



HAL
open science

Impact de la pénurie d'immunoglobulines polyvalentes sur la stratégie thérapeutique à l'HIA Sainte Anne

Carole Antoine

► **To cite this version:**

Carole Antoine. Impact de la pénurie d'immunoglobulines polyvalentes sur la stratégie thérapeutique à l'HIA Sainte Anne. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02510957

HAL Id: dumas-02510957

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02510957>

Submitted on 18 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Impact de la pénurie d'immunoglobulines polyvalentes sur la stratégie
thérapeutique à l'HIA Sainte Anne.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 8 Novembre 2019

Par Madame Carole ANTOINE

Née le 22 janvier 1991 à Maisons-Alfort (94)

Élève de l'École du Val-de-Grâce - Paris

Ancienne élève de l'École de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert

Président

Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles

Assesseur

Monsieur le Professeur DURAND Jean-Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur DEFUENTES Gilles

Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Impact de la pénurie d'immunoglobulines polyvalentes sur la stratégie
thérapeutique à l'HIA Sainte Anne.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 8 Novembre 2019

Par Madame Carole ANTOINE

Née le 22 janvier 1991 à Maisons-Alfort (94)

Élève de l'École du Val-de-Grâce - Paris

Ancienne élève de l'École de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert

Président

Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles

Assesseur

Monsieur le Professeur DURAND Jean-Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur DEFUENTES Gilles

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) *Surnombre*
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le Médecin Général Humbert BOISSEAUX

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES SAINTE-ANNE

Monsieur le Médecin Général Inspecteur Yves AUROY

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Médaille de la Défense Nationale – OR

Monsieur le Médecin Chef des Services de classe normale

Mehdi OULD-AHMED

Médecin chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

Monsieur le Médecin Chef des Services Hors classe Philippe REY

Coordinateur pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chef du service de pathologie digestive
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des palmes académiques

AU PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Jean-Robert HARLE,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Merci pour votre enseignement durant ces six mois à La Timone.

Soyez assuré de mes sentiments respectueux et dévoués.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Gilles KAPLANSKI,

Merci d'avoir accepté de m'accorder votre confiance en siégeant dans ce jury. Merci pour votre enseignement, votre bienveillance et votre disponibilité lors de ces deux semestres dans votre service. Merci d'enseigner avec le même entrain et la même simplicité l'histoire des rois de France ou celle du SAM. La qualité de votre service est le reflet de votre investissement sans faille et de votre sollicitude à l'égard de tout le personnel.

Monsieur le Professeur Jean-Marc DURAND,

Veillez accepter mes sincères remerciements pour votre présence dans ce jury ainsi que pour ces six mois d'enseignement dans votre service, merci de replacer toujours la clinique au centre de la médecine.

A MON DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Gilles DEFUENTES,

Merci de m'avoir témoigné votre confiance à travers la direction de ce travail de thèse. Merci de m'avoir soutenue durant ces cinq années d'internat, que ce soit sur le plan universitaire, culinaire ou littéraire. Votre enseignement, votre bienveillance et votre écoute me sont précieux.

A MES MAITRES, MILITAIRES OU CIVILS.

Mr Paris, merci pour votre enseignement, vos encouragements et votre soutien durant ces cinq ans.

Elodie, ton enfant a bien poussé, je suis désormais passée du côté obscur et te savoir auprès de moi me rassure énormément. Merci pour ta gentillesse et tes conseils.

Fabien, merci pour ton aide précieuse et ta disponibilité, laisse moi des carambars de temps en temps !

Audrey, pour ses qualités de déménageuse.

Mr Morand, merci pour votre implication dans la formation des internes et pour votre pédagogie.

Mr De Jaurreguiberry, pour votre apprentissage de la médecine en général et de l'oncologie en particulier.

Mr Bladé, pour votre enthousiasme, merci pour tous ces articles et ces supports mis à ma disposition.

Emilie, ton empathie n'a d'égal que ton humour, merci pour ces six mois à tes côtés.

Hélène Savini et toute l'équipe de Laveran pour cet apprentissage de l'infectiologie.

Ludovic Karkowski, merci pour ta disponibilité lors de l'écriture du mémoire, merci pour tes encouragements bienvenus lors de cette période chargée.

Mr Cellarier et l'équipe de cardiologie.

Mr Faivre et toute l'équipe de neurologie, malgré la charge de travail que vous abattez, vous avez toujours trouvé un moment pour nous apprendre la neurologie et je vous en remercie.

Mr Meaudre et l'équipe de la réanimation, merci d'avoir tombé le masque des réanimateurs pour m'apprendre énormément, et ce toujours dans la bonne humeur.

A l'équipe de La Timone pour ces six mois en votre compagnie.

Karin (à bientôt à Arkose) Rodolphe (j'espère que tu n'as pas eu trop peur pendant la présentation) et Pierre-André, vous participez grandement à l'attrait de ce service du 3^{ème} Nord, formateur et épanouissant.

AUX EQUIPES SOIGNANTES

A toutes les infirmières, aides soignantes, ASH et secrétaires qui m'ont tant appris et surtout ce que l'on apprend pas dans les livres.

Merci de m'avoir aidée au quotidien, à l'hôpital comme à la ville.

Catherine, première cadre et premier contact avec la rigueur militaire hospitalière, merci de m'avoir appris la médecine interne aussi vite, les patients te doivent beaucoup.

A Me Chapelle, Sylvie et toutes les cadres efficaces qui essaient tant bien que mal de faire tourner leur service malgré tous les obstacles.

A toutes les infirmières, aides soignantes et ASH que j'ai croisé(s) :

Caro, Christelle et Elisabeth, capables de garder le sourire en toutes circonstances, au boulot comme à la ville, je sortirai encore souvent mes vieilles. Merci Serge et Julien de nous tenir compagnie de temps en temps !

Aux équipes de Sainte Anne, médecine interne, neuro, cardio, réa, urgences, soins continus, HDJ, HMS, onco ...

Aux équipes du 3^{ème} Nord, quand on aime on ne compte pas et on signe pour un an ! Anne, Marine, Maelis, Béré, Angèle, Khardiata, Sarra, Fabienne, Sébastien, Fred, Agnès, merci de m'avoir supportée, massée, nourrie et bichonnée.

Aux secrétaires parfaites : Soumsoum, Delphine, Marion, Audrey, Carole et Lémia.

A MA FAMILLE

A ma mère, qui a su me transmettre son appétit pour la vie, son appétit tout court, une enfance heureuse et assez d'amour pour affronter le reste.

Merci d'avoir si tôt lu en moi ce que je deviendrai.

A Armel, merci de balayer tous mes chagrins et mes angoisses avec les blagues dont tu as le secret. Merci de m'avoir appris l'auto dérision, les clafoutis, le ski en combi rose fluo, Jean Claude Ameisen et ce que c'est d'avoir un père.

A Fabienne, merci de m'avoir accueillie.

A Bruno, pilier de la famille, phare dans la tempête, même si elles se font rares à Gujan. La vie nous réserve de belles surprises, merci d'avoir été l'une d'entre elles.

A Joëlle, merci d'avoir ouvert ton cœur et ton frigo à 4 gosses un peu remuants que tu ne connaissais pas et de nous avoir offert un foyer où se réunir.

A Clarinette, rugbywoman hors pair et Guigui meilleur guide de Paris, à tous ces bons moments à supporter nos blagues, merci de nous avoir fait une place dans votre vie.

A Nicroco, sushi lover s'il en est, merci d'être le grand frère drôle, aimant et attentionné quoiqu'un peu ballonné que toutes les sœurs rêvent d'avoir. A toutes ces soirées toulonnaises ou parisiennes, ces bons moments sur une île (d'Oléron) ou dans les airs. A la façon dont tu croques la vie et les Mac Lolo à pleines dents.

A Laurie, merci de m'accueillir quels que soient l'heure, le préavis et l'état dans lequel j'arrive. Tous tes bons soins me réchauffent le cœur et le ventre à chaque passage dans ce havre de paix qu'est votre appartement.

A Jéjé, de la Suisse naturellement ! Malgré les années et la distance, tu restes un pilier (de bar) dans ma vie et quoique tu en penses, un modèle. Je continuerai à te harceler pour que tu deviennes en plus de ça un skieur hors pair.

A Laurette, ma « petite » sœur. Merci de m'apprendre la vie et de bien vouloir en partager quelques morceaux avec moi. Je ne dirai jamais assez à quel point je suis fière de toi. Je sais que là tu rougis, de honte, mais un peu de plaisir aussi je l'espère.

A Mamie, modèle d'amour inconditionnel et inépuisable. Je resterai toujours dans tes bras cette petite fille de 8 ans que tu as tellement aidé.

A Grand-père, j'espère t'avoir rendu fier. Je tâcherai de toujours garder en moi l'objectif de te ressembler, sur le plan professionnel comme sur le plan personnel.

Merci à vous deux pour ces moments de paix et de bonheur à Angoulême, après 20 ans je n'arrive toujours pas à ne pas pleurer quand le train quitte la gare.

A Thibault, le temps passe et les soirées Crash Bandicoot sont bien loin mais chaque moment passé avec toi me rappelle que tu m'as fait une place dans ta vie et je t'en remercie. A Lise, merci de le rendre heureux.

A la famille Sauquet, à la famille Perrier, qui m'ont fait passer de si jolis moments.

A Chantillac et tous ses habitants, qui m'accueillent à bras ouverts pour me rappeler d'où je viens. Merci à Nathalie, Fabrice, Galen et Elmena d'avoir fait le déplacement jusqu'à Marseille pour nous fabriquer de nouveaux souvenirs à partager.

A MES AMIS

Aux amis de toujours, Mathilde et Mathieu. Nos rendez vous sont rares mais précieux et l'amitié est si vieille que rien ne l'entache.

Aux Olivier, rameaux bienveillants sous lesquels je me suis si souvent abritée.

A Candide (et sa famille).

A Bordeaux, Lyon, Marseille, Toulon, Dublin, Prague, Dubrovnik, Ablon, aux bars, boites, plages, paysages à couper le souffle, trains, bus, Mercos, métros, randos, aux Noel, aux soirées foie gras Monbazillac, à tout ce qu'on a découvert, aimé, détesté, perdu ensemble. A tout ce qu'il nous reste à vivre.

A Franck, merci de trainer ton boulet en haut du Faron et de m'avoir si souvent fait une place dans vos soirées en amoureux sans me faire passer pour un chandelier sympa.

A la crevette, qui illumine nos journées autant qu'elle raccourci vos nuits.

A cette bande de copains qui rendent les journées si belles et les soirées si drôles.

Merci de m'accepter telle que je suis, malgré les roulades de milieu de soirée, les tacles assassins sur les plages de Bretagne, cette tendance à l'organisation rigoureuse et mon goût prononcé pour les jeux de société.

A Momo, la croqueuse de vie. Deux grands yeux bleus et un sourire à toute épreuve.

Ta foi dans la bonté humaine m'impressionnera toujours et donne lieu à des histoires dont toi seule a le secret. Les soirées de la coloc me manquent souvent.

A Marty, ma meilleure copine, plus sensible et romantique que moi, un confident comme on en rêve longtemps sans en trouver. Baruch a résumé ce qui fait de toi un Homme si attachant « ne pas se moquer, ne pas déplorer, ne pas détester mais comprendre » Tu appliques cet adage à la lettre et me donne souvent des leçons sans le savoir.

A Robin, capable de grimper sur sa moto en lendemain de foy's pour venir reconforter une serpillère échouée sur son palier. Merci pour les polyphonies, les séances d'escalade, les descentes à ski à travers champs.

A Steven. Merci pour tes talents de personnel shopper, taxi, conseiller conjugal, prof de danse et philosophe du quotidien. Je viens de rajouter quelques points à ton égo mais Sara saura te faire redescendre de ta montgolfière et je l'en remercie.

A Alex et à ta famille bienveillante. Mon punching ball préféré, cible des plus grandes joies comme des plus grandes colères, désolée pour cette défaite au Yanniv dans les règles de l'art, je sais que tu t'en remettras. Merci d'être resté présent tout ce temps.

Merci Laurie pour tous ces bons moments et ta gentillesse à mon égard.

A Clément, les belles amitiés commencent parfois par quelques anicroches. Le premier basque ascendant vietnamien que j'ai pu côtoyer, toujours partant pour un paquito ou un Hao Hao.

A Rory, dont les déclarations d'amitié sobres sont aussi nombreuses (mais précieuses) que les jours sans surf. Vrai « classeur » mais faux méchant. Merci pour le vin de citron et les discussions bienveillantes de fin de soirée, les deux allant souvent de pair.

A Beber, qui abandonne de plus en plus son déguisement rustique au profit de ses vraies qualités, j'espère qu'on arrivera à organiser ce week end dans ta contrée.

A Minou, qui subit sans sourciller les veillées tardives et soigne nos maux de têtes matinaux en allant chercher le petit dej. Au premier triathlète fan de Nakamura.

A Mat, le seul à accueillir autant de filles dans le lit de son colloc. Tes passages chez nous sont toujours un plaisir même si il est difficile de te partager avec autant de monde !

A Gwen, beaucoup de points communs ont permis de sceller cette belle amitié, démarrée entre deux comptes-rendus et un pâté Henaff. Merci de m'incruster à chaque réunion de famille, même si j'ai dû nettoyer la litière pour y avoir droit ☺

A Tann et tes petits yeux rieurs qui ont égayé tellement de soirées, tu rayannes autant qu'un diamant volé sous le soleil de Mada.

Je vous promets de traverser la Méditerranée aussi vite que possible pour venir admirer ce nouveau Woodstock corse.

A Florent dit Gégé (l'ancien ?) et tous ces débats en suspens, merci pour toutes les belles lectures que tu m'as offertes, merci d'avoir essayé de bricoler chez moi, désormais je sais que les orthos ne savent pas planter de clou. Tu n'as cessé d'être un ami surprenant, attentionné et un SDF idéal.

A David, qui aura successivement joué avec brio les rôles de grand frère, colloc, patron, co interne, garde malade (ou garde-rat crevé), psychologue, confident, cobaye pour nourriture périmée ou nouvelle recette... ravie que tu n'aies pas choisi la chir, le travail sans toi c'est moins drôle... Merci à Aurélia de me choyer si souvent !

A Carol(in)e, je suis ravie d'avoir aussi souvent été confondue avec toi, même si ça a failli te couter cher et que tu n'avais pas besoin de pousser la ressemblance jusqu'à l'orthodontie. Merci le CRI pour cette belle rencontre (et la chouffe bien sur).

Aux miskinettes ter ter ter :

Dame Popo, Sieur Lulu et leur château. Saint Barnabé n'a plus de secret pour moi, au plaisir de partager de nouveaux bons moments avec le couple adorable que vous formez.

Wissam, dit Jawad meilleur logeur des 5 av. Merci de m'avoir accueillie, chouchoutée et boostée pendant cette période difficile. Grâce à toi je n'ai jamais eu le cafard !

Antoine, merci de nous supporter en gardant le sourire.

Trega, « on m'appelle l'OVNI » la plus marocaine des châtelaines, merci de nous transmettre ta joie de vivre et de m'avoir soutenue même de l'autre côté du monde.

Lolo la bien nommée, partenaire de vie toulonnaise trépidante, Sherlock Holmes des réseaux sociaux, inspecteur gadget des bons plans et amie en or.

A Jeannot, binôme en or des vendredis parisiens, guide aguerri du tour du monde culinaire, merci pour tous ces fous rires autour d'un lime and run ou d'un cours de cancérologie vétérinaire. Essaie de ne pas te transformer en vélo-pède bouclé.

A Gautier pour tous ces bons moments, ton humour, ta joie de vivre et ta gentillesse.

A Hélène, toujours un mot pour rire et une attention pour rassurer. En espérant venir à Chambéry au plus vite.

A Poney et Emilie, toutes les épreuves que vous avez supportées n'ont pas entaché cette joie de vivre et de partager qui vous caractérise.

A Ben et Adeline, toulousains épanouis, au plaisir de vous retrouver.

A Paul et Aurore, les plus sudistes des copains. Merci pour ces soirées endiablées et ces journées hantées, pour vos déboires capillaires et les repas au Chantilly.

A Edouard et Delphine, les bordelais de toujours. Merci Edouard pour ton soutien sans faille, je n'en serais pas là sans toi.

A Alex, Claire et leur petite Ariane aux yeux perçants.

A Juju, BB Brune lyonnais, chirurgien de l'extrême et blagueur hors normes, aucun changement depuis nos chambres voisines de P1, si ce n'est une jolie rousse que j'embrasse.

A Samir et tous ces bons souvenirs de Sai Sai, même si tu m'as échangée contre des figurines de sainté je te souhaite plein de bonheur avec « la plus belle »

A Maxime, dermatologue tout terrain et kiteur hors pair.

A Jean Derely, merci pour le diplomatico-raclette des révisions, l'école du vol et tous ces bons moments, en espérant vous voir plus souvent à l'avenir.

Aux jeunes, Julie, Mathieu, Dorian, Quentin et à ceux qui m'ont le plus supportée, nourrie, désaltérée et taquinée, à savoir Camille et Léon : meilleur roof top de Toulon, meilleure plancha, meilleurs cocktails et meilleurs fous rires. Cœur sur vous comme disent les djeuns.

A Quentin et ta patience à toute épreuve, merci de m'avoir confié plus que le transport du tableau. A Lulu et sa bonne humeur, les soirées dans la villa et la ludibox.

A Xavier le plus jeune d'entre nous et ses bons conseils.

Aux cointernes et désormais amis que j'ai croisé.

A Jessica, merci de m'avoir autant maternée que tes patients, un bel avenir se profile avec Alex.

A Antoine, le début et la fin, la grimpe clandestine à l'EPPA, les orchidées et les cafés matinaux. Merci pour ton efficacité redoutable et ton humour incessant.

A Ludivine, Vincent et Antoine, qui m'ont fait découvrir Marseille et Axigate, le cours Julien et La Conception, la cumbia et up to date, les crevettes au pastis et l'internat.

A Anaëlle et Marion, les petites piles électriques de Laveran.

A la guilde du love. 6 mois d'amour et de marrade.

Au clair de la moon, mon ami Pierrot. Zouzeur, instagrameur, bourreau des cœurs (des brancardiers). Une sensibilité hors norme et un bel avenir de bébetologue.

JB, un cœur d'artichaut dans un corps de culturiste russe. Merci pour tous ces bons moments autour d'un couscous ou d'une choré millimétrée.

A Marie qui nous accueille toujours comme des princes.

Alexis, comédologue ascendant toulonnais, je jure d'arrêter les faux plans ! En espérant poursuivre notre association de malfaiteurs à Toulon.

Bastinou, indépendantiste s'il en est, merci d'avoir pris ma place de poolette.

El patron, merci pour ta leçon de vie, merci de ne jamais pisser dans les violons mais bien d'en fabriquer.

A Milena, merci d'avoir calmé mes angoisses pendant ces six mois, même si tu t'en es parfois bien moquée. Aux piques niques sur la plage et aux tentatives d'escalade !

A Caroline, Anna et Olivier pour leur soutien dans ce dernier semestre.

Aux toulonnais qui m'ont ouvert leurs portes : la famille Ostermann, Christine et Thierry, Catherine et JC, Geneviève et Pierre.

A Marc, dont le sacrifice nous oblige et nous rappelle ce que vaut la vie.

ABREVIATIONS

AFSSaPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
AMM : autorisation de mise sur le marché
CI : contre indication
IgIV : immunoglobulines intraveineuses
IgG : immunoglobuline G
FIV : fécondation in vitro
EP : échanges plasmatiques
LNH : lymphome non Hodgkinien
LLC : leucémie lymphoïde chronique
NMM : neuropathie motrice multifocale
PTI : purpura thrombopénique immunologique
PIDC : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique =PRNC
PRNA : polyradiculonévrite aigue
PTT : protocole thérapeutique temporaire
PUI : pharmacie à usage intérieur
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
SAM : syndrome d'activation macrophagique
SEP: sclérose en plaques
TGF: tumor growth factor
TPO: thrombopoïétine
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C

Table des matières

Introduction	2
Matériel et méthodes	3
Résultats	5
A - Caractéristiques de l'échantillon.....	5
B - Indications.....	5
C - Autres traitements.....	7
D-Résultats en terme de pertinence	9
1. Pertinence des indications.....	9
2. Pertinence des posologies.....	11
E - Résultats en terme de non pertinence	12
1. Description analytique	12
2. Comportement des praticiens	13
3. Impacts de la non-pertinence sur l'efficacité thérapeutique.....	13
F - Etude d'efficacité dans le groupe B2	13
Discussion	15
Conclusion.....	18
Bibliographie	19
Annexes.....	20
Annexe 1 : comparatif des hiérarchisations 2013/2018	20
Annexe 2 : nouvelle proposition de hiérarchisation avril 2019	26
Annexe 3 : fiche de RCP	29

Introduction

La méthode de préparation des immunoglobulines polyvalentes remonte aux années 1940, lorsque Cohn met au point une technique de fractionnement à l'éthanol. (1)

Dès 1952, Bruton en fait la première utilisation à visée immunosubstitutive chez un enfant agammaglobulinémique de huit ans présentant des sepsis à pneumocoque à répétition. (2)

En 1981, P. Imbach et collaborateurs (3) entreprennent de traiter treize enfants atteints de PTI réfractaire ou aigu par de fortes doses d'IgIV et notent une réponse chez 100% d'entre eux.

Cette étude ouvre la voie à l'utilisation des IgIV en tant que traitement immunomodulateur, la physiopathologie expliquant la réponse sous ce traitement novateur restant imparfaitement expliquée.

Le peu d'effets secondaires, leur administration par voie intra veineuse et de plus en plus par voie sous cutanée ainsi que le coût relativement faible par rapport aux autres thérapeutiques ont grandement participé à l'augmentation, voire la relative banalisation de leur utilisation par les praticiens.

Ainsi, le nombre d'AMM des IgIV n'a cessé de croître depuis 1995, année de la première AMM délivrée. Cependant, leur production peine à augmenter car elle est soumise aux fluctuations d'approvisionnement en plasma et aux règles économiques de la concurrence internationale.

Ceci a entraîné depuis plusieurs années des situations de tension d'approvisionnement au sein des établissements hospitaliers, français et étrangers. Depuis 2003, l'AFSSAPS a mis en place un système de suivi national des approvisionnements pour le marché français en IgIV. La dernière mesure en date a consisté en une hiérarchisation des indications en trois catégories : les urgences vitales, les indications prioritaires et les indications non prioritaires (cf Annexe 1)

Mai 2018, date de mise en place de cette mesure, correspond à une période de forte tension d'approvisionnement. Cependant, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au retentissement de cet épisode récent de pénurie ayant imposé à un collègue d'experts, sous l'égide du Ministère des Solidarités et de la Santé, dans une relative urgence, de revoir le spectre des indications de façon plus resserrée.

Nous avons donc souhaité étudier l'évolution de la pertinence de la prescription des IgIV avant et après cette date, à l'Hôpital Sainte Anne, eu égard aux dernières recommandations de l'ANSM.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient l'étude de la justification de la non-pertinence en cas d'utilisation hors recommandation (effet centre ? effet praticien ? effet typologie de pathologie ?), des traitements alternatifs proposés et leur impact sur l'évolution des pathologies traitées et enfin l'évolution de la régulation de la prescription d'IgIV par la PUI de notre établissement durant cette période.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective, ayant recueilli l'accord du comité d'éthique de l'hôpital Sainte Anne.

A partir du registre de la pharmacie, nous avons extrait tous les patients ayant reçu des IgIV à l'Hôpital d'instruction des armées Sainte Anne, dix mois avant et dix mois après le 31 mai 2018, soit du premier août 2017 au 31 mars 2019 inclus, qu'il s'agisse de traitements antérieurs à cette période ou de nouvelles prescriptions.

Les patients ont été classés en deux groupes recouvrant deux périodes :

- Groupe A : patients ayant bénéficié d'IgIV entre le 1^{er} août 2017 et le 31 mai 2018. Dans ce groupe, les primo prescriptions étaient définies comme une prescription chez un patient n'ayant pas reçu d'IgIV depuis plus d'un an à la date de prescription des IgIV, dans notre hôpital ou ailleurs.

Le groupe A est divisé en deux sous-groupes :

Groupe A1 : patients bénéficiant d'une primoprescription d'IgIV (de novo ou antérieure au 1^{er} août 2016)

Groupe A2 : patient bénéficiant d'un traitement par IgIV antérieur au 1^{er} août 2017 et après le 1^{er} août 2016

- Groupe B : patients ayant bénéficié d'IgIV entre le 1^{er} juin 2018 et le 31 mars 2019, également divisé en deux sous-groupes :
 - o Groupe B1 : patient bénéficiant d'une primoprescription d'IgIV
 - o Groupe B2 : patients du groupe A poursuivant le traitement par IgIV

Pour l'inclusion dans un groupe, il était tenu compte de la date de primoprescription au CHU et non à l'HIA pour les patients transférés du CHU entre le 1^{er} août 2017 et le 31 mars 2019.

La figure 1 résume le déroulement de l'étude.

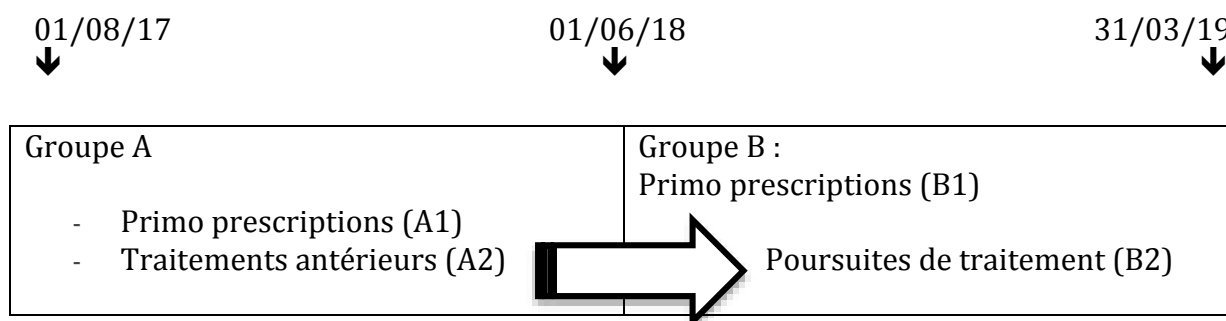


Figure 1 : chronogramme de l'étude

Nous avons ensuite recueilli via le dossier informatique le service prescripteur, l'indication du traitement, les antécédents des patients notamment la présence d'une insuffisance rénale ou d'une immunosuppression (traitement immunosuppresseur (corticothérapie, chimiothérapie, biothérapie), diabète, asplénie, séropositivité VIH, alcoolisme chronique, cirrhose, insuffisance rénale et/ou hypogammaglobulinémie) les traitements antérieurs ou associés aux IgIV, la posologie d'IgIV lors de la cure et la durée moyenne de l'intercure.

Nous avons ensuite dressé un état des lieux des pratiques locales avant et après la hiérarchisation de prescription, en comparant la proportion de prescriptions respectant les indications ANSM prévalant entre 2013 et mai 2018, les indications ANSM opposables dès juin 2018 et leur répartition en fonction des spécialités et des pathologies. (Annexe 1)

Nous avons également recueilli l'efficacité ou non des IgIV, en les considérant comme efficaces si le traitement était poursuivi et que le praticien le décrivait comme tel.

De plus, nous avons relevé les variations de doses ou les espacements de cure, ainsi que leurs conséquences pour les patients concernés.

Les données récoltées ont ensuite été analysées en analyse univariée par un test du Khi deux de Pearson ou par test exact de Fisher lors de petits effectifs pour les variables qualitatives et par un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les analyses ont été réalisées sur le site (<https://www.pvalue.io>), interface graphique du logiciel de statistique R.

Résultats

A – Caractéristiques de l'échantillon

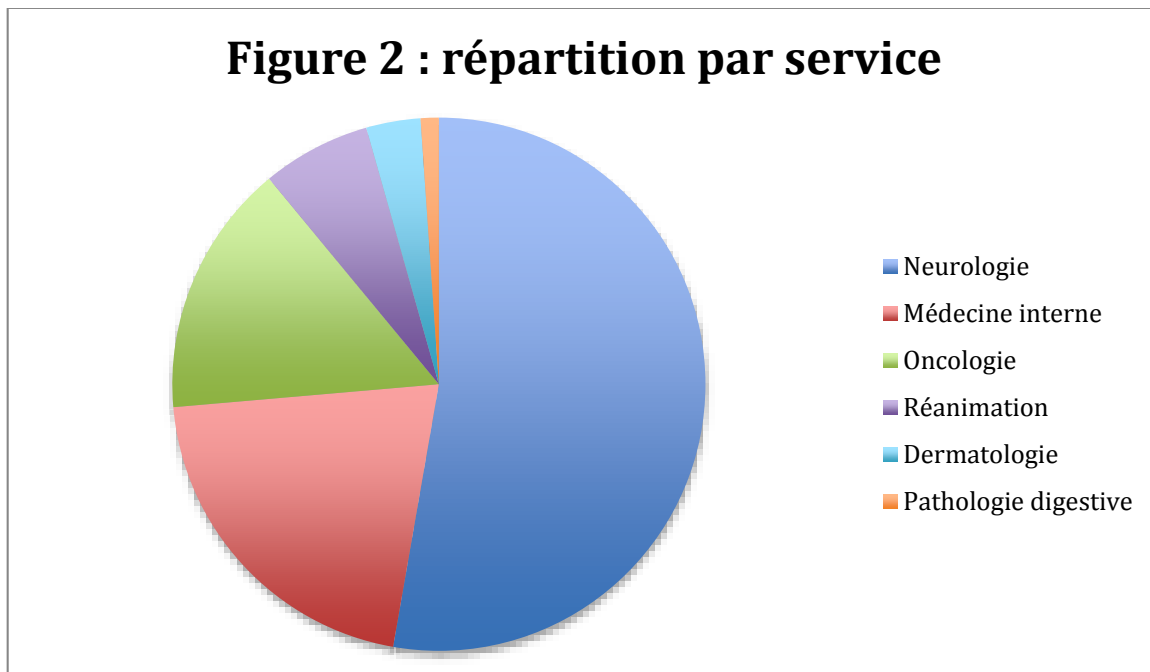
Nous avons inclus 92 patients, du premier août 2017 au 31 mars 2019.

65 patients ont été inclus avant fin mai 2018 et 27 ont bénéficié de l'introduction d'IgIV après cette date.

L'âge moyen de début de traitement était de 58,8 ans [18-88] ; la population était composée de 46% d'hommes.

Les patients avaient un antécédent de néoplasie dans 17 % des cas, présentaient une immunodépression dans 46 % des cas et une insuffisance rénale dans 13% des cas.

Les services prescripteurs étaient répartis comme suit : en premier lieu la neurologie (48 patients, soit 52%), puis la médecine interne (21%), l'onco-hématologie (16%), la réanimation (7%), la dermatologie (3%) et enfin la pathologie digestive. (1%). [Fig. 2]



Les deux groupes A et B n'étaient pas différents en terme d'âge et de sexe ratio.

La répartition des services ou des pathologies ne changeait pas de façon significative après mai 2018. De même, la proportion de malades passant en RCP ne variait pas.

B - Indications

Dans 48 % des cas, il s'agissait du traitement d'une poussée, donc entrepris en urgence.

Dans les autres cas, les patients étaient traités en moyenne depuis quatre ans et demi, avec une durée maximale retrouvée de 22 ans et minimale d'un mois.

Les indications des immunoglobulines étaient les suivantes [Fig 3 ; Fig 3a ; Fig 3b]

- six patients (quatre déficits immunitaires primitifs et deux déficits immunitaires secondaires) étaient traités à visée immunosubstitutive.

- A visée immuno modulatrice,
44 patients étaient traités de façon aiguë, à savoir 18 pour une PRNA (18%), onze pour une myasthénie (12%), dix pour un PTI (11%), un pour une pancytopénie post transfusionnelle, un pour une multinévrite post hépatite E, un pour une anémie par blocage de maturation, un pour une pancytopénie par envahissement médullaire, un pour un choc septique à Staphylocoque sécréteur de toxine de Panton Valentine.
42 patients étaient suivis dans le cadre d'une immunomodulation chronique : 20 patients pour une PRNC (22 %), 13 pour une (dermato) polymyosite (14%), six pour une neuropathie motrice multifocale ou une neuropathie motrice et sensitive multifocale (7%), un pour une mucinose papuleuse, un pour un scléromyxoedème de Buschke, un pour une maladie de Charcot Marie Tooth pseudo inflammatoire.

Figure 3 : Répartition par pathologie

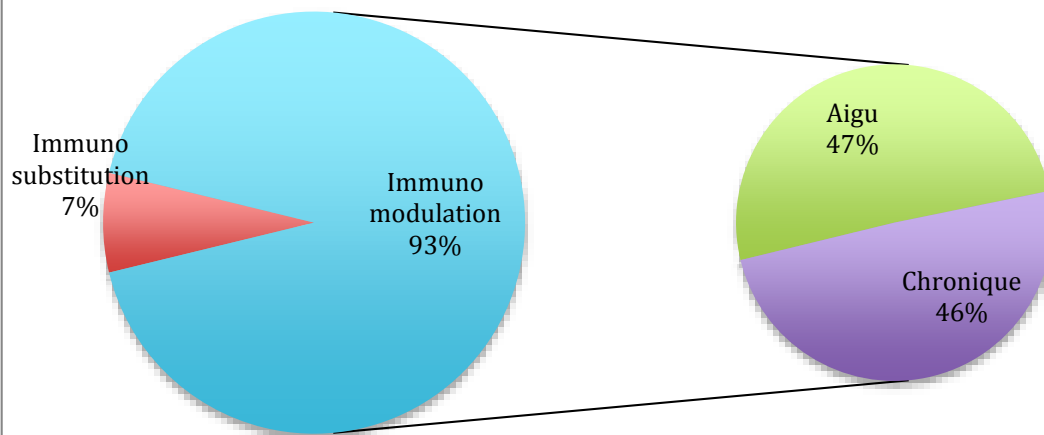


Figure 3 a : Immunomodulation aiguë

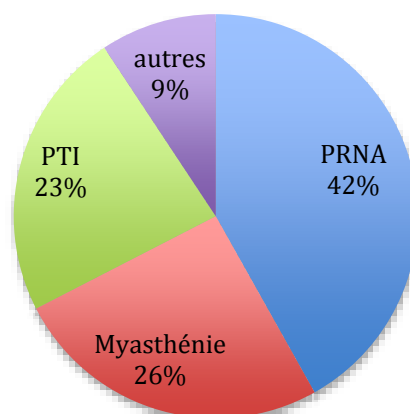
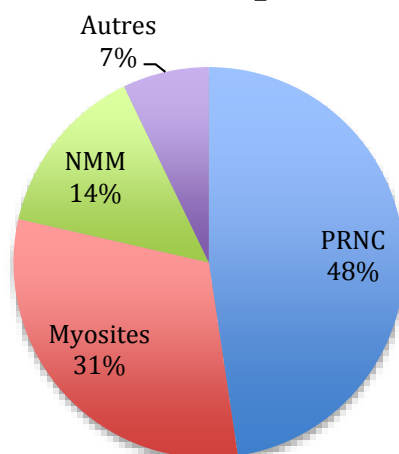


Figure 3 b : Immunomodulation chronique



Le tableau 1 ci-dessous représente les différentes indications dans les deux groupes

	Avant mai 2018 (groupe A)	Après fin mai 2018 (groupe B)	VALUE
IS	4	6	0,32
PRNA	9	9	0,69
PTI	6	4	1
Myasthénie	8	3	0,35
PRNC	19	9	0,25
NMM	4	4	0,72
Myosites	12	9	1
Autres	3	5	0,29

Tableau 1 : répartition des pathologies entre les deux groupes A et B

C - Autres traitements

Les traitements antérieurs, associés ou ultérieurs comportaient une corticothérapie systémique dans 48 % des cas, de l'azathioprine dans 22% des cas, du rituximab dans 17% des cas, du méthotrexate dans 9 % des cas, un agoniste du récepteur de la TPO dans 5 % des cas, du mycophénolate mofétil ou des échanges plasmatiques dans 4 % des cas, hydroxychloroquine, splénectomie, vincristine dans 3 % des cas, RFC (Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide) ou bortezomib dans 1% des cas. Les différents traitements sont résumés dans les figures 4 et 5.

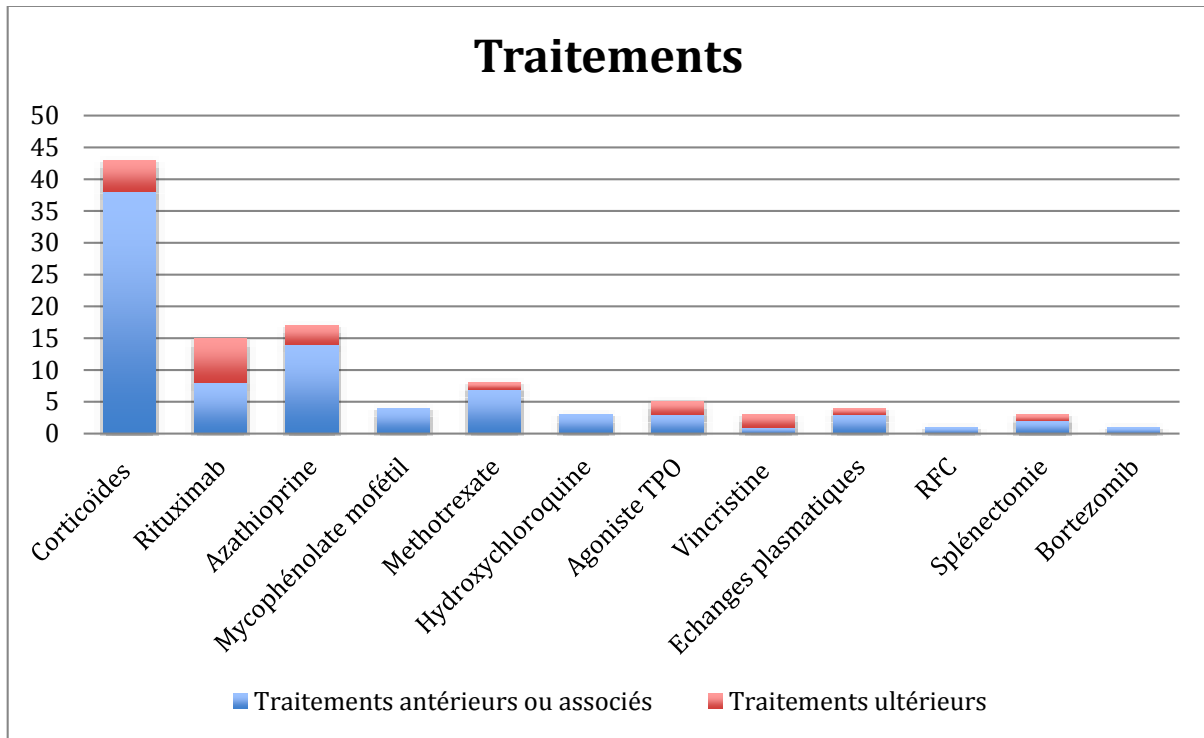


Figure 4 : Traitements antérieurs ou associés et traitements ultérieurs, tous groupes confondus

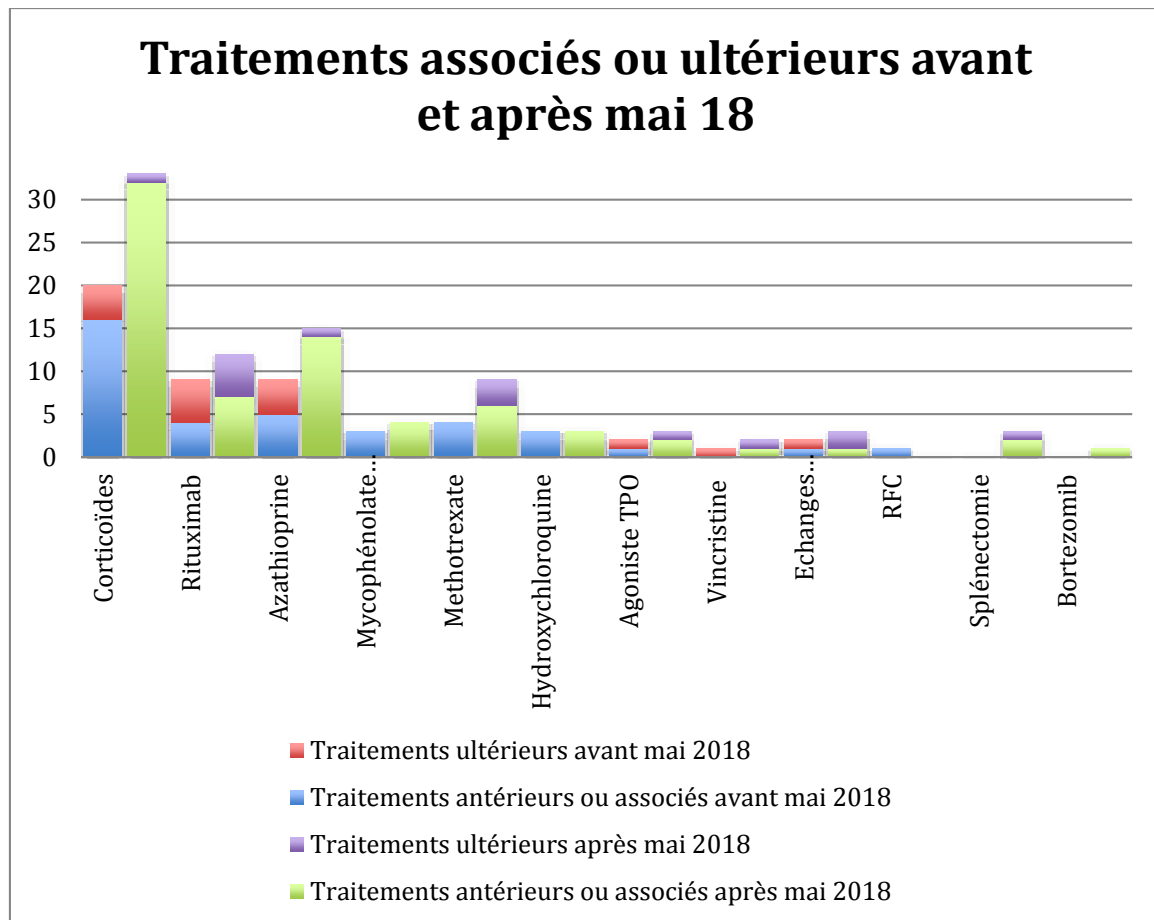


Figure 5 : traitements antérieurs ou associés et traitements ultérieurs suivant les périodes.

D–Résultats en terme de pertinence

1. Pertinence des indications

a - Groupe A

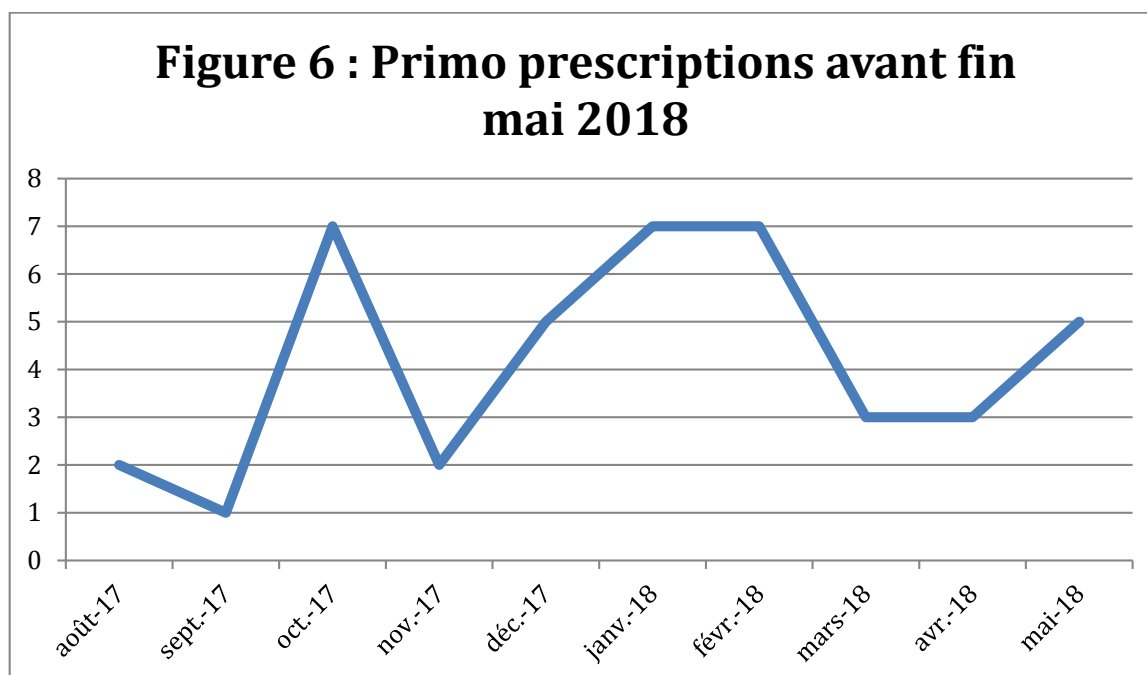
65 patients ont été inclus avant fin mai 2018.

42 correspondaient à des primo prescriptions (groupe A1) ; [Fig. 6]

Ces dernières respectaient les recommandations ANSM en cours pour 37 patients.

Les 23 autres étaient déjà traités avant la période d'inclusion (Groupe A2) : parmi ces 23 patients, 22 respectaient les recommandations ANSM en cours.

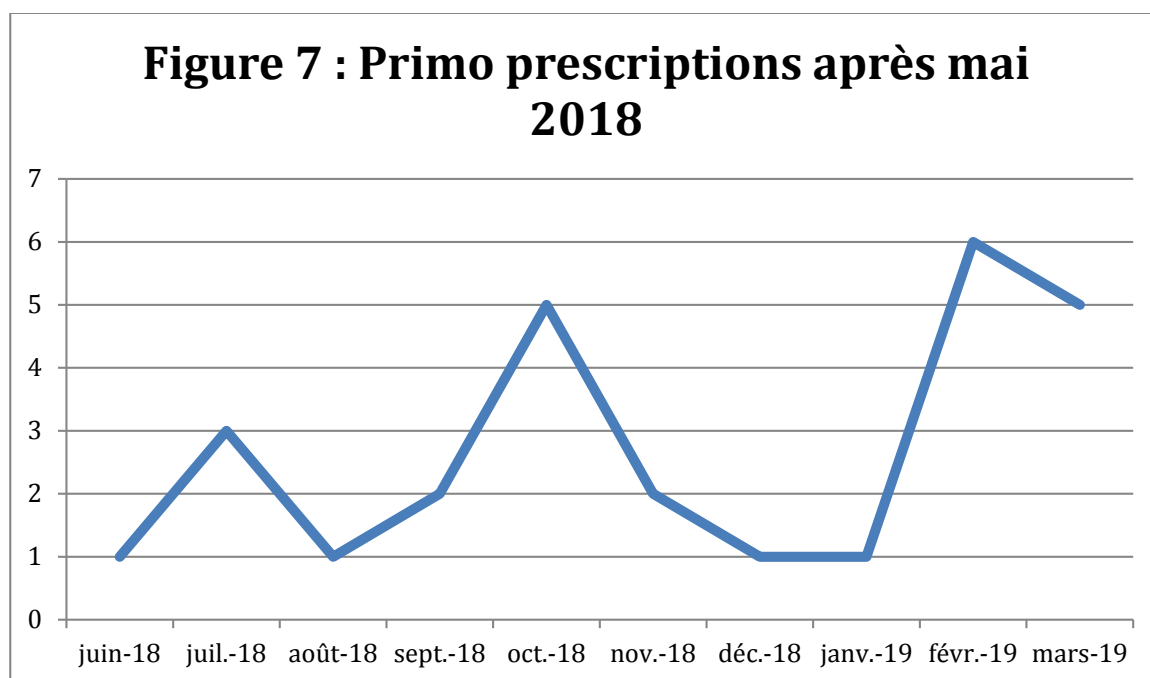
Ainsi, dans ce premier groupe A, 59 patients soit 90% respectaient les recommandations ANSM 2013.



b- Groupe B

➤ Pertinence des primoprescriptions postérieures à mai 2018 (Groupe B1)

Après mai 2018, nous avons comptabilisé 27 primoprescriptions, soit une diminution de 36 % par rapport aux dix mois précédents. [Fig. 7]



Parmi les 27 primo prescriptions ayant eu lieu après mai 2018, 19 soit 70% étaient en accord avec les nouvelles recommandations.

- Pertinence après mai 2018 des prescriptions concernant les patients antérieurement traités (Groupe B2)

23 ont continué à recevoir des IgIV : seulement 7, soit 30% d'entre eux respectaient les nouvelles recommandations.

Parmi les patients inclus avant mai 2018, 42 patients n'ont pas reçu d'IgIV après mai 2018 pour les raisons suivantes : 22 patients concernés par le traitement d'une crise ou d'une poussée, 11 traitements jugés inefficaces, 3 patients perdus de vue, 3 changements thérapeutique, 3 décès.

Le tableau 2 résume la prise en charge thérapeutique de ces patients

Pathologie	Nb de patients	Pertinence 05/18	RCP	Espacement ou diminution des doses	Autre thérapeutique	Arrêt	Rechute
NMM	3	2	2	2			1
DI	4	3	0	3		1	1
PRNC	7	2	2	4	AZT	1	2
Mucinoase	1		0	1	MMF		1
DM	8		2	6		2	3

Tableau 2 : prise en charge des patients antérieurement traités

L'analyse de pertinence est résumée dans la Figure 8.

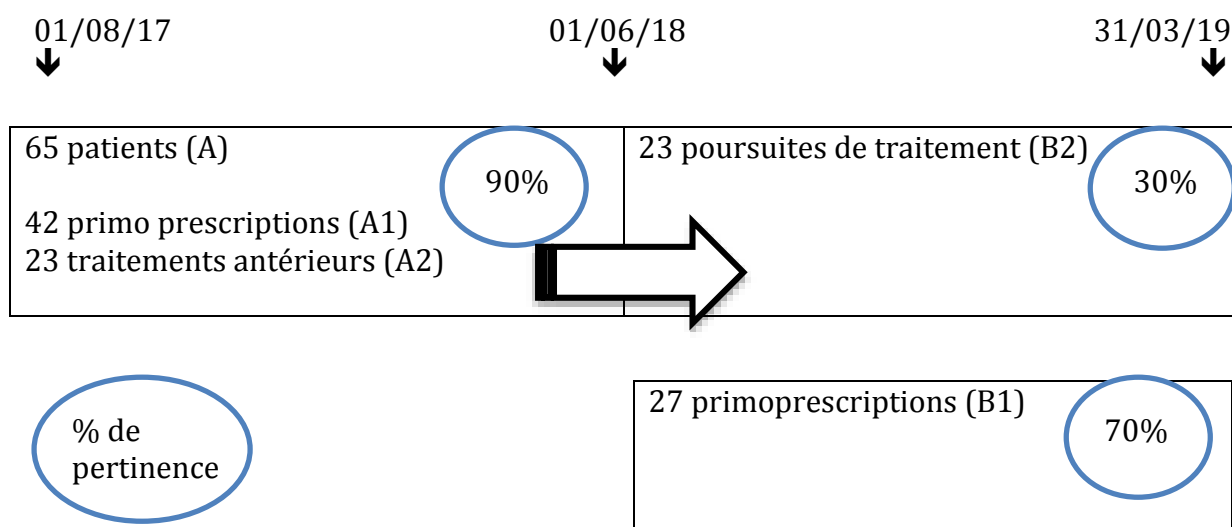


Figure 8 : synthèse de l'étude de pertinence des indications

2. Pertinence des posologies

La posologie était le plus souvent de deux grammes par kilogramme de poids corporel [g/kg] (69% des cas).

Dans 21% des cas elle était d'un gramme par kilo, dans 5% des cas d'un demi gramme par kilo, dans 3% de moins d'un demi gramme par kilo et dans 2 % des cas d'un gramme et demi par kilo.

Le tableau 3 représente les doses administrées en fonction des pathologies.

L'adéquation représente le pourcentage brut d'adéquation aux doses recommandées, la justification représente le pourcentage de pertinence après examen du dossier et recherche de justification de l'écart aux recommandations.

Concernant la myasthénie, un patient a bénéficié d'une posologie réduite sans justification.

Pour le PTI, un patient a bénéficié de 2 g/kg répartis en J1 et J3 comme recommandé en cas de persistance des signes de gravité, les autres écarts à la dose ne sont pas justifiés.

Les écarts à la dose recommandée dans les PRNC et les NMM sont dus à des diminutions posologiques, conduites dans le cadre de pathologies en réponse.

Enfin, pour les déficits immunitaires, deux patients n'ont jamais bénéficié d'une tentative de décroissance des doses et deux autres ont rechuté lors de la diminution.

La pertinence posologique après justification était de 90 %.

	Dose administrée en g/kg					adéquation	justification
	< 0,5	0,5	1	1,5	2		
Myasthénie	0	0	0	1	10	90%	90%
PRNA	0	0	0	0	18	100%	100%
PTI	0	1	7	1	1	80%	80%
PRNC	1	0	1	0	18	90%	95%
NMM	0	0	2	0	4	66%	100%
DM	0	0	6	0	7	54%	100%
D.immunitaire	2	4	0	0	0	33%	66%
Autres	0	0	2	0	6	?	?

Tableau 3 : Doses administrées en fonction des pathologies.

Les données de la pharmacie hospitalière nous révèlent que 10 mois avant mai 2018, la consommation d'IgIV s'élevait à 10940 grammes, soit 351 847,26 euros.

Dix mois après mai 2018, elle chute à 10025 grammes, soit 325 542,37 euros, ce qui correspond à une diminution absolue de 8%.

La répartition des doses administrées ne varie pas.

E – Résultats en terme de non pertinence

1. Description analytique

Dans le groupe A des 65 patients inclus avant fin mai 2018, les patients hors recommandations étaient deux PTI dont le score hémorragique était faible, une multinévrite post hépatite E, une neuropathie périphérique post chimiothérapie, une mucinose papuleuse et un scléromyxœdème de Buschke.

Dans le groupe des primo prescriptions après mai 2018 (B1), les patients hors recommandations étaient :

- une pancytopenie post transfusionnelle
- une pancytopenie sur envahissement médullaire
- une thrombopénie post chimiothérapie
- une anémie par blocage de maturation
- une bactériémie à staphylocoque sécréteur de toxine de PVL
- une maladie de Charcot Marie Tooth
- une dermatomyosite sans trouble de déglutition
- un PTI avec faible score hémorragique

Dans le groupe de patients ayant poursuivi le traitement, (B2) les patients hors recommandation étaient :

- une patiente présentant un déficit secondaire sans infection
- une mucinose papuleuse
- huit (dermato) polymyosite sans trouble de la déglutition ni passage en RCP
- cinq PRNC sans RCP ni avis du centre de référence
- une NMM sans RCP ni avis du centre de référence

En somme, les motifs de non observance des recommandations relevaient de la pathologie (gravité, inefficacité ou contre-indication au traitement) dans 13 cas soit 44% des patients, d'un défaut d'observance ou d'adaptation aux recommandations dans 15 cas soit 51 % des cas.

Dans 4 % des cas il n'était pas retrouvé de justification.

2. Comportement des praticiens

Les praticiens ont procédé à une diminution des doses dans 14% des cas et à un espacement des cures dans 30 % des cas. Des effets secondaires à type de rechute ont été observés dans 38 % des cas lorsqu'une modification thérapeutique a été initiée, qu'il s'agisse d'un espacement des administrations ou d'une diminution des posologies par cure d'IgIV. (Espacement ou diminution des IgIV).

3. Impacts de la non-pertinence sur l'efficacité thérapeutique

La proportion d'efficacité thérapeutique est statistiquement différente selon le respect ou non des recommandations 2013, contrairement au suivi des recommandations 2018. Ceci est résumé dans le tableau 4. Ainsi, il semblerait que le non-respect des recommandations thérapeutiques 2018 n'implique pas de non efficacité.

	Absence d'efficacité thérapeutique (n = 25)	Efficacité thérapeutique (n = 67)	n	p	test
Recommandations 2018	10 (40%)	42 (63%)	52	0.086	Chi2
Recommandations 2013	17 (68%)	62 (92.5%)	79	<0.01	Fisher

Tableau 4 : efficacité thérapeutique en fonction du respect des recommandations.

F – Etude d'efficacité dans le groupe B2

Nous avons étudié les caractéristiques des patients du groupe B2 en terme d'appartenance au sous-groupe A1 ou A2 durant la première partie de l'étude : 7 d'entre eux appartenaient au groupe A1 et 16 au groupe A2.

Ainsi, seulement 16% des primo prescriptions (A1) ont été poursuivies, contre 70 % des prescriptions antérieures (A2).

Parmi les 23 poursuites de traitements durant la seconde période, les 7 patients traités dans le cadre des nouvelles recommandations ont été efficacement traités.

Concernant les 16 autres patients, s'affranchissant du respect des nouvelles recommandations, huit n'ont pas eu de rechute et huit ont présenté une rechute. Le patient présentant un déficit secondaire sans infection n'a plus reçu d'IgIV et n'a pas présenté de rechute à ce jour.

Le patient présentant une mucinose papuleuse n'a pu avoir d'IgIV de mai à novembre 2018 et a rechuté sur cette période. Il s'est à nouveau amélioré dès la reprise des cures.

Un patient porteur d'une NMM a bénéficié de l'espacement des cures de six à huit semaines sans rechute.

Quatre des cinq PRNC ont bénéficié de l'espacement des cures mais deux ont rechuté.

Enfin, huit dermatomyosites étaient concernées :

- deux patients ont bénéficié d'un espacement de dose progressif, un d'un relais par mycophénolate mofétil et un quatrième d'un espacement de dose avec majoration du mycophénolate mofétil, toutes sans rechute.
- quatre patients ont dû voir les cures espacées rapidement du fait de la pénurie et ont présenté des rechutes, sensibles à la réintroduction d'une corticothérapie mais au prix d'un déséquilibre diabétique majeur chez l'un d'entre eux.

En résumé

90 % des prescriptions d'IgIV entre le 1^{er} août 2017 et le 31 mai 2018. étaient pertinentes.

Seulement 30% des patients continuant les IgIV après cette période conservaient la pertinence de la prescription.

A contrario, 70% des primo prescriptions d'IgIV postérieures au 31 mai 2018 s'avéraient pertinentes.

Les défauts de pertinence relevaient majoritairement de pathologies graves en échec ou présentant une contre-indication à l'utilisation de traitements alternatifs, parfois d'un défaut d'adaptation du praticien et/ou de la non observance d'un critère opposable inscrit dans les recommandations 2018 pour une pathologie donnée.

La consommation d'IgIV est restée stable tout au long de la période de l'étude.

Le non-respect des recommandations semble ne pas avoir eu d'impact significatif sur la réponse thérapeutique.

Discussion

L'évolution des pratiques médicales, en particulier l'acte de prescription, doit répondre de plus en plus fréquemment à l'évolution des recommandations de bonne pratique, inspirées des AMM, des instructions collégiales des sociétés savantes... mais aussi aux fluctuations des approvisionnements en produits de santé, régies par la loi du marché. Depuis 2010, l'AFSSaPS puis l'ANSM ont régulièrement publié des propositions de hiérarchisation en réponse aux périodes de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français (4,5).

En matière d'immunothérapie par les IgIV, la période de rédaction de notre travail de thèse est concernée par les recommandations de 2013,(4) puis celles de 2018, (Annexe 1) avec une valeur opposable de ces dernières, davantage restrictives, et le plus souvent le fruit d'une réunion de concertation pluridisciplinaire ou bien de la mise en application d'un avis d'experts.

Ces évolutions à cadence rapide ont nécessité, une fois les dernières recommandations publiées, l'adaptabilité des praticiens et le développement de pratiques davantage collégiales qu'auparavant.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant évalué les pratiques concernant les restrictions d'utilisation des IgIV, en réponse à la pénurie d'approvisionnement connue depuis 2017.

Notre travail est donc original dans son rationnel et ses objectifs. En effet, les audits de pratique et les études de pertinence en terme de prescription d'IgIV sont rares en médecine adulte et concernent surtout les spécialités de pédiatrie et neurologie (6,7). A l'instar de nos résultats, une étude iranienne publiée en 2019 (8), réalisée dans un centre hospitalo-universitaire, signalait la forte prévalence des prescriptions d'IgIV en neurologie (46%), majoritairement pour la prise en charge des PIDC. Seuls 18,5% des patients répondaient pertinemment aux recommandations de la FDA (ces dernières excluant la PRNA, la myasthénie et les dermato-polymyosites). Nous n'avons retrouvé aucune étude détaillant la gestion de la pénurie en IgIV en terme de comportement des praticiens, de recours alternatifs et d'impact sur la morbidité.

Nos résultats tendent à montrer l'absence de prise en compte significative des nouvelles recommandations de 2018 lorsque les patients étaient traités antérieurement par IgIV, surtout dans le groupe des patients n'ayant pas bénéficié d'une primo-prescription entre le 1^{er} août 2017 et le 31 mai 2018, et présentant une pathologie stable et bien équilibrée. A contrario, les primo-prescriptions postérieures au 1^{er} juin 2018 étaient pertinentes un peu plus de deux fois sur trois avec les nouvelles recommandations. Cette proportion, certes inférieure aux 90% de pertinence du groupe A, peut trouver une part d'explication dans le fait que notre seconde période d'étude (groupe B) débute immédiatement après la date d'opposabilité des nouvelles recommandations, à un moment où la diffusion de ces dernières commençait seulement.

En matière de primo-prescriptions, si elles sont numériquement moins fréquentes dans la seconde période d'observation de notre étude, elles concernent les mêmes services, dans les mêmes proportions et pour la même typologie de patients.

Les patients rechuteurs étaient essentiellement ceux pour lesquels les administrations avaient été espacées et/ou les posologies revues à la baisse et/ou les IgIV arrêtées, avec un « effet praticien » certain : dans l'urgence et en l'absence d'anticipation, les patients

ont eu tendance à rechuter ; en cas d'anticipation et de recours alternatif à l'immunosuppression/immunomodulation avec une autre molécule, les rechutes ont été moins fréquentes.

Surtout, il n'existe dans les dossiers médicaux consultés aucune traçabilité de la réflexion collégiale imposée désormais par les recommandations : la prescription est essentiellement le fait d'une décision individuelle d'un praticien (celui qui prescrit ou qui est référent du patient dans le logiciel de soin), l'adaptabilité à la pénurie également (espacement des perfusions, modifications des posologies par cure, abandon des IgIV), le dialogue avec le pharmacien hospitalier aussi.

A ce niveau, le rôle de la PUI mérite également d'être évoqué : nous avons été confronté à une rigueur inédite, conforme aux nouvelles recommandations, pour certains patients chroniques équilibrés sous IgIV ; et paradoxalement, nous avons constaté des feux verts de délivrance pour des pathologies hors recommandations, dans des champs nosologiques parfois surprenants (pancytopenie post-transfusionnelle ou par envahissement médullaire, thrombopénie post-chimiothérapie)

Notre étude présente cependant plusieurs biais.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, intéressant un hôpital d'instruction des armées, dans lequel certaines spécialités ne sont pas présentes (en particulier, pour le sujet qui nous intéresse, la pédiatrie), sous-entendant un « effet centre » attendu. De plus, la faible taille de notre établissement l'a rendu particulièrement sensible à la mise en tension d'approvisionnement en IgIV, davantage, par exemple, que le CHU de Marseille, avec lequel nous collaborons régulièrement. Par exemple, trois patients étaient suivis conjointement par des praticiens du CHU et de l'HIA : la proposition locale incontournable d'espacement des administrations d'IgIV a été refusée par les praticiens du CHU, motivant le transfert des patients à Marseille pour la suite de la prise en charge. Nous avons arbitrairement décidé d'exclure les patients traités au domicile, ces derniers s'inscrivant le plus souvent dans le cadre de traitements substitutifs, et répondant aux indications encore reconnues par l'ANSM. A priori, ce choix impacterait donc peu, voire nullement, les conclusions de notre travail.

Enfin, le service de réanimation de notre établissement a connu une période se superposant à notre durée d'observation, durant laquelle la capacité de prodiguer des échanges plasmatiques était absente. Récemment, cette option thérapeutique a été réactivée, et a pu contribuer, pour certains patients du groupe B, à la réduction du recours qualitatif et quantitatif aux IgIV dans des indications comme la PRNA, les crises myasthéniques... ainsi que recommandé dans la littérature (9).

Alors que notre travail de thèse était presque abouti, l'ANSM publiait en juin 2019, une nouvelle hiérarchisation dans la prescription des IgIV (annexe 2).

Nous avons donc appliqué ces dernières injonctions aux patients du groupe B de notre étude : 61% vs 70% des primoprescriptions d'IgIV et 33% vs 30% des poursuites de traitements demeurent pertinentes.

L'impression générale est donc celle d'un renforcement des restrictions d'indications des IgIV dans les mois et années à venir, imposant une modification dans nos pratiques de prescription, de surveillance et de régulation de l'utilisation de ces dernières.

Dans cette intention, nous proposons aux praticiens des spécialités concernées une réunion de concertation pluridisciplinaire « IgIV-HIASA », dont le rythme reste à définir pour les indications non urgentes (entre une fois par semaine et une fois par quinzaine par exemple), et dont la traçabilité sera désormais assurée grâce au renseignement par les parties de la fiche de RCP présentée en annexe 3, à inclure dans l'onglet "formulaire" de notre logiciel de soins.

Nous proposons une sensibilisation à cette modalité pratique en commission médicale restreinte courant du dernier trimestre 2019 pour une mise en application à compter du 1^{er} janvier 2020.

Des audits de pratique ciblant pertinence et approche médico-économique en terme d'IgIV pourraient ensuite être programmés courant du 4^o trimestre 2020.

Conclusion

L'utilisation thérapeutique des IgIV répond, en France, à un cadre réglementaire de plus en plus contraint, pour tenter de pallier les tensions d'approvisionnement voire la pénurie rencontrée en 2017, et sujette à se reproduire.

Notre étude de pertinence, monocentrique (HIA Sainte Anne, Toulon) et rétrospective (dix mois avant et après la diffusion des recommandations de mai 2018), démontre une tendance à maintenir les IgIV en cas de pathologie antérieure bien équilibrée sous ce type de traitement, indépendamment des termes des nouvelles recommandations et de leur actualisation. Ceci dégrade donc les scores de pertinence de leur prescription au cours du temps.

Pour les patients naïfs, l'adhésion aux recommandations est meilleure, mais encore imparfaite, dans un contexte d'effet centre et surtout d'effet praticien servi par une individualisation excessive des processus décisionnels thérapeutiques.

La mise en place d'une RCP dédiée sans délai devrait permettre de lisser ces imperfections et d'améliorer les aspects scientifiques et pharmaco-économiques de l'utilisation des IgIV à l'HIA Sainte Anne.

Bibliographie

1. Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M, et al. 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 ^{1a,b,c,d}. J Am Chem Soc. mars 1946;68(3):459- 75.
2. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. juin 1952;9(6):722- 8.
3. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet Lond Engl. 6 juin 1981;1(8232):1228- 31.
4. proposition de hierarchisation 2013.
5. proposition de priorisation 2010.
6. Jost J, Magy L, Ratsimbazafy V. Immunoglobulines polyvalentes : évaluation du bon usage. Pharm Hosp Clin. juin 2014;49(2):e67.
7. Balch A, Wilkes J, Thorell E, Pavia A, Sherwin CMT, Enioutina EY. Changing trends in IVIG use in pediatric patients: A retrospective review of practices in a network of major USA pediatric hospitals. Int Immunopharmacol. nov 2019;76:105868.
8. Rezaie N, Shajareh E, Motamed MR, Ghanbari B, Pakdaman N, Farasatinasab M. Intravenous Immunoglobulin Utilization Study in a Teaching Hospital. Arch Iran Med. 1 mai 2019;22(5):232- 5.
9. Ortiz-Salas P, Velez-Van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA, Rodriguez Q JH. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain–Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. J Clin Neuromuscul Dis. sept 2016;18(1):1- 11.

Annexes

Annexe 1 : comparatif des hiérarchisations 2013/2018

Hiérarchisation 2013

- 1) Indications prioritaires
 - Situations de l'AMM
 - Déficit immunitaire primitif avec défaut de production d'anticorps
 - Maladie de Kawasaki
 - PTI avec syndrome hémorragique viscéral
 - Syndrome de Guillain Barré de l'enfant
 - Situations hors AMM (PTT en cours)
 - Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le PB19 chez les patients immunodéprimés
 - Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF avec syndrome hémorragique
 - Prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole
- 2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques.
 - Situations de l'AMM
 - Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut de production d'anticorps secondaire associés à des infections à répétition
 - Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH
 - Neuropathies motrices multifocales
 - Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques
 - PTI de l'enfant et de l'adulte
 - Syndrome de Guillain Barré de l'adulte
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps associé à une infection.
 - Situations hors AMM
 - Myasthénie aiguë dans les phases de poussées
 - Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anticonvulsivants ou insuffisamment contrôlés par les antiépileptiques
 - Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs
 - Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë)
 - Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence dans les formes graves ou sévères mettant en jeu le pronostic vital)

Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant intraveineux associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse
Myosites à inclusion avec dysphagie grave

Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL

Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL

Syndrome de Miller-Fisher

3) Non prioritaires

- Situations de l'AMM

Rétinochoroïdopathie de Birdshot

- Situations hors AMM

Pemphigus en 3ème intention après un traitement bien conduit en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab

Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL

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

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

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

Indications non acceptables :

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

En mai 2018 (en rouge les ajouts par rapport à 2013, les suppressions sont rayées)

1) Indications prioritaires

- Situations de l'AMM
Déficit immunitaire primitif avec défaut de production d'anticorps
Maladie de Kawasaki
PTI avec ~~syndrome hémorragique viscéral~~ **score de Khellaf > 8 chez l'adulte et toujours en association avec les corticoïdes ou Buchanan > 3 chez l'enfant ou thrombopénie < 10 G/L chez l'enfant**
Syndrome de Guillain Barré (ou variantes types Miller Fisher) si CI ou **indisponibilité des EP dans les 6 heures**
- Situations hors AMM (PTT)
Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le PB19 chez les patients immunodéprimés **et responsable d'une anémie sévère (<8 g/dL)**
Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF avec syndrome hémorragique **ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel**
Prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole
Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HP A-1a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale.
Traitement du rejet de greffe médié par anticorps en cas d'échec ou de contre-indication aux autres alternatives (rein, cœur, poumon, cœur-poumon)

2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques.

- Situations de l'AMM
Myélome et leucémie lymphoïde chronique ou autres déficits immunitaires avec défaut de production d'anticorps secondaire associés à des infections à répétition **entraînant une hospitalisation et un dosage pondéral des IgG < 4 g/L**
~~Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH caduque~~
Neuropathies motrices multifocales et neuropathie sensitive et motrice multifocale avec bloc de conduction (syndrome de Lewis et Sumner) cliniquement évolutive nouvellement diagnostiquée ou en cours de traitement et répondant aux IgIV
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques **évolutive après discussion des corticoïdes et des échanges plasmatiques**
~~PTI de l'enfant et de l'adulte~~
~~Syndrome de Guillain Barré de l'adulte~~
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps associé à une infection **entraînant une hospitalisation et un dosage pondéral des IgG < 4 g/L avec RCP**
- Situations hors AMM
Myasthénie aigue **y compris séronégative dans les phases de poussées si échec, contre indication ou impossibilité de recourir aux échanges**

plasmatiques dans les 6 heures, en cas de maladie non contrôlée par les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs

Syndrome de Clarkson

Encéphalites auto immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques (dont syndrome de l'Homme raide et syndrome de Lambert Eaton)

Anémie auto immune hémolytique grave en impasse thérapeutique

~~Vascularites systémiques ANCA positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs (NP)~~

Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë) **avec graves troubles de la déglutition**

Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) **avec graves troubles de la déglutition**

Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant intraveineux associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse

~~Myosites à inclusion avec dysphagie grave (NP)~~

Prophylaxie des rejets médiés par Ac chez les patients traités par les plasmaphérèses : hyperimmunisés avant la greffe ou chez les patients avec un (ou plusieurs) Ac contre le donneur (avec une MFI > 2000) après la greffe

~~Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL~~

~~Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL~~

~~Syndrome de Miller-Fisher (P)~~

Pemphigus en 3ème intention après un traitement bien conduit en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab

Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire **sévère ou atteinte laryngée** ne répondant à l'association bien conduite corticoïdes et/ou immunosuppresseurs **et/ou rituximab** (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements

Epidermolyse bulleuse acquise avec atteinte cutanée et/ou muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs

3) Non prioritaires

- Situations de l'AMM

~~Rétinochoroïdopathie de Birdshot: CADUQUE~~

- Situations hors AMM

Myosites à inclusion avec dysphagie grave pour les patients résistants aux corticoïdes et immunosuppresseurs

Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs

~~Pemphigus en 3ème intention après un traitement bien conduit en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab~~

Désimmunisation des patients **hyperimmunisés** en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL

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

Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF sans syndrome hémorragique **ou relevant d'une indication chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel**

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

Indications non justifiées ou non acceptables au regard des données disponibles (liste non exhaustive)

Déficits immunitaires secondaires ne répondant pas aux situations pré-citées et aux critères suivants :

- défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L),
- associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation
- après validation en RCP.

Autisme

Narcolepsie

Purpura thrombotique thrombocytopenique

Hémophilie acquise

Syndrome d'activation macrophagique

Neutropénie auto-immune

Purpura thrombopénique immunologique ne répondant pas aux critères précités

Cytopénies auto-immunes en dehors des critères précités

Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammopathie monoclonale de type IgA ou IgM

Prophylaxie et traitement des rejets humoraux des organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons sauf justification et après avis spécialisé

Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente de greffe organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons

Lupus érythémateux systémiques

Polyarthrite rhumatoïde

Arthrite juvénile idiopathique, Maladie de Still

Syndrome de Felty

Asthme

Echecs récidivants de fécondation in vitro avec ou sans Ac anti-phospholipide

Nécrose épidermique toxique et SSJ

Urticaire et dermatite atopique

Sclérodémie systémique

Prévention des infections chez le grand prématuré

Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une infection à Epstein Barr virus

Indications caduques

Rétinochoïdopathie de Birdshot *

Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH*

Annexe 2 : nouvelle proposition de hiérarchisation avril 2019

1) Indications prioritaires

- Situations de l'AMM
Déficit immunitaire primitif
Maladie de Kawasaki
PTI avec score de Khellaf > 8 chez l'adulte et toujours en association avec les corticoïdes ou Buchanan > 3 chez l'enfant ou thrombopénie < 10 G/L chez l'enfant
Syndrome de Guillain Barré (ou variantes types Miller Fisher) si CI ou indisponibilité des EP dans les 6 heures
- Situations hors AMM (PTT)
Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le PB19 chez les patients immunodéprimés et responsable d'une anémie sévère (<8 g/dL)
Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF avec syndrome hémorragique ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel
Prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole
Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HP A-1a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale.
Traitement du rejet de greffe médié par anticorps en cas d'échec ou de contre-indication aux autres alternatives (~~rein, cœur, poumon, cœur-poumon~~)
Hémochromatose néonatale (hépatite allo- immune congénitale) : en période néonatale dans les insuffisances hépatocellulaires néonatales et en préventif chez les mères enceintes lors d'une grossesse ultérieure

2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques.

- Situations de l'AMM
 - LNH, leucémie lymphoïde chronique ou autres déficits immunitaires avec défaut de production d'anticorps secondaire associés à des infections à répétition **survenues malgré une antibioprofylaxie bien conduite et entraînant une hospitalisation et un dosage pondéral des IgG < 4 g/L**
 - **Myélome actif ou indolent :**
Prophylaxie des infections bactériennes quel que soit le taux d'immunoglobulines après au moins 2 épisodes infectieux bactériens fébriles avec foyer cliniquement ou radiologiquement documenté ou des hémocultures positives dans l'année, survenus malgré une antibioprofylaxie bien conduite.
Episodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés ET d'immunoglobulines normales très diminué
 - a. Si chaînes légères ou pic en bêta: gamma <4g/l
 - b. Si pic en gamma : dosage pondéral des classes d'Ig non impliquées <50% de la normale
 - **Post-traitement par cellules CAR-T anti-CD19**

- Chez l'enfant: prophylaxie systématique en cas d'hypogammaglobulinémie
- Chez l'adulte : supplémentation à visée curative en cas d'hypogammaglobulinémie associée à des infections sévères et répétées survenus malgré une antibioprofylaxie bien conduite.

- Neuropathies motrices multifocales et neuropathie sensitive et motrice multifocale avec bloc de conduction (syndrome de Lewis et Sumner) cliniquement évolutive nouvellement diagnostiquée ou en cours de traitement et répondant aux IgIV

Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques évolutive après discussion des corticoïdes et des échanges plasmatiques

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Prophylaxie des infections bactériennes et virales en cas d'hypogammaglobulinémie (gammaglobulines sériques <4g/l) chez l'allogreffé avec donneur non apparenté ou alternatif

Quel que soit le taux d'IgG en cas de:

- Pneumopathie à CMV, infection ou à haut risque d'atteinte respiratoire basse liée au VRS

- Atteinte respiratoire basse liée au para- influenzae

- Situations hors AMM

Myasthénie aiguë y compris séronégative dans les phases de poussées si échec, contre indication ou impossibilité de recourir aux échanges plasmatiques dans les 6 heures, en cas de maladie non contrôlée par les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs

Syndrome de Clarkson

Encéphalites auto immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques (dont syndrome de l'Homme raide et syndrome de Lambert Eaton)

Anémie auto immune hémolytique grave en impasse thérapeutique

Dermatomyosite et polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë) avec graves troubles de la déglutition

Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant intraveineux associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse

Prophylaxie des rejets médiés par Ac chez les patients traités par les plasmaphérèses : hyperimmunisés avant la greffe ou chez les patients avec un (ou plusieurs) Ac contre le donneur (avec une MFI > 2000) après la greffe

Pemphigus en 3ème intention après un traitement bien conduit en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab

Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire sévère ou atteinte laryngée ne répondant à l'association bien conduite corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements

Epidermolyse bulleuse acquise avec atteinte cutanée et/ou muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec

thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs

Mucinoïse papuleuse engageant le pronostic vital: manifestations graves, notamment neurologiques ou cardiaques ou mucinoïse papuleuse galopante et généralisée

3) Non prioritaires

Myosites à inclusion avec dysphagie grave pour les patients résistants aux corticoïdes et immunosuppresseurs

Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs

Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente de greffe

Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF sans syndrome hémorragique ou relevant d'une indication chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel

Annexe 3 : fiche de RCP

REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE IgIV- HIASA DU _/_/_

Médecin responsable de la RCP [_____]

IPP du patient : [_____]

NOM DE NAISSANCE : [_____] NOM D'EPOUSE : [_____]

PRENOM : [_____] DATE DE NAISSANCE : [_/_/___] SEXE : H F

Personnes présentes : [_____]

[_____]

[_____]

Diagnostic : [_____]

Date de diagnostic : [_/_/___]

Motif de la concertation : initiation de traitement renouvellement

Traitements antérieurs : [_____]

Traitements associés : [_____]

Décision (cf. verso de la fiche)

Autorisation d'administration immédiate **Autorisation différée** **Refus**

Eléments motivant la décision :

Si refus, autre traitement proposé [_____]

Si autorisation, dose préconisée [_____]

1) Indications prioritaires

- Déficit immunitaire primitif
- Maladie de Kawasaki
- PTI avec score de Khellaf > 8
- Syndrome de Guillain Barré si CI ou indisponibilité des EP dans les 6 heures
- Erythroblastopénie + infection chronique par le PB19 + anémie sévère (<8 g/dL)
- Maladie de Willebrand acquise + MGUS IgG si échec ou intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF avec syndrome hémorragique ou chirurgie nécessaire.
- Prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole
- Allo-immunisation foeto-maternelle plaquettaire et antécédent de thrombopénie néonatale
- Traitement du rejet de greffe médié par anticorps en cas d'échec ou de CI aux autres alternatives
- Hémochromatose néonatale: en période néonatale et en préventif lors d'une grossesse ultérieure

2) Indications à réserver aux urgences vitales ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques.

- LNH et LLC ou autre déficit immunitaire humoral secondaire associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation, survenues malgré une antibioprofylaxie et IgG < 4 g/L
- Myélome actif ou indolent : Prophylaxie des infections bactériennes après au moins 2 épisodes infectieux bactériens fébriles avec foyer documenté ou des hémocultures positives dans l'année, survenus malgré une antibioprofylaxie bien conduite.
Episodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés ET dosage d'immunoglobulines normales très diminué (Si chaînes légères ou pic en bêta: gamma <4g/l et si pic en gamma : dosage pondéral des classes d'Ig non impliquées <50% de la normale)
- Post-traitement par cellules CAR-T anti-CD19
Chez l'enfant: prophylaxie systématique en cas d'hypogammaglobulinémie
Chez l'adulte : supplémentation à visée curative en cas d'hypogammaglobulinémie associée à des infections sévères et répétées survenus malgré une antibioprofylaxie bien conduite.
- Neuropathies motrices multifocales et neuropathie sensitive et motrice multifocale avec bloc de conduction, évolutive, nouvellement diagnostiquée ou en cours de traitement et répondant aux IgIV
- PRNC évolutive après discussion des corticoïdes et des échanges plasmatiques
- Allogreffe de CSH : prophylaxie des infections bactériennes et virales en cas de gammaglobulines sériques <4g/l chez l'allogreffé avec donneur non apparenté ou alternatif ou quel que soit le taux d'IgG en cas de: pneumopathie à CMV, infection ou à haut risque d'atteinte respiratoire basse liée au VRS, atteinte respiratoire basse liée au para- influenzae
- Myasthénie aigue dans les phases de poussées si échec, CI ou indisponibilité des EP dans les 6 heures, en cas de maladie non contrôlée par les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs.
- Syndrome de Clarkson
- Encéphalites auto immunes et syndromes paranéoplasiques (Homme raide, Lambert Eaton)
- Anémie auto immune hémolytique grave en impasse thérapeutique
- Dermato (poly) myosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) avec graves troubles de la déglutition
- SAPL si échec du traitement anticoagulant et des corticoïdes en complément ou en alternative aux EP
- Prophylaxie des rejets médiés par Ac chez les patients traités par les plasmaphèreses
- Pemphigus en 3ème intention après corticoïdes, immunosuppresseurs et rituximab
- Pemphigoïde cicatricielle grave après corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab
- Epidermolyse bulleuse acquise grave après rituximab, corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs
- Mucinoïse Papuleuse engageant le pronostic vital: manifestations graves, notamment neurologiques ou cardiaques ou mucinoïse papuleuse galopante et généralisée

3) Non prioritaires

- Myosites à inclusion avec dysphagie grave après corticoïdes et immunosuppresseurs
- Vascularites à ANCA si rechute ou résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs
- Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente de greffe
- Maladie de Willebrand acquise, sans syndrome hémorragique

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Introduction

Pour répondre aux situations itératives et récentes de tensions d'approvisionnement en immunoglobulines intraveineuses (IgIV), les autorités sanitaires françaises ont entrepris de réguler les prescriptions, en particulier à partir de mai 2018, date à laquelle une hiérarchisation opposable a été établie.

Nous avons souhaité étudier l'évolution de la pertinence de la prescription des IgIV autour de cette date, à l'Hôpital d'instruction des armées (HIA) Sainte Anne, à Toulon.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective. A partir du registre de la pharmacie, nous avons extrait tous les patients ayant reçu des IgIV à l'HIA Sainte Anne, dix mois avant et dix mois après le 31 mai 2018. Les patients ont été classés en deux groupes : groupe A (patients ayant bénéficié d'IgIV entre le 1^{er} août 2017 et le 31 mai 2018), groupe B (patients ayant bénéficié d'IgIV entre le 1^{er} juin 2018 et le 31 mars 2019). Nous avons ensuite dressé un état des lieux des pratiques locales avant et après la hiérarchisation des indications, en comparant la proportion de prescriptions respectant les indications et leur répartition en fonction des spécialités et des pathologies. Nous avons analysé les raisons possibles de non-pertinence.

Résultats

Nous avons inclus 92 patients, du 1^{er} août 2017 au 31 mars 2019.

Soixante-cinq patients ont été inclus dans le groupe A. 23 patients étaient déjà traités avant la période d'inclusion, dont 22 suivaient les recommandations en cours. 42 correspondaient à des primo prescriptions, au sein desquelles 37 patients respectaient les recommandations en cours. Ainsi, 90 % des prescriptions d'IgIV du groupe A étaient pertinentes. Dans le groupe B, 30% des patients continuant les IgIV et 70% des primo prescriptions respectaient les nouvelles recommandations.

Les défauts de pertinence relevaient majoritairement de pathologies graves en échec ou présentant une contre-indication à l'utilisation de traitements alternatifs, parfois d'un défaut d'adaptation du praticien et/ou de la non-observance d'un critère opposable inscrit dans les recommandations 2018 pour une pathologie donnée. Les praticiens ont procédé à une diminution des doses dans 14% des cas et à un espacement des cures dans 30 % des cas. Des conséquences à type de rechute ont été observées dans 38% des cas lorsqu'une modification thérapeutique (espacement des administrations ou diminution des posologies par cure) a été initiée.

Le non-respect des recommandations 2018 ne semble pas avoir eu d'impact significatif sur la réponse thérapeutique.

Discussion

Cette étude est, à notre connaissance, la seule ayant évalué les pratiques concernant les restrictions d'utilisation des IgIV, en réponse à la pénurie d'approvisionnement connue depuis 2017. Nos résultats tendent à montrer l'absence de prise en compte significative des nouvelles recommandations lorsque les patients étaient traités antérieurement par IgIV, alors qu'au contraire, les primoprescriptions après juin 2018 étaient pour 70% en accord avec les nouvelles recommandations.

Les patients rechuteurs étaient essentiellement ceux pour lesquels les administrations avaient été espacées et/ou les posologies revues à la baisse et/ou les IgIV arrêtées sans anticipation et ce sans aucune traçabilité de la réflexion collégiale imposée désormais par les recommandations. La puissance de notre étude est limitée par son caractère rétrospectif, monocentrique, concernant un hôpital de petite taille où certaines spécialités ne sont pas présentes, avec une sensibilité accrue aux situations de pénurie. Cependant, la légitimité de cette étude a été renforcée par la parution, en avril 2019, de nouvelles recommandations encore plus restrictives.

Conclusion

La mise en place d'une RCP dédiée sans délai localement devrait permettre de lisser ces imperfections et d'améliorer les aspects scientifiques et pharmaco-économiques de l'utilisation des IgIV à l'HIA Sainte Anne.

Mots-clés : immunoglobulines, pertinence, RCP.