futur. Accroître l'autonomie des gens dans la mesure du possible augmente considérablement leur qualité de vie, et souvent, leur compliance à un traitement qui, dans de nombreux cas, durera toute leur vie.

Cependant, les candidats pour le traitement à domicile devraient être choisis avec soin, ils ne doivent pas être contraints d'opter pour une solution qui ne leur convient pas.

3.2.2. LES EVENTUELS EFFETS SECONDAIRES LIES A L'UTILISATION DES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

Les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) fabriquées actuellement sont des produits sûrs et il est très rare de voir apparaître des effets secondaires graves.

Ceux-ci peuvent être classés en 3 catégories:

- effets indésirables immédiats pendant ou suivant la perfusion (survenant à faible ou à forte dose d'IVIG);
- complications liées à la perfusion de doses importantes d'IVIG;
- transmission d'agents infectieux (voir 3.2.1., Tableau 2).

Les effets secondaires associés à la perfusion

Par le passé les préparations entraînaient des réactions légères à modérées dans 10 – 15 % des perfusions alors que, grâce aux produits actuels, ce pourcentage est descendu à environ 1 %. Dans un large audit prospectif relatif aux effets indésirables portant sur 13.508 perfusions chez 459 patients présentant un déficit congénital d'anticorps, Brennan et al. (2003) ont constaté que la fréquence de ces effets était de 0,8 %. Les praticiens pensaient que la majorité des réactions étaient liées à la vitesse des perfusions et qu'elles diminuaient rapidement en fonction de la réduction de celui-ci. L'incidence des effets secondaires était plus importante si les perfusions

étaient effectuées en cas d'infection, ce qui laisse supposer que la formation de complexes immuns, composés d'IVIG exogènes et d'antigènes bactériens, pourrait être responsable de certaines réactions associées à la perfusion.

Néanmoins, des frissons, des maux de tête, une légère fièvre, des nausées, des vomissements, une arthralgie, une lombalgie modérée, et une diminution de la tension artérielle figurent parmi les éventuels effets secondaires cliniques d'une perfusion d'IVIG. Ces réactions sont souvent liées à la vitesse de perfusion et peuvent être contrôlées facilement en diminuant celui-ci ou en interrompant temporairement la perfusion. Enfin, cette mesure sera accompagnée d'un traitement médical symptomatique.

L'importance d'une vitesse de transfusion rapide, menant à des réactions indésirables instantanées, a été démontrée par une corrélation directe entre un haut débit de perfusion et la libération d'agents vasoactifs et de cytokines, comme le thromboxane B2 et l'interleukine-6, lors d'une étude composée de volontaires en bonne santé (Bagdasarian et al., 1998). Il est rassurant de noter l'absence de réactions graves aux IVIG dans ces cohortes, ce qui est conforme à la rareté de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes liées aux produits d'IVIG actuels. Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en injectant le produit lentement dans un premier temps et en surveillant attentivement l'apparition de symptômes chez les patients pendant la durée de perfusion et les 30 min qui suivent. En outre, il convient d'hydrater soigneusement les patients, et ce, avant le début de la transfusion des IVIG. L'utilisation concomitante de diurétiques devrait être évitée (Brannagan et al., 1996). Ces complications sont moins souvent observées en cas d'administration sous-cutanée.

Les rares effets indésirables possibles, mais plus sévères, incluent:

- *la réaction allergique due à un déficit en IgA avec des anticorps anti-IgA*

La présence d'anticorps anti-IgA (1:1.000) peut être associée à des réactions allergiques, bien que l'anaphylaxie soit très rare. Chez les patients présentant un déficit en IgA sériques (< 0,05 g/L), il est donc recommandé de vérifier l'existence d'anticorps anti-IgA, et d'utiliser des préparations d'IVIG dont on a soustrait les IgA pour les patients ayant un nombre élevé d'anticorps anti-IgA. On a rapporté que ces patients tolèrent la prise d'Ig contenant des IgA administrées par voie SC, et peuvent même perdre leurs anticorps anti-IgA (Munks et al., 1998; Sundin et al., 1998; Eijkhout et al., 2003).

- *l'insuffisance rénale*

Entre 1981 et 1998, la FDA a reçu plus de 120 rapports d'insuffisance rénale aiguë induite par les IVIG. La majorité des cas étaient liés à du saccharose contenu dans certaines préparations d'IVIG. Les patients atteints d'insuffisance rénale préexistante et/ou de diabète ont davantage de risque de développer cette complication. La reconnaissance du saccharose comme déclencheur a incité les fabricants à utiliser, comme alternative, un stabilisateur à base de glucides sans saccharose (Levy & Pusey, 2000).

Pour les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une diminution préalable de la fonction rénale, un diabète sucré, une hypovolémie, un usage simultané de substances néphrotoxiques potentielles et un âge avancé, le recours aux produits contenant des IVIG sans saccharose peut être envisagé. Il convient alors de prévoir également une hydratation adéquate.

Complications liées au dosage

- *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'IVIG chez les patients présentant des facteurs de risque pré-existants pour des accidents thrombo-emboliques ou une hyperviscosité préexistante (p.ex., une paraprotéinémie ou une hypergammaglobulinémie polyclonale) (Paran et al., 2005).

- *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 (Thomas et al., 1993; Daw et al., 2008). Bien que les directives de la Pharmacopée européenne (EDQM, 2008b) précisent que les titres d'anticorps anti-groupe sanguin ne dépassent pas 1/64 dans les IVIG, la plupart des fabricants veillent à assurer que ces titres n'excèdent pas 1/8.

- *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 (Sekul et al., 1994).

- *Les IVIG pour les patients atteints de cryoglobulinémie mixte*

Les perfusions d'IVIG chez les patients présentant une cryoglobulinémie mixte ou un lymphome à cellules B associé à des paraprotéines IgM, montrant une activité de type facteur rhumatoïde, comportent un risque élevé de voir le composant IgM former des complexes immuns avec les IgG perfusées, causant ainsi une insuffisance rénale et une vasculite cutanée (Odum et al., 2001). Pour cette raison, il est préférable d'éviter l'emploi des IVIG chez ces patients.

Divers

Pendant une période de 6 à 12 semaines après le traitement, les immunoglobulines peuvent compromettre l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués, comme la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. En outre, la hausse transitoire d'anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut entraîner des résultats positifs trompeurs lors des tests sérologiques. L'expérience clinique sur les IVIG suggère qu'aucun effet nocif n'est à prévoir sur le déroulement d'une grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né.

3.2.3. LES MECANISMES D'ACTION DES IMMUNOGLOBULINES

L'étude des auto-anticorps naturels (par opposition aux auto-anticorps acquis) a mené les Drs Kazatchkine et Kaveri à recommander l'utilisation des IVIG pour de nouvelles indications. Ils ont étudié les effets bénéfiques des IVIG chez des patients présentant des auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII de la coagulation (Bayry et al., 2005).

Le laboratoire du Dr Kaveri est particulièrement actif dans l'étude des interactions entre les cellules dendritiques, les cellules T et les cellules B. Les cellules dendritiques envoient des signaux aux cellules T et aux cellules B. Les cellules T sont indispensables pour le fonctionnement correct des cellules B. Suite à une étude détaillée sur les signaux échangés par les cellules impliquées dans la réponse immunitaire, l'utilisation des IVIG est recommandée pour

les troubles auto-immuns et inflammatoires systémiques (Bayry et al., 2005). Ils ont étudié les contrôles régulateurs de la production d'auto-anticorps naturels. Les sujets normaux peuvent présenter des auto-anticorps dirigés contre la thyroglobuline et l'ADN par exemple, mais les niveaux de ces auto-anticorps varient de manière cyclique, ce qui n'est guère le cas pour les « patients auto-immuns », par exemple ceux atteints de la maladie de Hashimoto (Kazatchkine & Kaveri, 2001). Une étude des répertoires d'anticorps peut être effectuée à l'aide de microarrays (Negi et al., 2007).

Un *pool* d'IVIG reflète un ensemble de répertoires d'anticorps d'une population générale et contient:

- des allo-anticorps;
- des auto-anticorps;
- des anticorps dirigés contre des anticorps (anti-idiotypes).

Cette polyclonalité rend les IVIG efficaces dans le traitement de certaines maladies auto-immunes médiées par des auto-anticorps ou des cellules T ainsi que contre certaines affections inflammatoires systémiques.

Modulation de la production de cytokines

La modulation de la production des cytokines et d'antagonistes de cytokines par les IVIG est un des mécanismes majeurs par lequel les immunoglobulines exercent les effets anti-inflammatoires *in vivo* dans différents troubles neuromusculaires, tels que les myopathies inflammatoires, les neuropathies démyélinisantes, la myasthénie grave (Ehrlich et al., 2008). On a démontré que les IVIG induisent sélectivement la production de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 (IL-1ra), l'antagoniste naturel de l'IL-1, dans des cultures de monocytes purifiés, sans affecter la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1 α , IL-1 β , IL-6 et TNF- α . Bien qu'on n'ait pas tout à fait identifié les mécanismes à l'origine de l'effet sélectif des IVIG, il ne fait aucun doute que tant les fragments F(ab')₂ que Fc des IgG sont à l'origine de l'effet observé et que la production de IL-1ra et de IL-8 augmentait significativement lorsque les monocytes étaient cultivés en présence de lymphocytes autologues. Les niveaux d'interleukine 1 β dans la circulation diminuent après le traitement par IVIG chez les patients atteints du syndrome de Guillain-Barré (Andersson et al., 1994). Les effets anti-inflammatoires des IVIG liés à la modulation de la production de cytokines ne se limitent pas aux cytokines monocytiques. Ils dépendent également fortement de la capacité des IVIG à moduler la production de cytokines Th1 et Th2.

Atténuation des dommages médiés par le complément

L'interaction des IVIG avec le complément prévient la génération du complexe d'attaque membranaire C5b-9 et les lésions tissulaires médiées par le complément qui en résultent en neutralisant les composants actifs du complément et en déviant l'attaque du complément des cibles cellulaires. Les IVIG se lient aux composants activés C3b et C4b de façon dépendante et indépendante du C1q. Elles empêchent ainsi que ces fragments ne se déposent sur les surfaces cibles de l'activation du complément (Sharief et al., 1999). Le mode d'action des IVIG est pertinent pour le traitement de patients atteints d'une dermatomyosite sévère, du syndrome de Guillain-Barré et d'une myasthénie grave. Ainsi, l'effet des IVIG sur les dermatomyosites est associé à une diminution du taux plasmatique de C5b-9 et à une diminution significative du nombre d'antigènes C3b et C5b-9 déposés sur les capillaires endomysiaux (Basta et al., 1991).

Blocage des récepteurs Fc médié par les fragments Fc

Les IVIG peuvent transitoirement bloquer le fonctionnement des récepteurs Fc γ sur les phagocytes en saturant, modifiant ou régulant négativement l'affinité des récepteurs Fc. Il s'agit d'un processus à l'issue duquel les cellules phagocytaires sensibilisées sont incapables d'exercer la fonction de phagocytose (Basta & Dalakas, 1994). A cela s'ajoute le fait que des études ont indiqué que les IVIG pourraient également être efficaces dans le PTI en régulant positivement l'expression de Fc γ RIIB (Debre et al., 1993; Bussel, 2000). Ainsi, l'utilisation d'un modèle murin transgénique de PTI a permis de montrer que les IVIG transmettent leur effet protecteur grâce à

leur faculté d'induire l'expression du Fc γ RIIB inhibiteur sur des cellules effectrices qui, dans le cas contraire, déclenchent l'élimination des plaquettes opsonisées.

En se fondant sur des modèles expérimentaux, l'équipe de Ravetch a démontré que l'effet bénéfique des IVIG est principalement médié par une fraction d'anticorps ayant de l'acide sialique terminal au glycane de la région Fc lié à l'Asn297. Ainsi, une fraction d'IVIG enrichies d'anticorps contenant de l'acide sialique s'est avérée posséder des propriétés anti-inflammatoires liées au Fc γ RIIB alors que l'élimination enzymatique des résidus d'acide sialique supprimait l'effet protecteur des IVIG. De plus, l'équipe de Ravetch a reproduit les activités anti-inflammatoires des fragments Fc sialysés des IVIG en utilisant une protéine homogène du fragment Fc de l'IgG1 humaine entièrement recombinée et sialysée en 2,6 (Samuelsson et al., 2001; Anthony et al., 2008; Nimmerjahn & Ravetch, 2008).

Interaction des IVIG avec les molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigènes

Les IVIG se lient aux idiotypes d'immunoglobulines, mais elles réagissent également avec un certain nombre de molécules membranaires de cellules T et B et de monocytes qui sont pertinentes pour contrôler l'auto-réactivité et induire l'auto-tolérance. C'est ainsi qu'on a démontré que les IVIG contiennent des anticorps dirigés contre des régions variables et constantes du récepteur $\alpha\beta$ humain de la cellule T (Marchalonis et al., 1992), contre les cytokines et les récepteurs des cytokines (Svenson et al., 1998), CD5 (Vassilev et al., 1993), CD4 (Hurez et al., 1994), les molécules HLA de classe I (Kaveri et al., 1996), le motif d'adhésion RGD (Vassilev et al., 1999), contre le récepteur de chimiokines CCR5 (Bouhjalal et al., 2001), CD40 et Fas (Prasad et al., 1998).

Les IVIG entravent la différenciation et la maturation des cellules dendritiques *in vitro* et suppriment la capacité des cellules dendritiques matures à sécréter de l'IL-12 lors de leur activation, alors qu'elles augmentent la production d'IL-10 (Bayry et al., 2003). Les IVIG induisent la régulation négative de molécules co-stimulantes associée à la modulation de la sécrétion de cytokines menant à l'inhibition de l'activation et de la prolifération de cellules T auto- et allo-réactives. On a en outre constaté que les IVIG agissent sur la différenciation des cellules dendritiques chez les patients atteints du lupus érythémateux systémique, ce qui a été lié à une inhibition de l'expression des molécules HLA et CD80/CD86 sur les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques immatures traitées par IVIG se sont également avérées posséder une capacité réduite à ingérer des nucléosomes (Bayry et al., 2003b).

Des résultats récents soulignent le fait que lorsqu'elles sont administrées à faibles doses, similaires à celles utilisées lors du traitement de substitution dans les immunodéficiences, les IVIG ont un effet agoniste sur la différenciation de cellules dendritiques défectueuses, alors qu'en revanche, les fortes doses utilisées pour les maladies auto-immunes et inflammatoires leur confèrent un effet inhibiteur sur les cellules dendritiques (Bayry et al., 2004).

Perspectives

Des progrès considérables ont été enregistrés dans l'élucidation des mécanismes à la base des fonctions immunomodulatrices des IVIG dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Le mode d'action des IVIG est complexe et implique la modulation de l'expression et du fonctionnement des récepteurs Fc, une interférence avec l'activation du complément et le réseau des cytokines, la production d'anticorps anti-idiotypiques, la régulation de la croissance cellulaire et des effets sur l'activation, la différenciation et les fonctions effectrices des cellules T et B.

Nos connaissances sont toujours insuffisantes quant à la façon dont il faudrait administrer les IVIG pour une immunomodulation optimale: faut-il maintenir les niveaux plasmatiques des immunoglobulines élevés pendant des périodes prolongées ou faut-il stimuler le système immunitaire par intermittence en administrant des doses élevées d'immunoglobulines ?

Etant donné que les IVIG sont fréquemment utilisées pour soigner des maladies auto-immunes ou inflammatoires alors qu'on ne dispose pas de suffisamment de preuves pour étayer leur efficacité, il est tout à fait indispensable de mener des essais contrôlés, surtout en ce qui concerne les maladies pour lesquelles les IVIG constituent un traitement prometteur mais non prouvé.

Néanmoins, il convient de rappeler que certaines de ces situations sont tellement peu fréquentes qu'il peut s'avérer impossible de mener de telles études. Il est dès lors indiqué de s'accorder sur des niveaux de preuves moins élevés afin de permettre l'utilisation des IVIG dans le traitement de certains troubles rares (Provan et al., 2007).

3.2.4. LES INDICATIONS POUR L'UTILISATION DES IMMUNOGLOBULINES POLYCLONALES

L'objectif était de passer en revue les données disponibles concernant l'utilisation des IVIG et de formuler des recommandations sur leur utilisation clinique.

Par souci de clarification, les éléments suivants doivent être pris en compte:

- Outre leurs indications autorisées (v. Tableau 3), les IVIG sont également de plus en plus utilisées dans certaines situations hors autorisation de mise sur le marché, souvent pour des troubles rares ou orphelins. Le niveau de preuve en faveur du recours aux IVIG dans ce contexte est souvent limité à des études non comparatives ou des opinions d'experts. Même si la demande croissante en IVIG, les stocks limités et leur coût élevé limitent leur emploi, ces quelques rares indications ne devraient pas être ignorées;
- Une application optimale des immunoglobulines nécessite des connaissances et des conseils de la part d'experts. La décision d'initier un traitement par Ig devrait être prise par un spécialiste qui possède une expertise et expérience adéquates dans le domaine.

3.2.4.1. Les immunodéficiences (congénitales, secondaires, transplantations de cellules souches)

Immunodéficiences congénitales

Les immunodéficiences congénitales sont courantes, mais pour de nombreuses personnes, des baisses légères ou modérées d'Ig n'aboutiront pas à un risque accru d'infections et ne nécessiteront donc pas de traitement (Bonilla & Geha, 2003). Les patients atteints d'hypogammaglobulinémie grave, quant à eux, présentent des infections bactériennes répétitives touchant, en particulier, l'appareil respiratoire, le tractus gastro-intestinal et la peau. Les syndromes d'immunodéficiences congénitales sont le plus souvent causés par des troubles de cellules B, mais peuvent aussi provenir d'un défaut d'une cellule T ou d'une combinaison de défaillances de cellules T et B. Les immunodéficiences congénitales les plus fréquentes comprennent: le déficit immunitaire commun variable (DICV), la déficience en sous-classe IgG, l'agammaglobulinémie liée au chromosome X (XLA), l'immunodéficience sévère combinée (Pirofsky & Kinzey, 1992). Les définitions de cas pour ces affections ainsi que les statistiques européennes peuvent être consultées sur le site Internet de la *European Society for Immunodeficiencies* (www.ESID.org).

La définition d'un niveau d'IgG sous lequel les immunoglobulines devraient être administrées (IV ou SC) n'est pas le critère principal du traitement. La limite inférieure de la « norme » varie d'un laboratoire à l'autre; une valeur normale moyenne ne peut être donnée. La mention « 2 écarts types sous la valeur moyenne de laboratoire » est dépassée. En général, les adultes ayant des niveaux d'IgG < 3,5 g/L souffrent d'infections récurrentes. Il s'agit d'une valeur indicative. Il convient de suivre les critères cliniques tels que définis dans les 10 signaux d'alerte du groupe

belge sur les immunodéficiences congénitales (Farber et al., 2001). Il est recommandé d'avoir l'avis d'un immunologiste clinique.

De légères carences sont fréquentes, mais pour de nombreuses personnes, des réductions légères ou modérées des niveaux d'Ig ne se traduiront pas par une augmentation du risque d'infections et elles n'auront donc pas besoin d'immunoglobulines, mais de vaccins conjugués polysaccharides, d'une utilisation optimale d'antibiotiques, parfois de prophylaxie par antibiotiques alternés, de chirurgie anatomique réparatrice, de mesures anti-allergiques, et d'une modification des activités (activité physique accrue, parfois de la physiothérapie) (Stiehm, 1999).

En 1952, Bruton fut le premier à prouver l'efficacité des injections mensuelles d'Ig dans la réduction des complications infectieuses chez un patient atteint de XLA (Bruton, 1952). Depuis, de nombreuses preuves ont été apportées sur le fait que la substitution par des immunoglobulines polyvalentes peut sauver la vie. En outre, de précieuses informations sur la dose optimale et l'intervalle d'administration ont été apportées. La plupart des infections peuvent être contrôlées par l'administration d'IgG permettant d'atteindre des taux sériques de 5,5 à 6,5 g/L. Les doses d'IVIg varient entre 300 – 800 mg/kg et les intervalles thérapeutiques ne dépasseront généralement pas les 3 à 5 semaines (Darabi et al., 2006).

Immunodéficiences secondaires/acquises

Les patients atteints de cancer, et en particulier, de tumeurs hématologiques, sont sujets aux infections en raison de la maladie sous-jacente, d'une neutropénie, de dommages muqueux, mais aussi à cause d'une hypogammaglobulinémie liée à la tumeur sous-jacente ou au traitement anticancéreux. La population présentant le risque le plus élevé de contracter l'hypogammaglobulinémie comprend les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de myélome multiple (MM), puisque ces troubles sont souvent associés à une baisse de la production des immunoglobulines polyclonales. De plus, le traitement anticancéreux peut être une cause supplémentaire d'hypogammaglobulinémie pour ces affections. Le recours aux IVIG chez les patients atteints de LLC ou de MM est soutenu par des essais cliniques randomisés. Pour 4 d'entre eux, l'utilisation des IVIG a permis de réduire le nombre d'infections bactériennes graves par rapport aux patients souffrant de LLC et présentant une hypogammaglobulinémie et/ou des antécédents d'infections, mais à qui on avait administré un placebo ou qui n'avaient reçu aucun traitement (CGSICLL, 1988; Griffiths et al., 1989; Boughton et al., 1995; Molica et al., 1996).

Dans le cas du myélome multiple, il a également été prouvé que le traitement par IVIG pendant 6 à 12 mois avait un effet bénéfique en réduisant le risque de graves complications infectieuses (Chapel et al., 1994). Selon les références citées, d'autres études moins importantes et le consensus clinique, l'usage des IVIG est recommandé pour la prévention des infections chez les adultes atteints de LLC ou de MM et qui souffrent d'une hypogammaglobulinémie, qui ont récemment été atteints d'une infection très grave ou qui présentent des épisodes récurrents d'infections cliniquement significatives nécessitant l'emploi d'antibiotiques. On pense, à juste titre, qu'elles sont causées par des faibles niveaux d'immunoglobulines polyclonales (Anderson et al., 2007).

Une proposition pour un emploi plus restreint des IVIG dans la LLC et le MM se trouve dans le rapport de l'Agence européenne des médicaments (EMA, 2008). Pour le MM, la formulation proposée est « *plateau phase MM patients with hypogammaglobulinemia and recurrent bacterial infections who have failed to respond to pneumococcal immunisation* » (c.-à-d. « patients atteints de MM associé à une hypogammaglobulinémie et à des infections bactériennes à répétition qui sont en phase de plateau et chez qui le vaccin anti-pneumococcique n'a pas eu d'effet »). Pour la LLC, l'EMA (2008) propose une reformulation des recommandations du *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH, 2004): « *CLL patients with hypogammaglobulinemia and recurrent bacterial infections, especially those in whom prophylactic antibiotics have failed* » (c.-à-d. « les patients souffrant de LLC associée à une

hypogammaglobulinémie et à des infections bactériennes à répétition, en particulier ceux pour qui les antibiotiques administrés à titre prophylactique n'ont pas été efficaces ». Cependant, il faut être conscient que ces études capitales datent de plus de dix ans. Au cours de la dernière décennie, le traitement de la LLC et du MM, et des affections qui leur sont liées a radicalement changé. En particulier pour la LLC, l'introduction du médicament anticancéreux fludarabine et de l'anticorps monoclonal rituximab a amélioré le pronostic des patients LLC, mais ces deux médicaments peuvent aussi entraîner une hypogammaglobulinémie prolongée (Cabanillas et al., 2006; Nishio et al., 2007). En outre, la fludarabine est parfois également employée avec le rituximab pour d'autres syndromes lymphoprolifératifs.

Cette évolution n'est pas prise en compte dans le rapport de l'EMA (2008), ni dans les directives du Royaume-Uni (Provan et al., 2007), ce qui laisse présager qu'une limitation sévère de l'accès aux IVIG, dans le cas de la LLC et du myélome dans une phase de plateau, défavoriserait les patients ayant d'autres troubles lymphoprolifératifs et développant une hypogammaglobulinémie symptomatique suite au traitement immunosuppresseur identiques à celui utilisé pour traiter les malades LLC et MM. De plus, il est bien connu qu'une hypogammaglobulinémie grave peut se produire chez des patients MM qui n'ont pas encore atteint une phase de plateau.

Par conséquent, afin d'éviter la sélection des patients et la discrimination des malades dans le besoin, les lignes directrices canadiennes (Anderson et al., 2007) relatives à l'immunodéficience secondaire correspondent bien davantage à la réalité clinique actuelle. Elles recommandent l'utilisation des IVIG pour:

« *infection prophylaxis in adults with malignant hematological disorders associated with secondary hypogammaglobulinemia and either:*

- *a recent life-threatening infection, which is reasonably thought to be caused by low levels of polyclonal Ig;*

- *recurrent episodes of clinically significant infections necessitating the use of antibiotics and which are reasonably thought to be caused by low levels of polyclonal immunoglobulins ».*

(c.-à-d. « une prophylaxie anti-infectieuse chez les adultes atteints de troubles hématologiques malins associés à une hypogammaglobulinémie secondaire et soit:

- une infection très grave récente dont on peut raisonnablement estimer qu'elle a été causée par des faibles niveaux d'Ig polyclonales;

- des épisodes récurrents d'infections cliniquement significatives nécessitant l'utilisation d'antibiotiques, dont on peut raisonnablement estimer qu'ils ont été causés par de faibles niveaux d'immunoglobulines polyclonales »).

L'intégration de cette recommandation ne résultera pas en une augmentation significative de la consommation des IVIG, puisque la grande majorité des patients atteints d'immunodéficience secondaire restent des malades MM et LLC. Dans une perspective plus globale, d'autres indications dans le domaine de l'hématologie peuvent être omises (voir les sections sur la transplantation de cellules souches et la déficience en sous-classe IgG).

Transplantations de cellules souches

Autogreffe de cellules souches

L'utilisation prophylactique généralisée des IVIG après une autogreffe de cellules souches n'est plus pratiquée (Wolff et al., 1993).

Allogreffe de cellules souches

Une immunodéficience consécutive à un régime myéloablatif peut favoriser des infections graves, notamment des infections opportunistes comme celle due au CMV, et peut être compliquée de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et/ou chronique. Une étude pilote a montré que l'administration d'IVIG au cours de la première année suivant la transplantation avait un effet bénéfique sur le risque de pneumonie interstitielle, d'infections bactériennes graves, de mortalité et celui de développer une GvHD dans sa forme aiguë (Sullivan et al., 1990). Cette étude a

abouti à l'utilisation généralisée des IVIG après une greffe allogénique, jusqu'à ce que, entre 1998 et 2000, une autre étude prospective, multicentrique et randomisée, réalisée en France, réexamine le rôle prophylactique de plusieurs doses d'IVIG par rapport au placebo, et ce, du septième jour précédant la transplantation au centième jour après la greffe (Cordonnier et al., 2003). Contrairement à l'étude de Sullivan et coll. (1990), ces recherches plus récentes ne constatent aucune réduction significative du risque de pneumonie interstitielle, du taux d'infection ou de la mortalité liée à la transplantation. L'explication la plus plausible de la différence entre les deux études est l'emploi prophylactique et préventif, à plus grande échelle, d'antiviraux et antifongiques plus récents et très efficaces. En outre, peu d'éléments de preuve subsistent pour soutenir le recours aux IVIG dans la prévention de la GvHD. Même si l'utilisation prophylactique de doses importantes d'IVIG pouvait être bénéfique pour un nombre limité de patients en prévention de la GVHD aiguë (Abdel-Mageed et al., 1999; Winston et al., 2001), l'usage de ces fortes doses d'IVIG est associé à un risque accru de maladie veino-occlusive du foie (Cordonnier et al., 2003).

En résumé, les données actuelles ne justifient plus l'application prophylactique généralisée des IVIG après une greffe allogénique conventionnelle. Mais, comme cité dans le dernier paragraphe de l'article de Cordonnier et al. (2003): « *our study does not question the indication of immunoglobulins in hypogammaglobulinemic stem-cell transplant patients, as recommended by the Centers for Disease Control and Prevention* » (c.-à-d. « notre étude ne remet pas en question l'indication des immunoglobulines chez les patients atteints d'une hypogammaglobulinémie et ayant subi une transplantation de cellules souches, tel que recommandé par le Centers for Disease Control and Prevention - USA »).

Enfin, ces dernières années, un glissement important s'est opéré depuis les traitements de conditionnement myéloablatifs vers les traitements de conditionnement non myéloablatifs (conditionnement d'intensité réduite, CIR). Les traitements de conditionnement pour les greffes à CIR sont moins myélosuppresseurs mais présentent un caractère plus immunosuppresseur. À cette fin, les mêmes agents lymphotoxiques, tels que décrits dans la section LLC (fludarabine, rituximab), et d'autres comme la globuline anti-thymocyte et une irradiation à faible dose, sont les plus couramment utilisés. Le recours à ces agents peut également favoriser une hypogammaglobulinémie prolongée après la transplantation. Malgré le fait qu'il n'y ait pas encore d'essai prospectif et randomisé pour étayer ce point de vue, il serait très difficile de justifier que les patients individuels souffrant après leur greffe d'une infection bactérienne très grave ou d'infections bactériennes sévères répétées qui sont clairement liées à un état d'hypogammaglobulinémie secondaire, ne puissent pas avoir accès aux IVIG jusqu'à ce que leur système immunitaire ait récupéré. Le passage d'une utilisation prophylactique généralisée chez les patients transplantés à un usage individuel chez des patients précis ayant de graves complications infectieuses causées par une hypogammaglobulinémie secondaire, serait l'approche la plus logique à adopter. Celle-ci est soutenue par les directives du Canada (Anderson et al., 2007), les directives du Royaume-Uni (Provan et al., 2007) et celles de l'EMA (2008). L'accord quant à l'utilisation des IVIG chez les patients atteints de déficit immunitaire secondaire peut être revu tous les 6 ou 12 mois.

Autres déficits immunitaires

Déficit isolé en sous-classes d'IgG

En raison de l'absence de preuve, à l'heure actuelle, il est impossible de recommander le déficit isolé en sous-classe d'IgG ou le déficit sélectif en IgA aux indications établies.

Déficit en anticorps anti-polysaccharides

Cette maladie peut mener à des infections récurrentes aussi graves que celles du DICV. Elle est liée génétiquement à certaines formes de DICV, et peut évoluer en DICV au fil du temps. Les déficiences immunitaires ne sont pas statiques et un suivi clinique rigoureux par un spécialiste en immunologie est recommandé, au moins une fois par an. Certaines déficiences en anticorps anti-polysaccharides peuvent nécessiter un traitement substitutif d'IVIG, mais ce sont surtout la physiothérapie, la rotation des antibiotiques, et l'utilisation judicieuse de vaccins conjugués qui peuvent aider le patient. Il faut prendre en compte les antécédents personnels et familiaux ainsi que l'évolution de la situation clinique. Il peut aussi y avoir une association avec des maladies auto-immunes, comme dans la DICV déclarée.

Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson

Il s'agit d'une situation physiologique résultant de la perte progressive d'IgG maternelles transmises pendant la grossesse. Celles-ci atteignent leur niveau le plus bas entre 4 et 6 mois après la naissance. La synthèse des IgG du bébé démarre lentement: il faut quelques mois avant d'accéder à des niveaux d'IgG « normaux ». Cette situation peut se prolonger exceptionnellement et un diagnostic peut être établi en effectuant des tests de réponse anticorps aux vaccins, qui seront normaux dans l'hypogammaglobulinémie transitoire. Ce cas ne nécessite pas l'utilisation des IVIG.

Septicémie néonatale (prévention ou traitement)

Elle ne peut actuellement être considérée comme une indication établie pour les IVIG, puisque les antibiotiques sont une alternative valable.

Recommandation en matière d'immunodéficiences

Le recours aux IVIG est recommandé pour les immunodéficiences congénitales et secondaires associées à:

- des épisodes répétitifs d'infections cliniquement significatives nécessitant l'usage d'antibiotiques et qui peuvent légitimement être attribuées à de faibles niveaux d'Ig polyclonales, ou
- une très grave infection récente qui peut légitimement être attribuée à de faibles niveaux d'Ig polyclonales.

3.2.4.2. L'immunomodulation***La thrombopénie immune (PTI)³***

Le PTI est un trouble caractérisé par la destruction accélérée de plaquettes liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettaires. Il peut survenir chez les enfants et les adultes de façon aiguë ou chronique. Le PTI aigu disparaît habituellement en 6 mois, alors que la forme chronique peut perdurer des années. L'utilisation des IVIG est efficace pour augmenter la numération plaquettaire chez environ 75 % des patients, dont 50 % atteindront une numération plaquettaire normale. Toutefois, ces réactions sont transitoires et on dispose de peu de preuves quant à un effet durable. Une étude prospective (Colovic et al., 2003) n'a pas montré de différence d'efficacité entre un traitement de 5 jours de 0,4 g/kg/j ou de 1 g/kg/j pendant 2 jours. Le mécanisme d'action des IVIG dans le PTI demeure encore une grande inconnue, mais on pense qu'il implique un blocage des récepteurs Fc sur les cellules réticulo-endothéliales et la présence d'anticorps anti-idiotypes.

³ L'abréviation « PTI » est désormais utilisée pour désigner la « thrombopénie immune » et non plus le « purpura thrombopénique idiopathique ». Pour ce dernier, elle est remplacée par « PTI primaire ».

Pour l'indication des IVIG dans le traitement du PTI, nous nous référons aux recommandations de l'*American Society of Hematology* (ASH, 1997) et de la *British Society of Haematology* (BCSH, 2003). En résumé, chez les adultes atteints de PTI, les IVIG sont recommandées pour les patients ayant des hémorragies graves, voire très graves, ou en situation à risque hémorragique (avant une opération, au cours de la grossesse, avant le travail). Chez les enfants présentant un PTI, les IVIG devraient être réservées pour le moment où la numération plaquettaire chute en dessous de 20.000/ μ L (ASH, 1997) ou dans le cadre d'un traitement d'urgence pour des symptômes d'hémorragies sévères ou pour les enfants soumis à des procédures susceptibles de provoquer des pertes de sang (BCSH, 2003). Le VIH et le PTI contractés lors de la grossesse ne sont pas considérés comme des entités distinctes.

Thrombopénie allo-immune fœtale et néonatale (TAIF)

La TAIF peut être considérée comme une forme particulière de thrombopénie à médiation immunitaire pouvant se produire chez un fœtus, lorsque la mère produit des allo-anticorps contre un antigène plaquettaire sur des plaquettes fœtales, entraînant la destruction des plaquettes lorsque les anticorps anti-plaquettaires maternels traversent le placenta. Les bébés peuvent développer une thrombopénie prenant la forme de pétéchies ou de saignements avec, dans les cas graves, un risque d'hémorragie intracrânienne. Les anticorps maternels les plus courants sont dirigés contre l'allo-antigène plaquettaire humain (HPA-1a). Le risque de récurrence dans les grossesses suivantes est de 100 % si le père est homozygote pour l'antigène responsable, et de 50 % s'il est hétérozygote. L'administration de plaquettes antigènes négatives est un traitement de première ligne pour les nouveau-nés atteints de cette affection, mais l'administration des IVIG constitue un procédé standard pour le traitement prénatal de ce trouble extrêmement rare pouvant avoir des conséquences mortelles (Bussel et al., 1996; Birchall et al., 2003).

Purpura post-transfusionnel (PPT)

Il s'agit d'une maladie semblable à la destruction plaquettaire à médiation immunitaire qui, elle aussi, répond bien aux IVIG chez les patients négatifs à l'antigène plaquettaire HPA-1 et développant des anticorps après transfusion plaquettaire (Mueller-Eckhardt & Kiefel, 1988). Compte tenu de la pathogénie, ces patients peuvent être traités en vertu des recommandations pour « une thrombopénie à médiation immunitaire ».

VIH/SIDA

*** Enfants atteints par le VIH**

Le recours aux IVIG dans la prévention des infections bactériennes chez les enfants porteurs du VIH avait été approuvé suite au test randomisé et contrôlé par placebo réalisé par le NICHHD (1991) ainsi que plusieurs autres études antérieures moins importantes. Toutefois, ces recherches ont été réalisées avant que le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) ne soit couramment utilisé. Par la suite, une étude randomisée, en double aveugle, opposant les IVIG à un placebo administré à des enfants infectés par le VIH sous zidovudine, a mis en doute l'utilité des IVIG dans la prévention des infections bactériennes chez les patients soumis à un TAHA et à une antibioprophylaxie adaptée (Spector et al., 1994). En conséquence, l'emploi des IVIG n'est plus justifié dans cette indication.

*** Thrombopénie associée au VIH**

La thrombopénie primaire associée au VIH est la cause la plus fréquente de thrombopénie chez les patients atteints par ce virus, et celle-ci est la première manifestation d'infection par le VIH dans près de 10 % des cas. La thrombopénie primaire liée au VIH est associée à l'infection directe, par le VIH, des cellules précurseurs de la moelle osseuse résultant en la production d'anticorps anti-plaquettaires entraînant une diminution de la survie des plaquettes. Plusieurs essais contrôlés randomisés ont démontré l'efficacité des IVIG dans le traitement de la thrombopénie associée au VIH (Jahnke, 1994).

Vu le mécanisme à médiation immunitaire, ces patients pourraient avoir recours aux IVIG par le biais des critères « PTI » et ne doivent pas nécessairement être considérés comme une entité séparée.

Maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN)

La MHNN se produit lorsque les anticorps IgG maternels dirigés contre les antigènes érythrocytaires du fœtus traversent le placenta et se lient à des antigènes érythrocytaires fœtaux entraînant une hémolyse. Avant la naissance, ceci peut mener à une anasarque fœtale, et dans les cas les plus graves, à la mort du nourrisson. Après la naissance, une hyperbilirubinémie peut en résulter, pouvant atteindre les noyaux gris centraux du cerveau dans sa forme la plus grave.

Selon un compte rendu systématique (Gottstein & Cooke, 2003) et les recommandations de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP, 2004), le recours aux IVIG peut être accordé aux patients atteints de MHNN comme traitement contre une hyperbilirubinémie sévère, si la bilirubine sérique totale est en hausse en dépit d'une photothérapie intensive ou quand elle se situe à 2 – 3 mg/dL du niveau d'échange: « *In iso-immune haemolytic disease, administration of IVIG is recommended if the total serum bilirubin (TSB) is rising despite intensive phototherapy or the TSB is within 2-3 mg/dl of the exchange level* ». Mais il demeure un sujet de controverse étant donné que les directives du Royaume-Uni, de 2007, stipulent également que l'hyperbilirubinémie néonatale n'est pas une indication pour les IVIG (Provan et al., 2007).

Maladie de Kawasaki

La maladie de Kawasaki est l'une des vasculites les plus courantes de l'enfance. Même s'il s'agit généralement d'une affection spontanément résolutive, elle peut aboutir à un anévrisme de l'artère coronaire, des arythmies, un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque. La prise immédiate d'IVIG combinée à de l'aspirine dès que le diagnostic de la maladie de Kawasaki est posé, est le traitement standard actuel. Son efficacité dans la prévention du développement d'un anévrisme de l'artère coronaire a été démontrée chez 85 % des patients. Une méta-analyse de la base de données Cochrane (Oates-Whitehead et al., 2003) portant sur 16 essais cliniques randomisés relatifs à l'administration d'IVIG contre un placebo dans le cas de la maladie de Kawasaki, a démontré une diminution évidente et significative de nouveaux anévrismes de l'artère coronaire grâce aux IVIG.

Erythroblastopénie liée à l'infection au parvovirus B19

L'érythroblastopénie virale est causée par l'infection au parvovirus B19. Elle s'accompagne de la présence de pronormoblastes géants dans la moelle osseuse, et le tableau clinique peut être associé à une anémie très grave. Les patients immunodéprimés atteints d'érythroblastopénie en raison d'une infection au parvovirus B19 répondent uniformément aux IVIG (Mouthon et al., 2005).

Maladie de von Willebrand acquise (MvWa)

La maladie de von Willebrand acquise est un trouble hémorragique inhabituel caractérisé par des anomalies quantitatives/qualitatives du facteur de von Willebrand, le plus souvent causées par la présence d'un anticorps inhibiteur dirigé contre le complexe vWAg/FVIII. Cette maladie a été décrite en association avec les syndromes lymphoprolifératifs, les hémopathies malignes et les maladies à médiation immunitaire. En situation d'urgence, lors d'hémorragies actives ou avant une opération, et lorsque d'autres mesures thérapeutiques ont échoué, les IVIG peuvent être considérées comme une option thérapeutique (Arkel et al., 1994; Nichols et al., 2008).

Divers

Bien que dans certains cas, on ait pu constater leur efficacité clinique, trop peu de preuves existent pour permettre la généralisation de l'emploi des IVIG pour de nombreux autres troubles hématologiques, comme l'érythroblastopénie à médiation immunitaire (à l'exception de l'infection au parvovirus B19), la neutropénie à médiation immunitaire, l'anémie hémolytique auto-immune, le purpura thrombotique thrombopénique, la thrombopénie induite par héparine, l'hémophilie acquise et le syndrome hémophagocytaire.

Recommandations en matière d'immunomodulation

L'utilisation des IVIG est recommandée pour:

- la thrombopénie immune (PTI) aigue et chronique, y compris la thrombopénie à médiation immunitaire associée à une grossesse et au VIH, en cas:
 - d'hémorragie sévère ou très sévère;
 - de saignement prévisible (avant une opération, pendant la grossesse, avant le travail);
- le traitement prénatal de la thrombopénie allo-immune fœtale-néonatale (TAIF);
- la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN), compliquée par une hyperbilirubinémie sévère si la bilirubine sérique totale augmente en dépit d'une photothérapie intensive ou si elle se situe à 2 – 3 mg/dL du niveau d'échange;
- la maladie de Kawasaki;
- l'érythroblastopénie induite par le parvovirus B19 chez un patient immunodéprimé;
- le traitement de seconde ligne de la maladie de von Willebrand acquise (MvWa), lorsqu'une hémorragie très sévère se manifeste.

3.2.4.3. Affections neurologiques***Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)***

La prévalence de la PIDC est de l'ordre de 2/100.000. La maladie se propage généralement lentement et progressivement et devient sévèrement invalidante pour 50 % des patients. Dans le compte rendu Cochrane sur la PIDC traitée par les IVIG (van Schaik et al., 2002), 6 essais contrôlés randomisés englobant un total de 170 patients et utilisant différentes IVIG, ont satisfait au référentiel préalablement défini. Quatre ont testé les IVIG contre un placebo. Selon ces 4 essais, les IVIG se sont avérées supérieures au placebo et ont montré une efficacité similaire aux échanges plasmatiques et à la prednisolone. Ceci a été confirmé par Eftimof et al. (2009).

Une étude en double aveugle contrôlée par placebo, publiée récemment, a comparé les IVIG avec un placebo pendant la phase initiale d'un traitement et une phase de maintenance, chacune de 24 semaines. Cette étude, la plus importante jamais rapportée sur le traitement contre la PIDC, montre l'efficacité à court et à long terme des IVIG ainsi que leur sécurité et soutient leur utilisation comme thérapie dans la PIDC (Hughes et al., 2008).

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

La neuropathie motrice multifocale est caractérisée par une faiblesse des membres à progression lente, principalement distale et asymétrique et une émaciation, surtout dans les bras, accompagnée de crampes musculaires et de fasciculations, au sein d'une distribution anatomique de nerfs moteurs individuels, avec peu ou pas d'implication sensorielle. Il s'agit d'une affection rare ne touchant pas plus d'une ou deux personnes sur 100.000. Contrairement à la PIDC, la neuropathie motrice multifocale ne réagit pas aux stéroïdes, même lorsqu'ils sont administrés à forte dose par voie intraveineuse, alors que près de 20 % des patients ont même vu leur état s'aggraver de façon spectaculaire en suivant cette thérapie, comme ce fut aussi le cas pour les échanges plasmatiques (Leger et al., 2007).

Les conclusions relatives au traitement par IVIG dans la NMM tirées du compte rendu Cochrane (van Schaik et al., 2005) montrent qu'un effet statistiquement significatif est constaté sur la force musculaire, qu'environ un tiers des patients ont une rémission de plus de 12 mois, mais qu'il est sans impact notable sur leur invalidité (cf. 4 essais contrôlés randomisés, 4 produits différents d'IVIG, une méta-analyse). En 2006, la *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (van Schaik et al., 2006) a recommandé l'utilisation des IVIG comme traitement de première ligne contre la NMM. Toutefois, le diagnostic devrait être posé par un spécialiste des troubles neuromusculaires ayant une expertise spécifique. Si le traitement initial par IVIG est efficace, des perfusions à répétition devraient être envisagées. La fréquence d'une thérapie de maintenance devrait être guidée par la réaction individuelle.

Myasthénie grave (MG)

La myasthénie grave est induite par des auto-anticorps agissant contre les récepteurs post-synaptiques nicotiques à l'acétylcholine. Sa prévalence est de 1 – 10:100.000. Il n'existe actuellement aucune preuve d'études contrôlées randomisées démontrant que les IVIG améliorent l'issue fonctionnelle ou qu'elles ont un effet d'épargne des stéroïdes, dans le cas d'une MG stable modérée ou sévère.

Concernant les IVIG dans l'*exacerbation* de la MG, trois essais contrôlés randomisés ont été réalisés, dont deux à puissance statistique suffisante. Dans l'étude de Zinman et al. (2007) l'efficacité des IVIG chez 51 patients souffrant de MG et présentant une aggravation de leur faiblesse musculaire a été déterminée dans une étude en double aveugle randomisée et contrôlée par placebo. Le score quantitatif MG (QMG) relatif à la gravité de la maladie, une échelle composite clinique validée, a été calculé par un observateur travaillant en aveugle, au stade initial, et aux 14^{ème} et 28^{ème} jours. Pour les patients traités par IVIG, une amélioration cliniquement significative du score QMG a été observée au 14^{ème} jour et a persisté au 28^{ème}. L'évolution la plus importante s'est produite chez les patients atteints d'une pathologie plus grave. Une dose de 1 g/kg peut être suffisante.

En MG *chronique*, il n'y a pas suffisamment de preuves provenant d'essais randomisés afin de déterminer si les IVIG sont efficaces. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si les IVIG réduisent le besoin de corticostéroïdes comme suggéré par deux séries de cas (Gajdos et al., 2007).

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Selon Feasby et al. (2007), les IVIG sont recommandées comme un choix de traitement contre le SGB, dans les 2 semaines suivant son apparition chez les patients atteints de:

- symptômes de sévérité de niveau 3 (patients capables de marcher avec une assistance) ou plus graves;
- symptômes en progression, de niveau inférieur à 3.

Une analyse de la base de données Cochrane (Hughes et al., 2006) conclut que chez les adultes, il n'existe pas de comparaison adéquate vis-à-vis d'un placebo. Les expériences randomisées menées chez les patients atteints d'une forme sévère nous apprennent que le traitement à base d'immunoglobulines intraveineuses, commencé dans les deux semaines suivant le début de la maladie, accélère autant la guérison que l'échange plasmatique. L'administration des IVIG après un échange de plasma ne donne pas de bénéfice supplémentaire significatif.

Chez les enfants, les IVIG accélèrent sans doute le rétablissement par rapport aux seuls soins de soutien. Il faut effectuer davantage de recherches pour les présentations moins graves et pour les traitements commençant plus de deux semaines après le début de l'affection. Il n'existe pas de données suffisantes quant aux recommandations en ce qui concerne le schéma thérapeutique optimal (Donofrio et al., 2009).

Sclérose en plaques

Les IVIG sont recommandées (Gray et al., 2003; Elovaara et al., 2008) pour:

- les patients en rechute/en rémission qui ne suivent pas, refusent ou ne peuvent pas recevoir de thérapies immunorégulatrices standards;
- les patientes en rechute/en rémission qui sont enceintes, qui allaitent ou qui se trouvent dans la période du post-partum immédiat;
- les patients atteints d'une névrite optique grave, réfractaire, n'ayant pas recouvré la vue après 3 mois de thérapie stéroïdale standard ou pour qui la corticothérapie est contre-indiquée.

Même si les IVIG sont efficaces contre la sclérose en plaques, d'autres traitements plus puissants sont actuellement disponibles pour ces patients (Sorensen et al., 2002).

Divers

Quant à l'utilisation des IVIG pour des maladies neurologiques rares, Feasby et al. (2007) recommandent d'utiliser les IVIG dans toutes les affections ci-après, comme le syndrome de Stiff Person (syndrome de l'homme raide) (cf. CEDIT, 2004), le syndrome de Lewis-Sumner, la rétinopathie de Birdshot (cf. CEDIT, 2004), l'encéphalomyélite aiguë disséminée, l'opsoclonie-myoclonie, les troubles neuropsychiatriques auto-immuns pédiatriques associés aux infections streptococciques et l'encéphalite de Rasmussen. La décision de commencer le traitement à base d'IVIG pour ces indications devrait être prise par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de ces troubles. Il est nécessaire de procéder à un suivi rigoureux et attentif afin d'évaluer la réaction au traitement.

On ne dispose pas de suffisamment de données pour recommander l'utilisation des IVIG pour l'adrénoleucodystrophie, la sclérose latérale amyotrophique, l'autisme, la neuropathie de réanimation, la neuropathie diabétique, l'épilepsie réfractaire de l'enfance, la neuropathie liée à une paraprotéïnémie, le syndrome de POEMS, l'encéphalite de Rasmussen sauf dans le cadre d'un traitement à court terme, le syndrome de fatigue chronique et beaucoup d'autres affections.

Recommandations en matière d'affections neurologiques

Le recours aux IVIG est indiqué pour:

- les traitements à court et à long terme de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC);
- les traitements de première ligne contre la neuropathie motrice multifocale (NMM);
- le syndrome de Guillain-Barré (SGB) accompagné de symptômes de sévérité niveau 3 (personnes capables de marcher grâce à une aide) ou supérieurs et les patients ayant une sévérité inférieure à 3, dont les symptômes sont en progression;
- l'exacerbation de myasthénie grave (MG);
- la sclérose en plaque (SEP) si névrite optique.

3.2.4.4. Myopathies inflammatoires auto-immunes

Dermatomyosite (DM)

La myosite auto-immune peut être subdivisée en 4 grands types, à savoir la dermatomyosite, la polymyosite, la myosite sporadique à inclusions et la myosite à manifestation extra-musculaire. La DM est une microangiopathie médiée par le complément affectant la peau et les muscles, entraînant des anomalies de la peau, notamment des calcifications sous-cutanées, une faiblesse musculaire et une invalidité.

Selon Feasby et al. (2007), les IVIG sont préconisées comme une option, en combinaison avec d'autres agents, pour les patients atteints de dermatomyosite n'ayant pas répondu de manière adéquate à d'autres immunosuppresseurs comme les stéroïdes. Le test des IVIG réalisé par Dalakas et coll. (1993) a indiqué un effet positif de celles-ci chez les patients dont la DM était résistante, mais le nombre de patients étudiés était très faible (n = 15).

Dans la DM juvénile, les effets à long terme des corticostéroïdes devraient être évités, permettant peut-être un traitement de première ligne pour cette tranche d'âge (Feasby et al., 2007).

Divers

Dans d'autres maladies dermatologiques ou apparentées telles que le scleromyxœdème (Blum et al., 2008) et les dermatoses bulleuses auto-immunes, comme le pemphigus (Daoud & Amin, 2006), les IVIG peuvent avoir un effet bénéfique là où d'autres thérapies ont échoué. Toutefois, la décision de démarrer un traitement par IVIG devrait être prise par un expert dans la prise en charge de ces affections rares.

Recommandation

l'emploi des IVIG est conseillé en cas de dermatomyosite (DM) réfractaire aux corticostéroïdes.

Tableau 3. Résumé des principales recommandations internationales en matière d'utilisation des immunoglobulines disponibles avant la conférence d'experts.

Indication clinique	France (CEDIT, 2004)	Royaume-Uni (Provan et al., 2007)	Canada (Robinson et al. , 2007)	Australie (NBA, 2007)	Europe (EMA, 2008)
Immunodéficience					
Immunodéficience congénitale	oui	oui	oui	oui	oui
Leucémie lymphoïde chronique et myélome multiple	—	oui	oui	oui	oui
Immunodéficience secondaire dans l'hémopathie maligne	—	—	oui	oui	—
Immunodéficience après une greffe de cellules souches hématopoïétiques	—	oui	oui	oui	oui
Immunomodulation					
Thrombopénie immune (aigue et chronique; enfant et adulte)	oui	oui	oui	oui	oui
Thrombopénie allo-immune fœtale/néonatale (utilisation prénatale)	—	oui	oui	oui	—
Purpura post-transfusionnel	oui	oui	oui	oui	—
Adultes et enfants atteints du VIH	non	non	—	non *	oui
Maladie hémolytique du nouveau-né	—	non	oui	oui	—
Maladie de Kawasaki	oui	oui	oui	oui	oui
Erythroblastopénie liée à l'infection au parvovirus B19	—	oui	oui	oui	—
Neurologie					
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	oui	oui	oui	oui	oui
Neuropathie motrice multifocale	oui	oui	oui	oui	oui
Myasthénie grave (exacerbation)	oui	oui	oui	oui	oui
Syndrome de Guillain-Barré	oui	oui	oui	oui	—
Sclérose en plaques	non	oui	oui	oui	—
Myopathies inflammatoires auto-immunes					
Dermatomyosite (réfractaire aux corticostéroïdes)	oui	oui	oui	oui	oui

— non mentionné; * enfants: exceptionnel

4. CONCLUSIONS:

1. En l'absence d'études contrôlées randomisées, les « indications orphelines » doivent être discutées avec des experts cliniques;
2. Les indications cliniques pour les immunoglobulines peuvent être hiérarchisées de manière rationnelle (voir Tableau 4 & 5);
3. Les immunoglobulines sous-cutanées peuvent être une alternative aux immunoglobulines intraveineuses dans les indications sélectionnées;
4. Les différentes préparations d'immunoglobulines disponibles sur le marché ne sont pas identiques;
5. Il est recommandé de revoir les indications pour l'utilisation des immunoglobulines au moins tous les cinq ans. Ceci permettra d'utiliser ces produits au mieux et conformément aux derniers développements de la science et de la médecine clinique;
6. Lors d'une prise de décision sur l'emploi des immunoglobulines, toutes les alternatives éventuelles au traitement doivent être prises en compte;
7. Bien que les immunoglobulines puissent être considérées comme des produits sûrs entraînant des effets secondaires, le plus souvent modérés, un usage optimal et sûr requiert de l'expertise et de l'expérience.

Tableau 4. Résumé des rôles thérapeutiques pour le traitement par immunoglobulines de certaines affections.

Indication	Rôle thérapeutique
Etabli	
Déficits immunitaires congénitaux	Indispensable
Déficit immunitaire secondaire à une hémopathie maligne, une leucémie lymphoïde chronique ou un myélome multiple	En cas d'infections récurrentes; Limité à la durée de la déficience humorale
Taux bas d'IgG sériques secondaires à une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques	En cas d'infections récurrentes; Limité à la durée de la déficience humorale
Thrombopénie immune – adulte et enfant	Utile en situations aiguës et chroniques, incluant la thrombopénie à médiation immunitaire associée à une grossesse et au VIH, en cas de: <ul style="list-style-type: none"> ▪ d'hémorragie sévère ou très sévère; ▪ de saignement prévisible (avant une opération, pendant la grossesse, avant le travail)
Thrombopénie allo-immune fœtale et néonatale	Utile en cas de traitement prénatal (traitement administré à la mère)
Thrombopénie allo-immune – thérapie du nouveau-né	Lorsque des plaquettes compatibles ne sont pas disponibles
Purpura post-transfusionnel	Indispensable
Maladie de von Willebrand acquise	Traitement de seconde ligne, lorsqu'une hémorragie de grade 3 se manifeste
Erythroblastopénie secondaire à une infection par le parvovirus B19	Option en dernier recours
Maladie de Kawasaki	Indispensable

Dermatomyosite corticorésistante	Option en dernier recours
Dermatomyosite juvénile réfractaire aux corticostéroïdes	Option en dernier recours
Neuropathie motrice multifocale	Traitement de première ligne
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	Utile en situations aiguës
Syndrome de Guillain-Barré	Utile quand accompagné de symptômes de sévérité niveau 3 (personnes capables de marcher grâce à une aide) ou supérieurs et les patients ayant une sévérité inférieure à 3, dont les symptômes sont en progression
Myasthénie grave	Utile en cas de crises aiguës
Maladie hémolytique du nouveau-né (ictère hémolytique allo-immun)	Utile si compliquée par une hyperbilirubinémie grave si la bilirubine sérique totale est en hausse en dépit d'une photothérapie intensive ou si elle se situe à 2 – 3 mg/dL du niveau d'échange
Sclérose en plaques	Utile en cas de névrite optique grave, réfractaire, n'ayant pas recouvré la vue après 3 mois de thérapie stéroïdale standard ou pour qui la corticothérapie est contre-indiquée; Utile en cas de rechute/en rémission pour les patientes qui sont enceintes, qui allaitent ou qui se trouvent dans la période du post-partum immédiat; Option en cas de rechute/en rémission qui échouent, régressent ou ne supportent pas les thérapies immunorégulatrices standards
Incertain	
Anémie hémolytique auto-immune	
Neutropénie à médiation immunitaire	

Erythroblastopénie à médiation immunitaire (à l'exception de l'infection au parvovirus B19)	
Purpura thrombopénique thrombotique	
Syndrome des antiphospholipides	Traitement des formes sévères
Syndrome hémophagocytaire	
Thrombopénie induite par héparine	
Allo-immunisation contre des transfusions de plaquettes	
Déficiences en anticorps anti-polysaccharides	
Déficiences en sous-classe d'IgG isolées	Lors d'infections récurrentes
Scleromyxoedème	
Dermatoses bulleuses auto-immunes	
Syndrome de Stiff Person	
Encéphalite de Rasmussen	Traitement à court terme
Rétinopathie de Birdshot	
Syndrome de Lewis-Sumner	
Encéphalomyélite aiguë disséminée	
Troubles pédiatriques neuropsychiatriques auto-immuns associés aux infections streptococciques (PANDAS)	
Opsoclonie-myoclonie	
Non indiqué, sans évidence d'efficacité	
Autres affections	

Tableau 5. Résumé des recommandations concernant les indications établies pour un traitement par immunoglobulines.

Il n'existe pas suffisamment de données pour les diagnostics non repris dans ce tableau. Les recommandations spécifiques sont détaillées dans l'élaboration de l'avis et reprises dans le tableau 4. Les affections prioritaires sont identifiées en rouge (risque vital en cas d'absence de traitement), alors que les affections en bleu sont celles où le risque est modéré compte tenu de la disponibilité d'autres traitements.

Affection	Recommandé ?	
	à court terme	à long terme
Immunologie		
Maladie de Kawasaki	Oui	Non
Déficits immunitaires congénitaux	Parfois	Oui
Hématologie		
Thrombopénie allo-immune néonatale (traitement administré à la mère)	Oui	Non
Thrombopénie allo-immune néonatale – traitement du nouveau-né	Parfois	Non
Thrombopénie immune – adulte	Parfois	Non
Thrombopénie immune – pédiatrie (< 16 ans)	Parfois	Non
Erythroblastopénie secondaire à une infection par le parvovirus B19	Parfois	Non
Purpura post-transfusionnel	Oui	Non
Maladie de von Willebrand acquise	Parfois	Non
Maladie hémolytique du nouveau-né (ictère hémolytique allo-immun)	Parfois	Non
Hémato-oncologie		
Leucémie lymphoïde chronique	Non	Parfois
Myélome multiple	Non	Parfois
Déficit immunitaire secondaire à une hémopathie maligne	Parfois	Parfois
Taux bas d'IgG sériques secondaire à une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques	Parfois	Parfois
Neurologie		
Syndrome de Guillain-Barré	Parfois	Non
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	Parfois	Parfois
Neuropathie motrice multifocale	Parfois	Parfois
Myasthénie grave	Parfois	Parfois
Sclérose en plaques	Parfois	Non
Dermatologie		
Dermatomyosite	Parfois	Parfois
Pédiatrie		
Thrombopénie immune – pédiatrie (< 16 ans)	Parfois	Non
Maladie hémolytique du nouveau-né (ictère hémolytique allo-immun)	Parfois	Non
Rhumatologie adulte		
Dermatomyosite	Parfois	Parfois
Rhumatologie pédiatrique		
Maladie de Kawasaki	Oui	Non
Dermatomyosite juvénile	Parfois	Parfois
Transplantation		
Taux bas d'IgG sériques secondaire à une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques	Parfois	Parfois

5. REFERENCES

- AAP. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- Abdel-Mageed A, Graham-Pole J, Del Rosario ML, Longmate J, Ochoa S, Amylon M, et al. Comparison of two doses of intravenous immunoglobulin after allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:929-32.
- AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français. MED08/B13. Paris: AFSSAPS; 2008.
- APIIEG. Asia Pacific Immunoglobulins In Immunology Expert Group. Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. Second Edition. Singapour: APIIEG; 2009.
- Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(Suppl 1):S9-56.
- Andersson U, Bjork L, Skansen-Saphir U, Andersson J. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes. *Immunol Rev* 1994;139:21-42.
- Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science* 2008;320:373-6.
- Arkel YS, Lynch J, Kamiyama M. Treatment of acquired von Willebrand syndrome with intravenous immunoglobulin. *Thromb Haemost* 1994;72:643-4.
- ASH. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. *Ann Intern Med* 1997;126:319-26.
- Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, Mamidi R, Uemura Y. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang* 1998;74:74-82.
- Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994;94:1729-35.
- Basta M, Fries LF, Frank MM. High doses of intravenous Ig inhibit in vitro uptake of C4 fragments onto sensitized erythrocytes. *Blood* 1991;77:376-80.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003;101:758-65.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Delignat S, Mouthon L, Weill B, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-alpha present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003b;48:3497-502.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Galicier L, Lepelletier Y, Webster D, et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood* 2004;104:2441-3.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Hermine O, Oksenhendler E, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Amelioration of differentiation of dendritic cells from CVID patients by intravenous immunoglobulin. *Am J Med* 2005;118:1439-40.
- BCSH. British Committee for Standards in Haematology. General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120: 574-96.
- Berger M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion. *Ann Intern Med* 1980;93:55-6.
- Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003;122:275-88.

- Blum M, Wigley FM, Hummers LK. Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg). *Medicine (Baltimore)* 2008;87:10-20.
- Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl 2):S571-81.
- Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17:75-80.
- Bouhlal H, Hocini H, Quillent-Gregoire C, Donkova V, Rose S, Amara A, et al. Antibodies to C-C chemokine receptor 5 in normal human IgG block infection of macrophages and lymphocytes with primary R5-tropic strains of HIV-1. *J Immunol* 2001;166:7606-11.
- Boulis A, Gool S, Ubel PA. Responding to the immunoglobulin shortage: a case study. *J Health Polit Policy Law* 2002;27:977-1000.
- Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immunoglobulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-7.
- Brennan V, Salome-Bentley N, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003;133:247-51.
- Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ, Baron MJ, Schonberger LB, Alter MJ, et al. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. A cohort study. *JAMA* 1996;276:1563-7.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8.
- Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007;21:101-17.
- Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:261-6.
- Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, Lesser ML, Paidas MJ, Huang CL, et al. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1414-23.
- Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006;17:1424-7.
- CEDIT. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques. Recommandations de bon usage des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes dans les indications reconnues par le Comité d'experts IgIV de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Paris: CEDIT;2004.
- CGSICLL. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902-7.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994;343:1059-63.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:94-100.
- Cohn E, Strong L, Hughes W. Preparation and properties of serum and plasma proteins IV: A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68:459-75.
- Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenburg C, Suvajdzic N, Donfrid M, Bogdanovic A. Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. *Hematol J* 2003;4:358-62.
- Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhedin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003;139:8-18.

- CSH. Conseil supérieur d'Hygiène. Avis du CSH concernant le risque de transmission de vCJD par transfusion de dérivés plasmatiques. Bruxelles:CSH; 2005. Avis n° 8048-5.
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
- Daoud YJ, Amin KG. Comparison of cost of immune globulin intravenous therapy to conventional immunosuppressive therapy in treating patients with auto-immune mucocutaneous blistering diseases. *Int Immunopharmacol* 2006;6:600-6.
- Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006;46:741-53.
- Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune gamma globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008;48:1598-601.
- Debre M, Bonnet MC, Fridman WH, Carosella E, Philippe N, Reinert P, et al. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1993;342:945-9.
- Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009;40:890-900.
- EDQM. The European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration. *European Pharmacopoeia* 2008;6:monograph 1527.
- EDQM. The European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Human normal immunoglobulin for intravenous administration. *European Pharmacopoeia* 2008b;6(Suppl 6.6):monograph 0918.
- Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;Issue 1:CD001797.
- Ehrlich JR, Tang L, Caiazzo RJ, Jr., Cramer DW, Ng SK, Ng SW, et al. The "reverse capture" autoantibody microarray : an innovative approach to profiling the autoantibody response to tissue-derived native antigens. *Methods Mol Biol* 2008;441:175-92.
- Eijkhout HJ, Van den Broek PJ, Van der Meer JW. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003;61:213-7.
- Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
- EMA. European Medicines Agency. Report of EMEA expert meeting on the revision of the Core SPC and Note for Guidance for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg). EMEA/CPMP/BPWP/361857/2006. London: EMA; 2008.
- Enk A, Fierlbeck G, French L, Girolomoni G, Hertl M, Jolles S, et al. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol* 2009;19:90-8.
- Erdman DD, Anderson BC, Török TJ, Finkel TH, Anderson LJ. Possible transmission of parvovirus B19 from intravenous immune globulin. *J Med Virol* 1997;53:233-6.
- Farber CM, Benoit Y, Boven K, De Baets F, Ferster A, Hoyoux C, et al. Déficiences immunitaires primaires : diagnostic, prise en charge, quelques perspectives. *Rev Med Brux* 2001;22:73-82.
- Feasby T, Banwell B, Benstead T, Brill V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(Suppl 1):S57-107.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka KI. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Issue 4:CD002277.
- Galeotti C, Maddur MS, Kazatchkine MD, et al. Immunoglobulines intraveineuses dans les maladies auto-immunes et inflammatoires: au-delà d'une simple substitution. *Transfus Clin Biol* 2009;16:75-9.

- GAO. United States General Accounting Office. Plasma Product Risks and Manufacturer's Compliance. GAO/T-HEHS-98-242. Washington: GAO; 1998.
- Gardulf A, Bjorvell H, Gustafson R, Hammarstrom L, Smith CI. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* 1993;92:200-4.
- Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-10.
- Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Issue 4:CD002936.
- Griffiths, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989;73:366-8.
- Hayakawa F, Imada K, Towatari M, Saito H. Life-threatening human parvovirus B19 infection transmitted by intravenous immune globulin. *Br J Haematol* 2002;118:1187-9.
- Healey CJ, Sabharwal NK, Daub J, Davidson F, Yap PL, Fleming KA, et al. Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus--screened intravenous immunoglobulin therapy. *Gastroenterology* 1996;110:1120-6.
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44.
- Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 1:CD002063.
- Hurez V, Kaveri SV, Mouhoub A, Dietrich G, Mani JC, Klatzmann D, et al. Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use. *Ther Immunol* 1994;1:269-77.
- Jahnke L, Applebaum S, Sherman LA, Greenberger PA, Green D. An evaluation of intravenous immunoglobulin in the treatment of human immunodeficiency virus-associated thrombocytopenia. *Transfusion* 1994;34:759-64.
- Kaveri S, Vassilev T, Hurez V, Lengagne R, Lefranc C, Cot S, et al. Antibodies to a conserved region of HLA class I molecules, capable of modulating CD8 T cell-mediated function, are present in pooled normal immunoglobulin for therapeutic use. *J Clin Invest* 1996;97:865-9.
- Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of auto-immune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
- KCE. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma? Bruxelles: KCE; 2009. KCE reports 120B.
- Kistler P, Nitschmann H. Large scale production of human plasma fractions. Eight years experience with the alcohol fractionation procedure of Nitschmann, Kistler and Lergier. *Vox Sang* 1962;7:414-24.
- Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Intravenous immunoglobulin: striving for appropriate use. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:185-98.
- Lawlor E, Power J, Garson J, Yap P, Davidson F, Columb G, et al. Transmission Rates of Hepatitis C Virus by Different Batches of a Contaminated Anti-D Immunoglobulin Preparation. *Vox Sang* 1999;76:138-43.
- Leger JM, Vargas S, Lievens I. Efficacy of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:248-55.
- Lever AM, Webster AD, Brown D, Thomas HC. Non-A, non-B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1984;2:1062-4.
- Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *Q J Med* 2000;93:751-5.
- Lin MW, Kirkpatrick PE, Riminton DS. How intravenous immunoglobulin is used in clinical practice: audits of two Sydney teaching hospitals. *Intern Med J* 2007;37:308-14.
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
- Marchalonis JJ, Kaymaz H, Dedeoglu F, Schluter SF, Yocum DE, Edmundson AB. Human autoantibodies reactive with synthetic autoantigens from T-cell receptor beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3325-9.

- Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiattelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-6.
- Mouthon L, Guillevin L, Tellier Z. Intravenous immunoglobulins in auto-immune- or parvovirus B19-mediated pure red-cell aplasia. *Auto-immun Rev* 2005;4:264-9.
- Mouthon L, Guilpain P. Immunoglobulines et physiopathologie: des indications actuelles aux indications potentielles. *La Revue de médecine interne* 2007;28(Hors Série 1):11-7.
- Müller-Breitkreutz K. Results of viral marker screening of unpaid blood donations and probability of window period donations in 1997. EPFA Working Group on Quality Assurance. *Vox Sang* 2000;78:149-57.
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited. *Blut* 1988;57:163-7.
- Munks R, Booth JR, Sokol RJ. A comprehensive IgA service provided by a blood transfusion center. *Immunohematology* 1998;14:155-60.
- NBA. National Blood Authority of the Australian Government. Criteria for the Clinical Use of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) in Australia. Canberra: NBA; 2007.
- Negi VS, Elluru S, Sibénil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007;27:233-45.
- NICHHD. The National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;325:73-80.
- Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
- Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006;26:65-72.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008;26:513-33.
- Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, Endo T, Sakai T, Obara M, et al. Delayed redistribution of CD27, CD40 and CD80 positive B cells and the impaired in vitro immunoglobulin production in patients with non-Hodgkin lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2007;137:349-54.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004000.
- Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006;26:265-73.
- Odum J, D'Costa D, Freeth M, Taylor D, Smith N, MacWhannell A. Cryoglobulinaemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:403-6.
- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. 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* 2006;117(Suppl 4):S525-53.
- ORBCON. Ontario Regional Blood Coordination Network. Ontario Intravenous Immune Globulin (IVIg) Utilization Management Guidelines. Ottawa: ORBCON; 2009.
- Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, Shopin L, Ben-Ami R. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005;16:313-8.
- Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527-9.

- Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJT, Cousens SN, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:296-304.
- Pendergrast JM, Sher GD, Callum JL. Changes in intravenous immunoglobulin prescribing patterns during a period of severe product shortages, 1995-2000. *Vox Sang* 2005;89:150-60.
- Pirofsky B, Kinzey DM. Intravenous immune globulins. A review of their uses in selected immunodeficiency and auto-immune diseases. *Drugs* 1992;43:6-14.
- Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G, et al. 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* 1998;161:3781-90.
- Provan D, Nokes TJC, Agrawal S, Winer J, Wood P. Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin. London: Department of Health; 2007.
- Provan D, Nokes TJC, Agrawal S, Winer J, Wood P. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Second Edition. London: Department of Health; 2008.
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 4:CD006501.
- Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang* 2010;98:12-28.
- Razvi S, Schneider L, Jonas MM, Cunningham-Rundles C. Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol* 2001;101:284-8.
- Robinson P, Anderson D, Brouwers M, Feasby TE, Hume H; IVIG Hematology and Neurology Expert Panels. Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(Suppl 1):S3-8.
- Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-6.
- Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin treatment: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-62.
- Sharief MK, Ingram DA, Swash M, Thompson EJ. I.v. immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1999;52:1833-8.
- Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010;24(Suppl 1):S28-50.
- Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010b;24(Suppl 1): S7-S27.
- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002;9:557-63.
- Spector SA, Gelber RD, McGrath N, Wara D, Barzilai A, Abrams E, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med* 1994;331:1181-7.
- Stiehm ER. Conventional therapy of immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press; 1999:448-58.
- Stiehm ER, Casillas AM, Finkelstein JZ, Gallagher KT, Groncy PM, Kobayashi RH, et al. Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: use of an old method with a new product. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:848-9.
- Strobel E, Schöniger M. False-positive hepatitis serology after administration of immunoglobulins. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1325-7.

- Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:705-12.
- Sundin U, Nava S, Hammarstrom L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998;112:341-6.
- Svenson M, Hansen MB, Ross C, Diamant M, Rieneck K, Nielsen H, et al. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood* 1998;91:2054-61.
- Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;82:3789.
- van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Leger JM, Van den Bergh P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2006;13:802-8.
- van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Issue 2:CD004429.
- van Schaik IN, Winer LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;Issue 2:CD001797.
- Vassilev T, Gelin C, Kaveri SV, Zilber MT, Boumsell L, Kazatchkine MD. Antibodies to the CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use. *Clin Exp Immunol* 1993;92:369-72.
- Vassilev TL, Kazatchkine MD, Van Huyen JP, Mekrache M, Bonnin E, Mani JC, et al. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use. *Blood* 1999;93:3624-31.
- Waller C. Historical perspective on blood & plasma products, the stakeholders and the issues. *Pharmaceuticals Policy and Law* (2005,2006);7:7-19.
- Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, Bierer BE, Small T, Miller KB, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:187-96.
- Wolff SN, Fay JW, Herzig RH, Greer JP, Dummer S, Brown RA, et al. High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy. A study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Ann Intern Med* 1993;118:937-42.
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;368:2061-7.
- Yap PL. The viral safety of intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1996;104(Suppl 1):35-42.
- Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837-41.
- Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion diseases. *Transfus Med Rev* 2008;22:58-69.

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis:

BAELE Philippe	(anesthésiologie - UCL);
BENOIT Yves	(hématologie-oncologie pédiatrique - UGent);
COENE José	(transfusion - Dienst voor het Bloed, Rode Kruis - Vlaanderen);

DE BACKER Daniel	(soins intensifs - ULB);
DENEYS Véronique*	(transfusion - Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique, UCL);
DELFORGE Michel	(hématologie - KUL);
DE PAEP Rudy*	(soins intensifs - UZA);
FARBER Claire-Michèle	(immunodéficiences - ULB);
FERRANT Augustin*	(hématologie clinique - UCL);
LAMBERMONT Micheline*	(transfusion - ULB; Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique);
LATINNE Dominique *	(biologie hématologique - UCL);
MATHYS Esther	(sang et dérivés sanguins, virologie - ISP);
MUYLLE Ludo*	(sang, tissus et cellules - UA; UZA; AFMPS);
PEERLINCK Kathelijne	(maladies de la coagulation et des vaisseaux sanguins - KUL);
SELLESLAG Dominik	(médecine interne, hématologie - AZBrugge);
SZABO Bertrand	(transfusion - Cliniques Reine Astrid Malmédy);
THOMAS Isabelle*	(virologie - ISP);
TOUNGOUZ Michel*	(immunologie, hématologie, transfusion - ULB);
VANDEKERCKHOVE Bart*	(biologie clinique, thérapie cellulaire - UGent).

Le groupe de travail a été présidé d'abord par M Michel TOUNGOUZ et ensuite par Mme Véronique DENEYS et le secrétariat scientifique a été assuré par Roland HÜBNER.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (European Science Advisory Network for Health), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant: <http://www.css-hgr.be/rss>.