



HAL
open science

Pénurie en immunoglobulines : impact et conséquences cliniques dans un centre de référence

Élise N’Kaoua

► **To cite this version:**

Élise N’Kaoua. Pénurie en immunoglobulines : impact et conséquences cliniques dans un centre de référence. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02931528

HAL Id: dumas-02931528

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02931528>

Submitted on 7 Sep 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.

MÉMOIRE
DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 3 Septembre 2020

Par Mme Elise N'KAOUA
Né(e) le 4 Mai 1993 à Aix en Provence

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tenant
lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**PENURIE EN IMMUNOGLOBULINES : IMPACT ET
CONSEQUENCES CLINIQUES DANS UN CENTRE DE REFERENCE**

THESE ARTICLE

----oOo----

JURY :

Président : Pr Pascal RATHELOT

Membres : Dr Manon ROCHE

Pr Shahram ATTARIAN

Dr Vanessa METZ

Dr Cyril BREUKER

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez trouver ici mon profond respect et toute ma reconnaissance

A Madame le Docteur Manon Roche

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Je te remercie également pour ton écoute, tes nombreuses relectures, et ton soutien tout au long de ce travail. Travailler avec toi pendant et après mon passage au SCOP a été un réel plaisir. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le professeur Shahram Attarian

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, je vous remercie pour votre temps, votre disponibilité et votre confiance. J'espère que ce travail est à la hauteur de ce que vous m'avez apporté. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Vanessa Metz

Pour l'honneur que tu me fais de juger mon travail. Je te remercie pour ta confiance, pour ton expertise et pour toutes les connaissances transmises au cours de ce stage. Ta présence dans ce jury me touche beaucoup.

A Monsieur le Docteur Cyril Breuker

Pour avoir accepté de prendre part au jury et de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A mes parents, je vous remercie pour votre soutien, votre investissement et votre aide pendant ces nombreuses années d'études. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Voyez à travers ce travail tout mon amour et mon infinie reconnaissance.

A David, Daniel, Rachel, merci pour votre présence à mes côtés et votre soutien infaillible.

A mes neveux qui me comblent de bonheur.

A ma famille, mes oncles, tantes, cousins et cousines.

A mes amies de toujours, Margaux et Johana, nous c'est pour la vie !

A mes amies de la Fac, en particulier Camille, Charlène et Claire vous m'avez tellement apporté pendant ces années à la fac, nos soirées et nos fous rires resteront gravés !

A Sibylle, parce que je ne serais pas ici sans toi, merci pour tout.

A ma coexterne préférée, Eleonore qui est toujours là pour moi.

A Sarah et Rachel, merci pour votre soutien depuis le début !

A mes cointernes,

A Elodie, Margaux, Pétula, Béné et évidemment Sofia pour votre présence rassurante tout au long de cet internat, vous êtes au top !

A Marie et Thibaut, les 1ers à jamais !

A Dalila, pour tous ces fous rires, merci !!

A Laurène, pour cette entente parfaite ;) à **Iliona et Gwendoline** pour votre bonne humeur !

A tous les internes avec qui j'ai travaillé, Eve, Camille, Charlotte, JB, Bacci, Floriane, Nicolas, Jordan, William, Anne-Céline, Karim, Vincent, Ioana, Mathilde, Victoria, Alison...pour tout ce que nous avons partagé, merci !

Et enfin à toutes les équipes pharmaceutiques avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mes stages : La Timone, la Polyclinique Rambot, l'IPC, le SCOP, l'ARS et enfin l'Hôpital Européen. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté pendant ces quatre années.

Table des matières

Table des illustrations.....	1
Liste des abréviations	2
Introduction	4
I. Les immunoglobulines	7
1. Définition et structure des Immunoglobulines	7
2. Propriétés effectrices des immunoglobulines	8
3. Les immunoglobulines en thérapeutique.....	10
3.1 Historique	10
3.2 Modalités d'administration.....	11
3.2.1 Voie intraveineuse.....	11
3.2.2 Voie sous-cutanée.....	12
3.3 Effets indésirables des immunoglobulines	12
3.3.1 Effets indésirables immédiats des immunoglobulines.....	13
3.3.2 Effets indésirables retardés des immunoglobulines.....	14
4. Production des immunoglobulines	16
4.1 Le fractionnement du plasma	16
4.2 L'organisation de la filière du sang en France	17
4.3 Sécurisation du procédé de fabrication.....	19
5. Statut et traçabilité des immunoglobulines.....	21
6. Indications des immunoglobulines	23
7. Les immunoglobulines en immunomodulation	23
7.1 Mécanisme d'action des immunoglobulines en immunomodulation	23
7.2 Utilisation des immunoglobulines en immunomodulation.....	27
7.2.1 Les neuropathies dysimmunitaires chroniques.....	28
a. Polyradiculonévrite inflammatoire dysimmunitaire chronique (PIDC)	28
b. Neuropathie motrice multifocale (NMM)	30
c. Syndrome de Lewis et Sumner (SLS)	31
7.2.2 Les autres pathologies traitées par immunoglobulines	32
a. Myasthénie	32
b. Syndrome de Guillain Barré (SGB).....	33
II. Les ruptures d'approvisionnement	35
1. Contexte.....	35

2.	Les causes des ruptures de stock	38
3.	Les outils mis en place face aux ruptures	40
3.1	Le plan de gestion de pénurie	41
3.2	Le DP-Rupture	42
3.3	MaPUI	43
4.	Les rôles des différents acteurs lors d'une pénurie.....	43
4.1	Le laboratoire exploitant.....	44
4.2	L'ANSM.....	44
4.3	Le grossiste-répartiteur	45
4.4	Le pharmacien d'officine ou hospitalier.....	46
5.	Rupture en immunoglobulines	46
III.	Article.....	50
	Cover Letter.....	51
	ABSTRACT	53
	INTRODUCTION.....	55
	PATIENTS AND METHODS	56
	RESULTS.....	59
	DISCUSSION	66
	CONCLUSION	69
IV.	Discussion	73
	Conclusion.....	79

Table des illustrations

Figure 1 : Structure d'une immunoglobuline	8
Figure 2 : Fonctions effectrices des immunoglobulines	9
Figure 3 : Le fractionnement plasmatique.....	17
Figure 4: Les différents acteurs de l'organisation de la filière du sang en France.....	19
Figure 5 : Activités anti inflammatoires et immunomodulatrices des immunoglobulines	27
Figure 6 : Répartition des ruptures de stock de médicaments indispensables en fonction de leur circuit de distribution.....	35
Figure 7 : Répartition des ruptures/risques de ruptures de stock en fonction du caractère indispensable/moins indispensable des médicaments.....	36
Figure 8 : Nombre de médicaments concernés par des difficultés d'approvisionnement	38
Figure 9 : Part des dépenses en médicaments produits en France	39
Figure 10 : Evolution de la posologie médiane des Ig IV en g/kg par pathologie	75
Figure 11 : Evolution de l'inter-cure médian des Ig IV en semaines par pathologie	76

Liste des abréviations

MITM : médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Ig : Immunoglobuline

MDS : Médicaments dérivés du plasma sanguin

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

Fab : Fragment variable des immunoglobulines

Fc : Fragment constant des immunoglobulines

ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

PTI : Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

DIP : Déficit immunitaire primitif

DIS : Déficit immunitaire secondaire

IV : Voie intraveineuse

SC : Voie sous-cutanée

EI : Effets indésirables

TRALI : Œdème pulmonaire aigu non cardiogénique

EFS : Etablissement français du sang

PSL : Produits sanguins labiles

LFB : Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies

INTS : Institut national de la transfusion sanguine

CNR-RIT : Centre national de référence des risques infectieux transfusionnels

CNRGS : Centre national de référence pour les groupes sanguins

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

CSP : Code de la santé publique

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

PIDC : Polyneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques

CPA : Cellules présentatrice d'antigènes

EP : Echanges plasmatique

NMM : Neuropathie motrice multifocale

ECR : Essais randomisés contrôlés

SLS : Syndrome de Lewis et Sumner

SLE : Syndrome de Lambert-Eaton

PUI : Pharmacie à usage intérieur

PGP : Plan de gestion de pénurie

DGS : Direction générale de la santé

ARS : Agence régionale de santé

FILNEMUS : Filière neuromusculaire

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

FDA : Food and drug administration

Introduction

Au cours des dernières années, les situations de ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement des produits de santé ont augmenté de façon préoccupante en France et dans le monde. Le nombre de signalements de ruptures est en hausse pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), vendus en pharmacie de ville et à l'hôpital¹.

Ces phénomènes de contingentements médicamenteux sont accentués à l'hôpital, du fait notamment de l'usage plus fréquent des formes injectables, mais aussi du fonctionnement de choix par appels d'offres hospitaliers et d'un livret thérapeutique contraint. En général un seul fournisseur par spécialité/produit, souvent le plus avantageux économiquement, est retenu. Cette situation complique souvent la possibilité de dépannage par un autre laboratoire¹.

Les indisponibilités de médicaments ont un impact majeur sur l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament et représentent un risque non négligeable pour le patient pour plusieurs raisons. Elles peuvent avoir un impact direct sur les résultats thérapeutiques dû à des retards de traitements ou à l'utilisation de doses réduites. L'emploi de médicaments de substitution, généralement moins connus, peut-être source potentielle d'erreurs : des concentrations ou des formes pharmaceutiques différentes augmentent le risque d'erreurs médicamenteuses et d'iatrogénie².

Les ruptures de stock ont également des effets indirects sur le patient en mobilisant d'importantes ressources humaines et financières. La gestion des pénuries est chronophage pour l'ensemble des professionnels de santé et peut avoir de lourdes conséquences en termes de charge de travail et de fatigue notamment au sein des pharmacies hospitalières³. Par ailleurs, le temps passé à s'occuper des pénuries de médicaments prive les pharmaciens hospitaliers du temps qu'ils consacrent normalement aux soins des patients et aux activités portant sur la sécurité des médicaments².

¹ Trivalle C. Médicaments et ruptures de stock : il n'y a plus de laboratoire au numéro que vous avez demandé ! NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 2014;14(80):61-2

² Bowles SK. Pénuries de médicaments: plus qu'un simple bruit de fond. Can J Hosp Pharm. 2019;72(1):5-6

³ Vaillancourt R. Pénuries de médicaments : Que peuvent faire les pharmaciens d'hôpitaux? Can J Hosp Pharm. 2012;65(3):178-9

Les immunoglobulines (Ig) G polyvalentes, produits dérivés du sang n'échappent pas à cette tendance. En France, comme partout dans le monde, les besoins des patients en médicaments dérivés du plasma sanguin (MDS) sont en hausse. Le besoin de cette demande en croissance est cependant complexe à définir⁴.

Les Ig sont utilisés en thérapeutique humaine depuis les années 50 avec d'abord une indication thérapeutique substitutive pour les déficits immunitaires puis élargies à partir des années 80, à des indications d'immunomodulation dans certaines maladies inflammatoires ou auto-immunes⁵. L'utilisation des Ig a énormément progressé notamment en neurologie où l'utilisation concerne aujourd'hui plus d'une centaine d'indications⁶.

Cette augmentation du nombre d'indications ces dernières années a eu pour conséquence une hausse des consommations mondiales de ces produits. En parallèle une raréfaction de la matière première a engendré des problèmes de tension et de ruptures⁷.

Dans ce cadre, une hiérarchisation des indications des Ig a été mise à jour par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), avec pour but de rationaliser leur utilisation. Au regard des nouvelles données disponibles et en concertation avec les experts du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST), l'ANSM a classé les indications en 3 groupes : les indications prioritaires, les indications à réserver aux urgences vitales/fonctionnelles ou en l'absence d'alternatives thérapeutiques et enfin les indications non prioritaires⁸.

Dans ce contexte l'amélioration du bon usage des Ig représente un enjeu thérapeutique majeur et nécessite une évolution des pratiques et des habitudes de prescription afin de réserver ces médicaments rares à des situations justifiées.

⁴ ANSM. Situation des approvisionnements, 2020. Consultable à l'adresse [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Situation-des-approvisionnements2/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Situation-des-approvisionnements2/(offset)/0) [Consulté le 8 juin 2020]

⁵ Jacques G, Cozon N. Immunoglobulines G humaines polyvalentes : Utilisation thérapeutique en 2016. Rev Francoph Lab. 2016(484):59-64

⁶ Bayry J, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Shortage of human intravenous immunoglobulin--reasons and possible solutions. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(3) 120-121

⁷ Sewell W, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. Eur J Immunol. 2014;44(8):2207-14

⁸ Document relatif à l'utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement, ANSM, 2018. Consultable à l'adresse https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/807a7b731835784cc33dab2142f07f41.pdf [Consulté le 8 juin 2020]

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact de la pénurie en Ig IV sur la prise en charge des patients. Nous présenterons dans un premier temps les Ig et leur place en thérapeutique, les ruptures d'approvisionnements puis nous décrirons notre étude rétrospective dans un centre de référence en maladies neuromusculaires.

I. Les immunoglobulines

1. Définition et structure des Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines synthétisées par les lymphocytes B (Ly B) matures, appelés plasmocytes, en réponse à un antigène introduit dans l'organisme.

Elles sont constituées d'un ensemble de 4 chaînes capables de reconnaître l'antigène qui a provoqué leur biosynthèse et sont dotées de fonctions effectrices.

On les retrouve dans l'organisme :

- sous forme membranaire, fixée sur la membrane du lymphocyte B correspondant au récepteur de l'antigène (BCR)
- sous forme soluble, dans les liquides biologiques (plasma, liquide interstitiel, autres sécrétions...) correspondant à « l'anticorps »

Les 4 chaînes polypeptidiques (deux chaînes légères et deux chaînes lourdes) sont organisées en domaines variables et en domaines constants. Le domaine variable (ou Fragment variable des immunoglobulines (Fab)) des Ig permet la reconnaissance spécifique et une liaison à l'antigène (agent infectieux, cellule cancéreuse...) par affinité. Cette partie possède une grande diversité et donc un polymorphisme important. Le domaine constant (Fragment constant des immunoglobulines (Fc)) confère à l'anticorps ses propriétés effectrices qui diffèrent selon l'isotype. Il existe 5 classes ou isotopes de chaînes lourdes ou légères définissant ainsi les IgM, IgG, IgD, IgA et IgE. Les IgG sont majoritaires dans le sérum⁹.

L'IgG a une forme en Y constituée de 3 parties reliées par 1 zone charnière permettant la flexibilité. La structure est illustrée dans la **Figure 1**.

⁹ Collège des Enseignants d'Immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2ème édition. Elsevier Masson, 2018, Page 302, ISBN 9782294756580

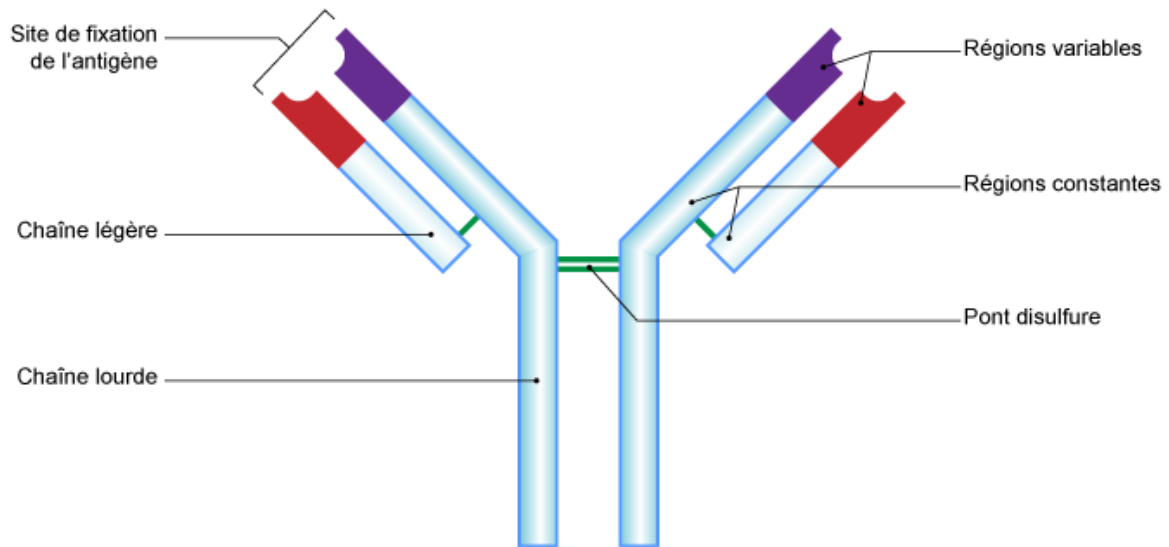


Figure 1 : Structure d'une immunoglobuline¹⁰

2. Propriétés effectrices des immunoglobulines

Les Ig possèdent différentes propriétés effectrices, certaines portées par le fragment Fab, d'autres par le fragment Fc¹⁰.

Le fragment Fab est responsable de la neutralisation directe du pathogène qui consiste en l'enrobage de l'agent pathogène bloquant ainsi son expansion pathologique : Ceci entraîne une inhibition de la fixation à son récepteur et un arrêt de la réplication. Toutes les classes d'Ig sont concernées sauf les IgE et IgD.

Le fragment Fc permet l'élimination active des micro-organismes via différents mécanismes. En premier lieu, la présence de complexe Ag-Ac (IgG et IgM) va permettre l'activation du complément (ensemble de protéines à activité enzymatique intervenant dans les réactions inflammatoires) et aboutir à la formation d'un complexe d'attaque membranaire. Ce complexe permet la lyse immunologique d'une cellule. On parle de cytotoxicité dépendante du complément (CDCC).

¹⁰ Alexandre J, Balian A, Bensoussan L, Chaïb A, Gridel G, Kinugawa K. Immunoglobulines polyvalentes. Le tout en un révisions IFSI, Elsevier Masson, 2009, Page 1053, ISBN 9782294706332

Par ailleurs, les Ig peuvent former des complexes immuns, il s'agit alors de l'opsonisation qui consiste en un dépôt sur l'agresseur d'opsonines constitué d'IgG et du fragment c3b du complément. La fixation de c3b et des IgG sur leurs récepteurs induit la phagocytose par les polynucléaires et macrophages de l'agent pathogène. Les membranes du macrophage fusionnent créant une vésicule fixée à la membrane : le phagosome. La fusion avec des lysosomes et la libération d'enzymes entraînent la dégradation de l'antigène.

Les IgE peuvent également induire une dégranulation cellulaire. Une fois les IgE fixés sur leur récepteur, l'allergène va induire leur pontage. Ceci entraîne une dégranulation et une libération des médiateurs de l'allergène (amines vasoactives). Les mastocytes vont alors s'activer.

Enfin la liaison des Ig au récepteur Fc des cellules cytotoxiques dites « killers » (macrophages, polynucléaires, plaquettes, cellules NK...) va induire une libération des composants toxiques et ainsi la destruction des cellules infectées. On parle de cytotoxicité dépendante des Ac (ADCC)¹¹.

Ces fonctions effectrices sont illustrées dans la **Figure 2**.

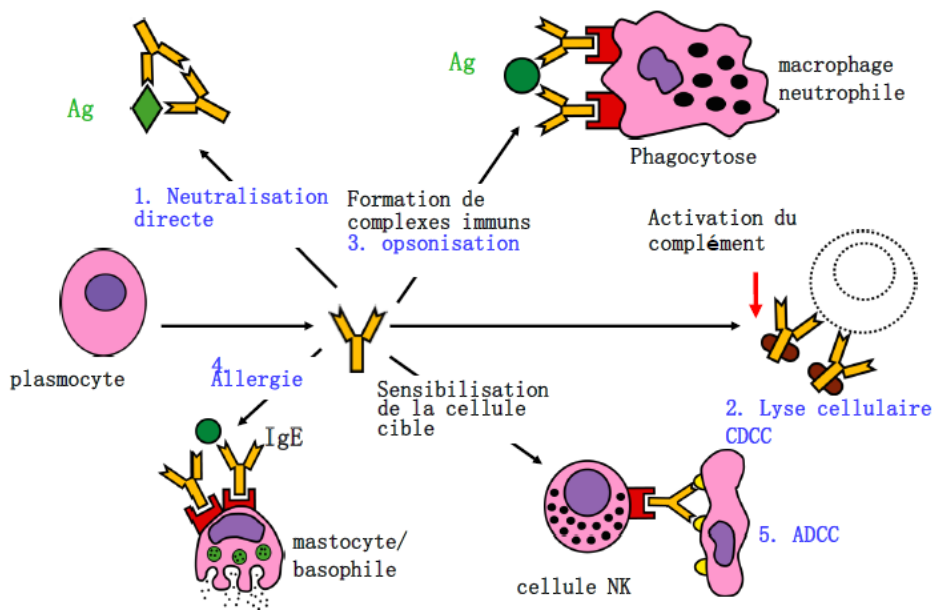


Figure 2 : Fonctions effectrices des immunoglobulines¹¹

¹¹ Collège des Enseignants d'Immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2ème édition. Elsevier Masson, 2018, Page 282, ISBN 9782294756580

3. Les immunoglobulines en thérapeutique

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sont des préparations thérapeutiques d'IgG humaines normales obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de plus de 1 000 individus sains, ce qui permet d'apporter des anticorps dirigés contre un très large panel d'antigènes.¹²

Elles sont essentiellement composées d'IgG intactes possédant un large spectre de réactivité dont la répartition en sous classe est similaire à celle du plasma et contiennent également de faibles taux d'IgA et d'IgM^{13,14}.

3.1 Historique

C'est au début du XXème siècle que le sérum humain a commencé à être utilisé en thérapeutique dans les maladies infectieuses, par Von Behring¹⁵.

En 1952, le colonel Ogden Bruton décrit pour la 1^{ère} fois l'absence de gammaglobuline chez un enfant de 8 ans présentant des pneumopathies et infections bactériennes à répétition¹⁶.

La vaccination anti-pneumocoque ne montrant aucun résultat, des injections intramusculaires de gammaglobulines ont été réalisées mensuellement. L'électrophorèse des protéines a montré que ces injections permettaient de corriger l'absence de gammaglobuline, et de permettre ainsi une absence d'infection pendant plus de 14 mois.

Depuis, les déficits immunitaires en gammaglobulines ont été traités par des Ig injectables. Elles sont utilisées depuis 1950, d'abord par voie intra musculaire, puis, à partir des années 80 par voie intraveineuse dans le traitement substitutif des déficits immunitaires humoraux primitifs (DIP) ou secondaires (DIS)¹⁷.

En 1981, l'équipe d'Imbach s'est aperçu de leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chez des enfants ayant une thrombopénie associée à un

¹² Mouthon L, Berezné A, Guern VL, Guillevin L. Indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses, Volume 1018, Issue 16501, 09/2005, Pages 1122-1184, ISSN 0755-4982

¹³ Galeotti C, Maddur MS, Kazatchkine M-D, Mouthon L, Kaveri S-V. Immunoglobulines intraveineuses dans les maladies auto-immunes et inflammatoires : au-delà d'une simple substitution. *Transfus Clin Biol.* 2009;16(2):75-9

¹⁴ Rütter A, Luger TA. High-Dose Intravenous Immunoglobulins: An Approach to Treat Severe Immune-Mediated and Autoimmune Diseases of the Skin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(6):1010-24.

¹⁵ Von Behring E, Kitasato S. The mechanism of diphtheria immunity and tetanus immunity in animals. *Mol Immunol.* 1991;28(12):1317, 1319-20

¹⁶ Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9(6):722-8

¹⁷ Gelfand EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2015-25

déficit immunitaire humoral. Cette découverte a permis d'étendre l'utilisation des Ig aux maladies auto-immunes et inflammatoires¹⁸.

3.2 Modalités d'administration

3.2.1 Voie intraveineuse

La voie intraveineuse (IV) est la voie la plus utilisée encore aujourd'hui. Elle nécessite cependant une hospitalisation des patients au moins pendant les 1ers mois de traitement car elle peut être à l'origine d'accidents notamment de chocs anaphylactiques¹⁹.

Ces réactions interviennent le plus souvent lors de l'induction du traitement, et sont généralement liées à la présence d'anticorps anti-IgA. Ces Ac sont présents chez les patients déficitaires en IgA. Chez ces patients l'utilisation d'IgG dépourvue en IgA est nécessaire. Cependant, Rachid et al. ont observé des anticorps anti-IgA chez 30% des patients porteurs d'un déficit en IgA mais également chez 2 à 7% des sujets sains. Ils ont par ailleurs observé une excellente tolérance au traitement par Ig IV chez 49 patients, ayant un déficit en IgA et des anticorps anti IgA²⁰.

Dans ces conditions, il n'est pas recommandé de doser systématiquement les IgA ni de rechercher la présence d'anticorps anti-IgA avant un traitement par Ig IV. En revanche, ces tests devraient être réalisés chez les patients ayant présenté des manifestations anaphylactiques induites par les Ig IV. Les Ig par voie sous-cutanée (SC) sont mieux tolérés et peuvent être une alternative chez ces patients²¹.

Si le traitement par IgG par voie IV est bien toléré, l'administration peut alors se faire à domicile avec la présence cependant d'une infirmière.

¹⁸ Mouthon L, Bussone G, Kaveri S. Indications et mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires systémiques. Rev Médecine Interne. 2009;30(12, Supplement 1):H14-20

¹⁹ Jacques G, Cozon N. Immunoglobulines G humaines polyvalentes : Utilisation thérapeutique en 2016. Rev Francoph Lab. 2016(484):59-64

²⁰ Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. J Allergy Clin Immunol 2012;129:628-34

²¹ Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfel Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol 2005;29:173-84

3.2.2 Voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée (SC) est une alternative à la voie IV. Elle est possible en France depuis 2005 avec des IgG dont la concentration est comprise en générale entre 16,5g/L et 20g/L. L'administration d'IgG SC peut rapidement être réalisée à domicile après une éducation thérapeutique. L'intérêt majeur de cette voie est qu'elle ne nécessite pas de voie veineuse, ce qui présente un avantage important chez les patients au capital veineux parfois limité. La tolérance de cette voie est en générale bonne, il n'a jamais été rapporté de choc anaphylactique, seulement quelques douleurs locales et/ou œdèmes au point d'injection^{22,23}.

Elle permet également une bonne autonomie du patient. Le plus souvent une pompe électrique ou mécanique permet de réaliser des injections de 10 à 50ml d'IgG en 30 à 90 min. Une technique rapide « rapid push » a été proposée ces dernières années pour s'affranchir de l'utilisation de la pompe. Elle permet d'injecter 5 à 20 mL d'IgG à la seringue. Cette technique est moins coûteuse du fait de l'absence de location d'une pompe et se rapproche de la production physiologique d'IgG mais nécessite des injections plus fréquentes.

Des Ig combinées à l'utilisation de hyaluronidase recombinante permettent une injection d'un grand volume d'IgG SC toutes les 3 ou 4 semaines. Elle limite l'apparition d'œdème post perfusion grâce à une résorption rapide : HyQvia Baxalta¹⁹.

3.3 Effets indésirables des immunoglobulines

Depuis leur mise sur le marché les Ig sont connues pour leur très bonne tolérance. Moins de 5% des patients présentent des effets indésirables (EI) et ceux-ci sont rarement sévères. Deux sortes d'EI sont décrites, les EI précoces et les EI retardés²⁴.

¹⁹ Jacques G, Cozon N. Immunoglobulines G humaines polyvalentes : Utilisation thérapeutique en 2016. Rev Francoph Lab. 2016(484):59-64

²² Farrugia A, Grazzini G, Quinti I, Candura F, Profili S, Liembruno GM. The growing importance of achieving national self-sufficiency in immunoglobulin in Italy. The emergence of a national imperative. Blood Transfus. 2019;17(6):449-58

²³ Shapiro RS. Why I Use Subcutaneous Immunoglobulin (SCIG). J Clin Immunol. 2013;33(2):95-8

²⁴ Marie I, Chérin P, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave J-C, et al. Prise en charge des événements indésirables chez les patients sous traitement par immunoglobulines : recommandations pour la pratique clinique. Rev Médecine Interne. 2017;38(5):312-9

En 2017, le Vidal a établi un bilan pré-thérapeutique pour tous les patients pour limiter le risque de survenue d'effets indésirables²⁵.

Ce bilan comprend une recherche d'antécédents et de facteurs de risque cardiovasculaire et cérébraux, un examen clinique, une évaluation de la fonction rénale et la recherche de traitements néphrotoxiques associés. Par ailleurs chez les patients à risque vasculaire, une majoration de l'hydratation ainsi qu'une diminution des débits sont recommandées dans le but de réduire le risque d'accidents thrombotiques. Pour les patients dont la fonction rénale est altérée, une utilisation de doses fractionnées est conseillée ainsi que l'administration de spécialités sans saccharose. La plupart des solutions d'immunoglobulines contiennent un sucre pour stabiliser la solution et éviter l'agrégation des Ig, cependant les glucides et en particulier le saccharose (Tegeline®) sont des facteurs de risque d'insuffisance rénale²⁶.

3.3.1 Effets indésirables immédiats des immunoglobulines

Les EI précoces se produisent pendant ou dans les 6h suivant la perfusion. Les syndromes grippaux sont les plus nombreux. Ils associent plusieurs effets tels que des céphalées, nausées, malaises, fièvres. Ces syndromes apparaissent en général durant la première perfusion mais peuvent être observés jusqu'à 24 heures après l'administration²⁷. Ils sont liés à une administration trop rapide des Ig et disparaissent le plus souvent avec la diminution du débit de la perfusion.

Un débit de perfusion faible pendant les 30 premières minutes permet de prévenir ces effets. En cas de survenue, l'interruption ou la réduction du débit de perfusion permet la résolution des symptômes. Il est ensuite possible de reprendre le traitement à un débit de perfusion plus faible²⁸.

Des réactions anaphylactiques rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont également été décrites. Elles surviennent immédiatement après la perfusion chez des patients déficitaire

²⁵ VIDAL. Immunoglobulines humaines polyvalentes, 2020 Consultable à l'adresse https://www.vidal.fr/recommandations/4041/immunoglobulines_humaines_polyvalentes_traitement_par_prise_en_charge [Consulté le 4 mai 2020]

²⁶ Luque, Y. Toxicité rénale des immunoglobulines intraveineuses. *Méd Intensive Réa.* 2018;27(4):324-30

²⁷ Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000

²⁸ Shoefeld Y, Blank M, Abu-Shakra M, Amital H, Barzilai O, Berkun Y, et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases--2008. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2008;10(1):13-9

en IgA et ayant des anticorps anti IgA²⁹. On observe en général une chute brutale de la pression artérielle. L'utilisation de spécialités dont les concentrations en IgA sont faibles (Gammagard®) ou des Ig SC mieux tolérées, sont recommandées chez les patients ayant développé ces réactions.

On peut observer, dans certains, cas un œdème pulmonaire aigu non cardiogénique (TRALI). Il s'agit d'une complication rare et qui apparaît durant les 6 heures suivant l'administration. Elle se traduit par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension³⁰. Leur prise en charge nécessite une hospitalisation en soins intensifs avec un traitement par oxygène seul ou associé aux corticoïdes. Un traitement par Ig IV d'un lot ou d'un fabricant différent voire des Ig SC pourront être proposés par la suite³¹.

Enfin il peut exister des complications au site d'injection. Elles sont surtout observées chez les patients sous Ig SC. Il s'agit principalement d'œdème, érythème ou prurit qui disparaissent en 1 à 2 jours. L'utilisation d'anesthésique local peut prévenir ces effets³².

3.3.2 Effets indésirables retardés des immunoglobulines

Les EI retardés peuvent apparaître plusieurs jours/mois voire années après l'initiation du traitement.

On retrouve les migraines qui surviennent en général 48h à 72h après la perfusion et qui sont notamment observées chez les patients ayant des antécédents de migraine. L'utilisation d'antalgiques est généralement efficace pour contrôler ces symptômes²⁹.

Les Ig IV à doses élevées notamment en immunomodulation peuvent induire des migraines persistantes associées à un syndrome méningé. Des méningites aseptiques survenant chez 1% des patients ont également été rapportées³³.

L'insuffisance rénale est une complication rare mais qui se révèle particulièrement préoccupante notamment avec l'utilisation d'Ig IV à doses immunomodulatrices. On observe en général une néphropathie tubulaire osmotique qui se développe dans les jours suivant une

²⁹ Stiehm ER. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy. *Transfus Med Rev.* 2013;27(3):171-8

³⁰ Moalic V, Vaillant C, Ferec C. Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel : une pathologie méconnue. *Pathol Biol.* 2005;53(2):111-5

³¹ Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave J-C, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):71-81

³² Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2006;6(4):535-42

³³ Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol.* 2011;9(1):28

perfusion intraveineuse d'Ig IV. La prévention repose sur une hydratation majorée qui débute avant l'administration des Ig, une utilisation de spécialités sans saccharose et de faible osmolarité. Par ailleurs un arrêt des traitements néphrotoxiques et une évaluation de la fonction rénale est nécessaire avant de débiter un traitement. Un relais par Ig SC pourra également être proposé³⁴.

On retrouve également des événements thrombotiques qui peuvent se matérialiser sous forme d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, ou de thrombose veineuse compliquée ou non d'embolie pulmonaire. Ces événements sont rares et apparaissent chez des patients ayant des facteurs de risque vasculaires en raison d'une hyperviscosité plasmatique induite par les Ig. Une identification de ces facteurs de risque, et un niveau d'hydratation suffisant lors de l'administration chez les patients à risque d'hyperviscosité sont recommandés pour prévenir ces complications³¹.

Une hémolyse peut être observée avec des Ig IV à doses élevées dans les 20 jours suivant l'administration. Cette réaction est liée au transfert passif d'anticorps anti-érythrocytaires tels que les anticorps anti-A ou anti-B. Les patients du groupe O ne portent pas d'antigène du système ABO sur leurs hématies, ils sont donc les moins à risque. L'hémolyse peut soit évoluer de manière favorable sans traitement soit nécessiter une transfusion sanguine pour corriger les symptômes d'anémie³⁵.

Enfin il existe chez certains patients des neutropénies asymptomatiques transitoires. C'est un effet indésirable fréquent observé chez 23 à 28 % des patients traités³⁶. Les neutropénies engendrées par les Ig IV disparaissent habituellement sans traitement. Cependant certains auteurs ont constaté des taux de polynucléaires neutrophiles significativement plus faibles chez les patients sous Ig IV ne recevant pas de corticoïdes par rapport à un groupe de sujets sous Ig IV et corticothérapie ; ils suggèrent ainsi l'administration de corticoïdes avant la perfusion pour prévenir ces effets³¹.

³¹ Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave J-C, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):71-81

³⁴ Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol.* 2013;38(4) 275-284

³⁵ Nakagawa M, Watanabe N, Okuno M, Kondo M, Okagawa H, Taga T. Severe hemolytic anemia following high-dose intravenous immunoglobulin administration in a patient with Kawasaki Disease. *American Journal of Hematology.* 2000;63(3):160-1

³⁶ Berkovitch M, Dolinski G, Tauber T, Aladjem M, Kaplinsky C. Neutropenia as a complication of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in children with immune thrombocytopenic purpura: common and non-alarming. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21(6):411-5

4. Production des immunoglobulines

4.1 Le fractionnement du plasma

La fabrication des Ig est basée sur le fractionnement du plasma qui a pour but de séparer les différentes protéines qu'il contient, de les purifier et de les concentrer pour produire des médicaments dérivés du sang : l'albumine, les Ig, les facteurs de coagulation dont le fibrinogène³⁷. Différents procédés de fabrications existent. Les préparations d'Ig diffèrent par la concentration, le pH, la répartition des sous-classes d'IgG, la présence de saccharose et le contenu résiduel en IgA³⁸.

Les étapes de la fabrication sont reprises dans la **Figure 3**.

³⁷ Etablissement français du sang. Don de plasma : des médicaments qui sauvent de nombreuses vies, 2019. Consultable à l'adresse <https://dondesang.efs.sante.fr/don-de-plasma-des-medicaments-qui-sauvent-de-nombreuses-vies> [Consulté le 4 mai 2020]

³⁸ Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology*. 2002;59(12 Suppl 6):S28-32

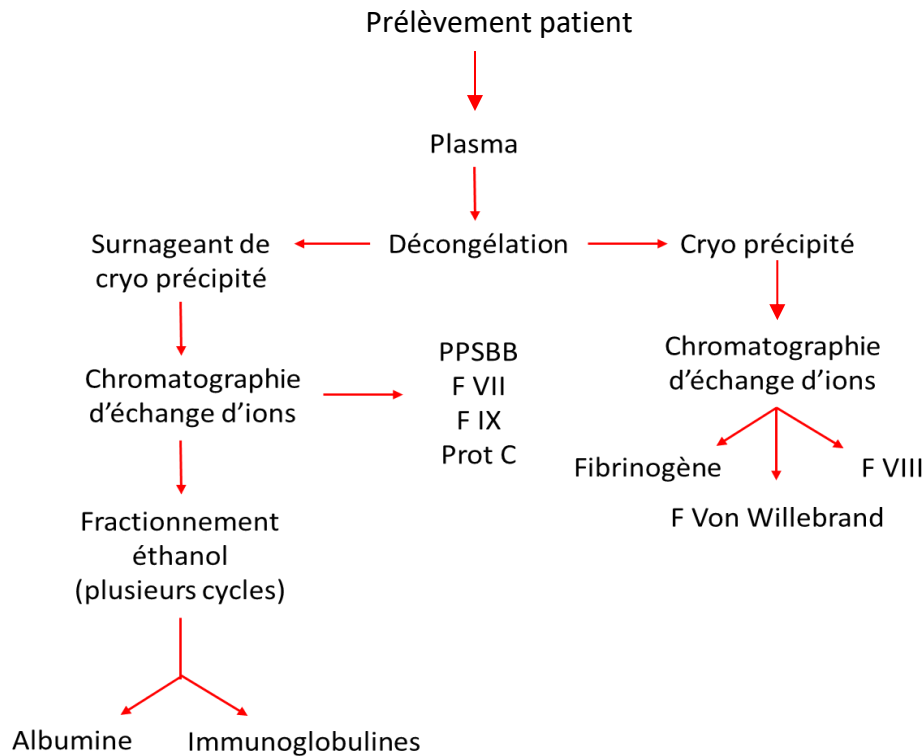


Figure 3 : Le fractionnement plasmatique³⁹

4.2 L'organisation de la filière du sang en France

L'organisation de la filière du sang repose sur trois principaux acteurs : l'Établissement Français du sang (EFS), le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) et l'Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS).

Créé le 1^{er} janvier 2000, l'EFS est l'opérateur civil unique de la transfusion sanguine en France. Il est placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé et a pour principale mission de veiller à la satisfaction des besoins des établissements de santé en matière de produits sanguins labiles (PSL) destinés à la transfusion. Il assure l'approvisionnement en plasma du LFB en vue de la fabrication des MDS.

La principale activité du LFB est la fabrication de médicaments obtenus par fractionnement du plasma humain. Selon le code de la santé publique, sa mission est de fractionner en priorité le

³⁹ Barin F. La sécurité virale des médicaments d'origine biologique. Ann Pharm Fr. 2008 Jun;66(3):129-39

plasma issu du sang ou de ses composants collectés par l'EFS et de distribuer prioritairement sur le territoire français les médicaments qui en sont issus afin de satisfaire les besoins nationaux. 100% du capital est détenu par l'état. Cependant, moins de 50% des parts de marché auprès des établissements de santé sont détenus par le LFB en France. De grandes entreprises pharmaceutiques internationales opèrent également à partir de plasma dont le don est rémunéré⁴⁰.

En effet, la plupart des Ig IV disponibles dans le commerce sont fabriqués aux États-Unis ou en Europe. Des réglementations strictes en matière de sécurité des agents pathogènes ont empêché plusieurs pays en développement de produire des Ig IV, malgré le fait que la thérapie par les Ig IV soit de plus en plus promue en Asie, en Afrique et en Amérique latine. Les entreprises américaines et européennes qui fournissent la majeure partie du marché mondial des Ig IV ont fait l'objet d'un examen minutieux à la suite du scandale du sang contaminé des années 1980, qui a entraîné une diminution des dons de plasma, des rappels de produits, une réduction des sites de production et une pression immense pour que les États-Unis conservent le matériel pour leur propre usage, limitant ainsi l'exportation des Ig IV⁴¹.

Le LFB collecte également du plasma à l'étranger pour la fabrication de médicaments destinés à l'exportation principalement en Europe et dans certains pays émergents. L'importation comme l'exportation de PSL sont soumises à la priorité de l'autosuffisance nationale. Les exportations de produits sanguins labiles ne peuvent être effectuées, après vérification que les besoins nationaux sont satisfaits, que par l'Etablissement Français du Sang qui en informe l'ANSM⁴¹.

L'INTS est un groupement d'intérêt public en charge de missions de référence, de formation et de recherche. Il réalise des formations professionnelles continues dans la transfusion sanguine à destination des professionnels de santé ainsi que des formations universitaires. Il abrite également le Centre national de référence des risques infectieux transfusionnels (CNR-RIT) et le Centre national de référence pour les groupes sanguins (CNRGS)⁴¹.

L'organisation de la filière du sang en France est reprise dans la **Figure 4**.

⁴⁰ Etablissement français du sang. L'organisation du don de sang, 2017. Consultable à l'adresse <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre/comment-est-organise-le-don-de-sang> [Consulté le 4 mai 2020]

⁴¹ Document relatif au rapport d'Olivier Véran sur la filière du sang, Ministère des Solidarités et de la Santé, 2013. Consultable à l'adresse <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/annee-2013/article/remise-du-rapport-d-olivier-veran-sur-la-filiere-sang> [Consulté le 4 mai 2020]

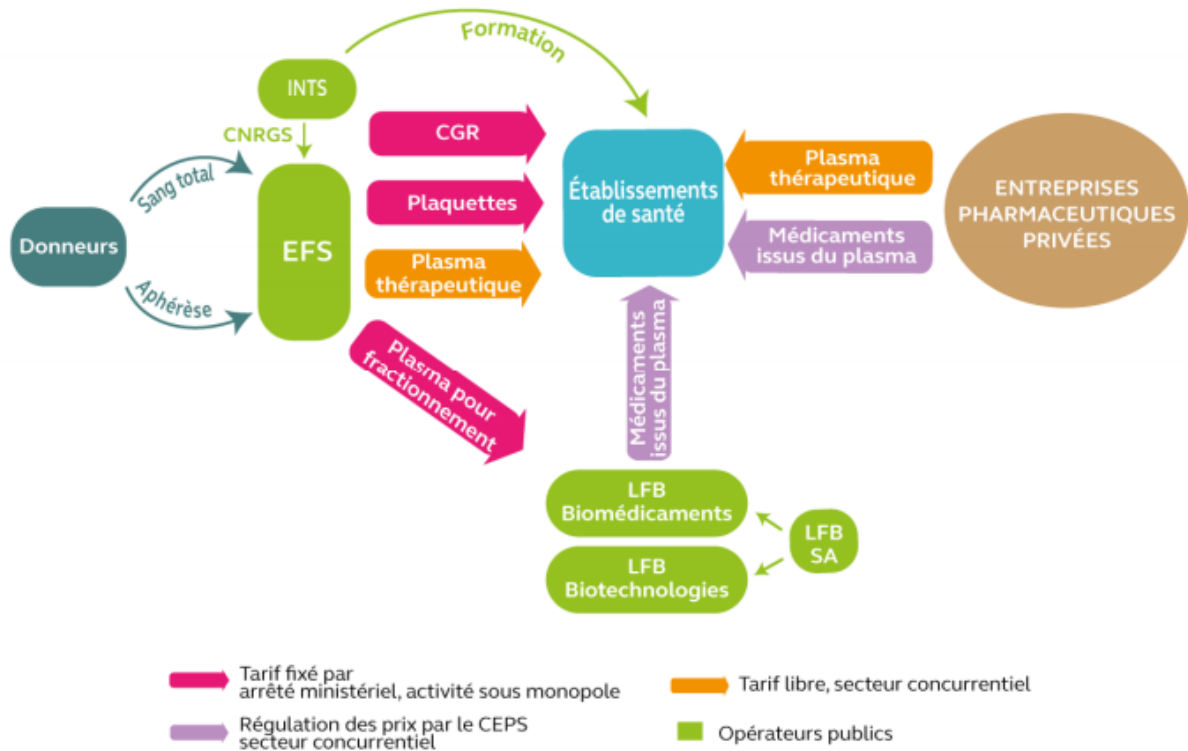


Figure 4: Les différents acteurs de l'organisation de la filière du sang en France⁴²

4.3 Sécurisation du procédé de fabrication

La sécurité du patient traité par des médicaments dérivés du plasma est en France assurée par un système très exigeant. Du donneur au patient, trois niveaux de sécurisation biologique sont observés par les différents acteurs du plasma en France : la qualité du plasma, le fractionnement plasmatique et la traçabilité⁴⁰.

La qualité du plasma

La réglementation des médicaments dérivés du plasma impose des exigences à respecter en termes de qualité et de sécurité. Toutes les étapes de fabrication mais aussi la collecte du sang ou du plasma influent sur la qualité du produit final. De ce fait la collecte du sang total ou plasma destinés à la fabrication des Ig doit s'effectuer suivant un système adéquat d'assurance

⁴⁰ Etablissement français du sang. L'organisation du don de sang, 2017. Consultable à l'adresse <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre/comment-est-organise-le-don-de-sang> [Consulté le 4 mai 2020]

⁴² Document relatif à la filière du sang en France. Cour des comptes, 2019. Consultable à l'adresse https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/10-filiere-sang-France-Tome-2_0.pdf [Consulté le 4 mai 2020]

qualité. Ce texte a été transposé en droit français par l'arrêté du 22 avril 2002 et son annexe relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication BPF ainsi que par la décision du directeur général de l'ANSM du 10 juillet 2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L.1222-12 du CSP

Trois principes éthiques caractérisent le don de sang en France⁴⁰ :

- le bénévolat
- l'anonymat
- le volontariat

La sélection des donneurs est une exigence majeure pour assurer le plus en amont possible la sécurité transfusionnelle, l'objectif étant de réduire les risques infectieux en recherchant les contre-indications. Elle repose sur un questionnaire pré don et des critères très stricts d'exclusion tels que l'âge, intervalle entre les dons, la fréquence des dons et les caractéristiques cliniques et biologique. Ainsi un examen médical comportant un entretien médical et un examen clinique, des contrôles biologiques sont nécessaires. Une information pré don est également indispensable.⁴³

Depuis l'affaire du sang contaminé, vécue comme un drame sanitaire, la réglementation concernant les médicaments dérivés du sang s'est durcie notamment à partir de 1993. Ainsi la qualification biologique du don nécessite la recherche des marqueurs sériques de plusieurs agents microbiologique tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite B et C⁴⁰.

Le plasma obtenu aseptiquement par aphérèse est ensuite déleucocyté. La déleucocytation est un maillon supplémentaire de sécurisation vis-à-vis du risque infectieux et du risque Prion. Un contrôle qualité du plasma notamment virologique est ensuite réalisé systématiquement.

⁴⁰ Etablissement français du sang. L'organisation du don de sang, 2017. Consultable à l'adresse <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre/comment-est-organise-le-don-de-sang> [Consulté le 4 mai 2020]

⁴³ Document relatif aux bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain, ANSM, 2019. Consultable à l'adresse [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/3) [Consulté le 11 mai 2020]

Les étapes de sécurisation des procédés de fabrication

Les procédés de fabrication des médicaments représentent le 2eme niveau de sécurisation. L'inactivation et l'élimination virale sont des étapes permettant une destruction efficace des particules virales tout en respectant l'activité biologique des protéines plasmatiques³⁹.

Les étapes aptes à éliminer les virus sont des étapes de partition telles que le fractionnement éthanolique ou caprylique, chromatographie ou la filtration en profondeur. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour l'inactivation virale : traitement Solvant/Détergent, pasteurisation⁴⁴. Certaines étapes ne ciblent que les virus enveloppés qui sont les plus fragiles ; notamment le traitement enzymatique (pepsine) à pH acide, traitement par la chaleur et la nanofiltration qui est également utilisée pour l'élimination des agents infectieux transmissibles non conventionnels⁴⁵.

Un contrôle qualité au cours du procédé de fabrication et sur le produit fini incluant l'absence de marqueurs viraux permet de garantir la conformité aux spécifications en vigueur. Les procédés de fabrication varient en fonction du fabricant, ils sont ainsi tenus de définir lot par lot les caractéristiques et les données immunologiques de sécurité de leurs produits. Le processus de fabrication des Ig IV est décrit dans la pharmacopée européenne ainsi que le rendement et la validation du produit final. Les préparations d'Ig IV contiennent majoritairement des IgG dont la sous classe doit être similaire à celle du plasma humain. Enfin elles ne doivent pas contenir de substances infectieuses ou délétères ni former des agrégats. Comme tout établissement pharmaceutique, les laboratoires de médicaments dérivés du plasma sont en conformité avec les BPF contribuant ainsi à la qualité et à la sécurité des médicaments.

5. Statut et traçabilité des immunoglobulines

Les Ig IV, médicaments dérivés du sang, ont un statut particulier. Ce sont des médicaments à prescription initiale hospitalière soumis à des conditions de prescriptions et de dispensations particulières conformément aux dispositions du décret du 2 décembre 1994. Les Ig IV sont

³⁹ Barin F. La sécurité virale des médicaments d'origine biologique. Ann Pharm Fr. 2008 Jun;66(3):129-39

⁴⁴ Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. Blood Rev. 2000;14(2):94-110

⁴⁵ Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet Lond Engl. 2004;363(9407):417-21

inscrites sur la liste 1 et ne sont délivrées que sur ordonnance nominative et pour une durée limitée.

En raison des risques potentiels, les MDS font l'objet d'une surveillance particulière grâce à la traçabilité. La traçabilité constitue une étape clé dans la sécurisation des médicaments dérivés du plasma. Elle permet d'assurer la prise en compte d'alertes éventuelles liées à tous les types de vigilance et plus particulièrement à celles issues de l'hémovigilance (dont sont soumis les dons de sang) et de la pharmacovigilance (dont sont soumis les MDS). "La traçabilité des médicaments dérivés du plasma est le suivi de ces médicaments effectué depuis leur fabrication jusqu'à leur administration aux patients" selon l'article R.5121-183 du code de la santé publique (CSP). Elle a pour objet d'identifier rapidement :

- les dons de sang (ou de plasma) à partir desquels a été fabriqué un lot donné de médicaments
- les lots dont proviennent les médicaments administrés à un patient ainsi que les patients auxquels un lot de médicaments a été administré

Depuis le décret du 6 mai 1995 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain, c'est le pharmacien qui est responsable, à l'hôpital, de la dispensation et du suivi des MDS notamment en matière de leur traçabilité.

6. Indications des immunoglobulines

Il existe deux grandes circonstances d'utilisation des Ig thérapeutiques : les traitements de substitution et les traitements à visée immunomodulatrice⁵.

Les Ig sont utilisées en substitution dans les déficits immunitaires primaires (déficits congénitaux) ou secondaires (leucémie lymphoïde chronique, myélome, infection à cytomégalovirus après une greffe de moelle osseuse, sida) afin de prévenir les infections bactériennes ou virales. Elles sont administrées par voie IV ou SC à la dose de 0,5 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines. D'autre part, les Ig sont utilisées comme traitement immunomodulateur afin de rééquilibrer le système immunitaire dans les pathologies auto-immunes ou inflammatoires. Dans cette indication, elles permettent de réguler la réponse immunitaire excessive responsable de lésions inflammatoires : le système immunitaire reconnaît et détruit des cellules appartenant à l'individu, c'est l'auto-immunité. Elles possèdent également un avantage considérable sur les thérapeutiques classiques des maladies dysimmunitaires car elles n'entraînent pas d'immunodépression. La dose recommandée par voie IV est de 1,6 à 2 g/kg répartis sur 2 jours ou 5 jours en cas de risque vasculaire ou rénal. Les cures sont espacées de 3 à 8 semaines et sont poursuivies pour des durées variables, selon la maladie et son activité²⁵.

7. Les immunoglobulines en immunomodulation

7.1 Mécanisme d'action des immunoglobulines en immunomodulation

Les mécanismes d'action des Ig IV dans les maladies auto-immunes sont aujourd'hui mieux compris. Ils sont cependant multiples et souvent intriqués⁴⁶.

⁵ Jacques G, Cozon N. Immunoglobulines G humaines polyvalentes : Utilisation thérapeutique en 2016. Rev Francoph Lab. 2016(484):59-64

²⁵ VIDAL. Immunoglobulines humaines polyvalentes, 2020. Consultable à l'adresse https://www.vidal.fr/recommandations/4041/immunoglobulines_humaines_polyvalentes_traitement_par/prise_en_charge [Consulté le 4 mai 2020]

⁴⁶ Gelfand EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. N Engl J Med. 2012;367(21):2015-25

- *Blocage et modulation de l'expression des récepteurs du fragment constant Fc des IgG*

Les propriétés anti-inflammatoires des Ig IV sont attribuées à l'interaction du fragment Fc des IgG avec leur récepteur. Leur effet thérapeutique implique le blocage et la saturation des récepteurs Fc des cellules phagocytaires (macrophages ou monocytes) responsable de l'ADCC ce qui aboutirait à une diminution de la phagocytose^{47,48}.

Un autre récepteur le FcRn présent sur la surface des cellules endothéliales pourrait également être bloqué par les Ig. Il est responsable de l'internalisation des IgG et donc de leur protection contre la dégradation protéique. En saturant ces récepteurs les Ig IV accéléreraient le catabolisme des IgG auto-immunes⁴⁹.

Par ailleurs les Ig IV pourraient augmenter l'expression du récepteur FcRIIB inhibiteur présent à la surface des macrophages et ainsi réguler la réponse immune⁵⁰.

- *Modulation du système du complément*

Les Ig IV peuvent moduler l'activation du système du complément en se liant aux fragments c3b et c4b inhibant ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire. Ce mécanisme intervient lors des traitements des myasthénies, dermatomyosites et du syndrome de Guillain-Barré⁵¹.

- *Modulation du réseau cytokinique*

Chez les patients atteints de la maladie de Kawasaki et du syndrome de Guillain-Barré (SGB), il a été montré que les Ig IV diminuent la production de la cytokine pro-inflammatoire interleukine IL-1 et augmente celle de l'antagoniste naturel de l'IL-1. Ceci expliquerait l'activité anti inflammatoire dans le traitement de ces maladies⁵².

⁴⁷ Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2000;37(3):261-6

⁴⁸ Clarkson SB, Bussel JB, Kimberly RP, Valinsky JE, Nachman RL, Unkeless JC. Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with an anti-Fc gamma-receptor antibody. *N Engl J Med.* 1986;314(19):1236-9

⁴⁹ Akilesh S, Petkova S, Sproule TJ, Shaffer DJ, Christianson GJ, Roopenian D. The MHC class I-like Fc receptor promotes humorally mediated autoimmune disease. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1328-33

⁵⁰ Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science.* 2001;291(5503):484-6

⁵¹ Basta M. Ambivalent effect of immunoglobulins on the complement system: activation versus inhibition. *Mol Immunol.* 2008;45(16):4073-9

⁵² Crow AR, Song S, Semple JW, Freedman J, Lazarus AH. A role for IL-1 receptor antagonist or other cytokines in the acute therapeutic effects of IVIG? *Blood.* 2007;109(1):155-8

- *Modulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et de la remyélinisation*

En se fixant au récepteur Fas, l'Ig IV pourrait induire l'apoptose des lymphocytes T (Ly T). L'effet des Ig IV pourrait aussi s'expliquer par la modulation du processus de remyélinisation. Certaines études ont montré qu'elles pouvaient accélérer ce processus, d'autres qu'elles pouvaient moduler la phagocytose de la gaine de myéline au cours de neuropathies périphériques démyélinisantes⁵³.

- *Neutralisation des auto-anticorps circulants*

Il a été montré dans plusieurs études l'existence dans les Ig IV d'Ac anti-idiotypiques pouvant neutraliser des auto-anticorps naturels ou responsables des maladies auto-immunes. Cette inhibition des auto-anticorps a été détectée au cours des phases de rémission de nombreuses maladies telles que la myasthénie, SGB, Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), vascularites...

L'Ig IV se lierait ainsi à l'idiotype sur le fragment Fab de l'auto-anticorps et le neutraliserait⁵⁴.

- *Sélection de répertoires immuns : LT et LB*

L'Ig IV serait capable d'induire une augmentation des lymphocytes T régulateurs responsable de la tolérance immunitaire et d'inhiber la différenciation des lymphocytes B et ainsi la production d'immunoglobulines^{55,56}.

⁵³ Kuhlmann T, Brück W. Immunoglobulins induce increased myelin debris clearance by mouse macrophages. *Neurosci Lett*. 1999;275(3):191-4

⁵⁴ Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001;345(10):747-55

⁵⁵ Stohl W. Modulation of the immune response by immunoglobulin for intravenous use. I. Inhibition of pokeweed mitogen-induced B cell differentiation. *Clin Exp Immunol*. 1985;62(1):200-7

⁵⁶ Kessel A, Ammuri H, Peri R, Pavlotzky ER, Blank M, Shoenfeld Y, et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2007;179(8):5571-5

- *Interaction avec d'autres molécules de surface des lymphocytes T ou B*

Les Ig IV sont capables de se lier à plusieurs types de cellules et ainsi inhiber l'agrégation plaquettaire, l'adhésion des plaquettes au fibrinogène, des cellules B à la fibronectine : activité anti-inflammatoire et immunomodulateur^{57,58}.

- *Rôle des IgG sialylées*

Il a été observé que l'activité anti-inflammatoire des Ig IV était en partie dû au taux élevé de sialylation de leur fragment constant. Cette richesse en acide sialique pourrait ainsi réduire une de leur principale fonction effectrice : l'ADCC⁵⁹.

- *Epargne cortisonique*

Les Ig IV pourraient moduler positivement l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes et ainsi augmenter la sensibilité des sujets traités aux corticoïdes. Ceci a été observé notamment dans les vascularites nécrosantes ou maladies neuromusculaires inflammatoires⁶⁰.

- *Modulation des fonctions des cellules dendritiques*

Il a été montré que les Ig IV pouvaient entraîner une inhibition de la différenciation et de la maturation des cellules dendritiques ou cellules présentatrice d'antigènes (CPA). Ceci entraînerait une diminution de production d'IL-12 et une augmentation de production d'IL-10 par les CPA. Une inhibition de l'activation et de la prolifération des cellules T auto-réactives médiée par les cellules dendritiques a également été observée⁶¹.

⁵⁷ Hurez V, Kaveri SV, Mouhoub A, Dietrich G, Mani JC, Klatzmann D, et al. Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use. (Intravenous immunoglobulin, IVIg). *Ther Immunol.* 1994;1(5):269-77

⁵⁸ Kaveri S, Vassilev T, Hurez V, Lengagne R, Lefranc C, Cot S, et al. Antibodies to a conserved region of HLA class I molecules, capable of modulating CD8 T cell-mediated function, are present in pooled normal immunoglobulin for therapeutic use. *J Clin Invest.* 1996;97(3):865-9

⁵⁹ Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science.* 2006;313(5787):670-3

⁶⁰ Gedalia A, Correa H, Kaiser M, Sorensen R. Case report: steroid sparing effect of intravenous gamma globulin in a child with necrotizing vasculitis. *Am J Med Sci.* 1995;309(4):226-8

⁶¹ Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood.* 2003;101(2):758-65

L'ensemble des activités est repris dans la **Figure 5**.

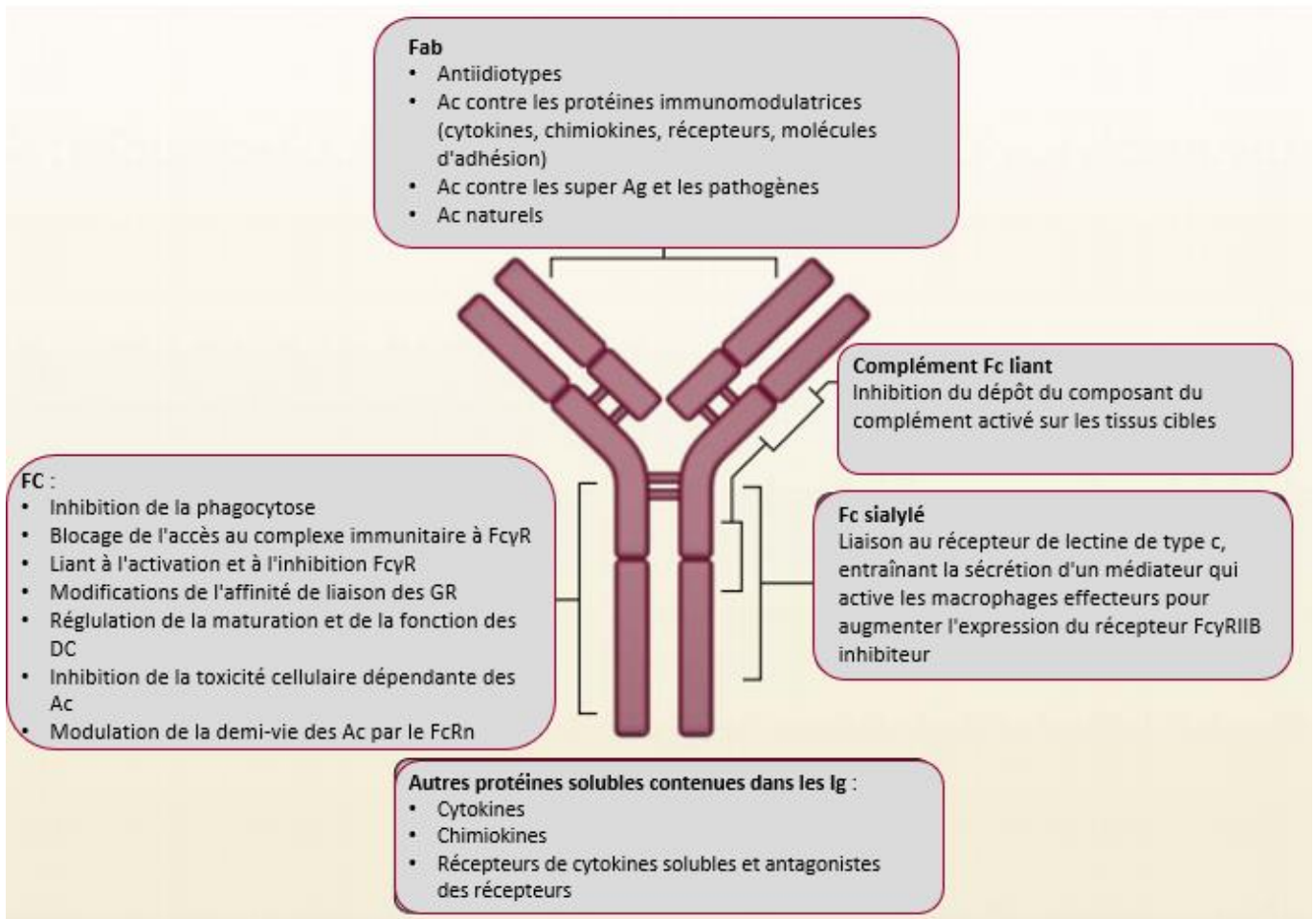


Figure 5 : Activités anti inflammatoires et immunomodulatrices des immunoglobulines¹⁷

7.2 Utilisation des immunoglobulines en immunomodulation

Les Ig IV sont souvent utilisées dans le traitement des troubles auto-immuns et des immunodéficiences : il a été estimé que les indications neurologiques peuvent représenter jusqu'à 43% de leur utilisation en pratique clinique. Elles peuvent être utilisées comme traitement pour les maladies aiguës, exacerbation aiguë d'une maladie chronique ou en tant que traitement d'entretien pour les maladies chroniques⁶².

¹⁷ Gelfand EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. N Engl J Med. 2012;367(21):2015-25

⁶² Živković S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. Acta Neurol Scand. 2016;133(2):84-96

Les doses utilisées par voie IV dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires sont généralement quatre à cinq fois plus élevées que celles utilisées pour la thérapie de substitution chez les patients atteints d'une maladie immunodéficitaire. Une dose totale de 1,6 à 2 g/kg répartis sur 5 jours, est le plus souvent utilisée et entraîne des taux d'IgG sériques de 2500 à 3500 mg/dl¹⁷ Lorsque l'amélioration clinique n'est pas évidente, certains patients peuvent recevoir une deuxième cure, et des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer l'efficacité du traitement. Dans le cas d'un traitement d'entretien pour les maladies chroniques, la posologie et la durée du traitement dépendent des caractéristiques des maladies et de l'état de santé du patient⁶³.

Bien que l'Ig IV à forte dose soit largement utilisée dans le traitement d'un certain nombre de maladies neurologiques à médiation immunitaire, le consensus sur son utilisation optimale reste insuffisant. L'efficacité des Ig IV a été prouvée dans le syndrome de Guillain-Barré, la polyradiculonévrite inflammatoire dysimmunitaire chronique, la neuropathie motrice multifocale, les exacerbations aiguës de la myasthénie grave⁶⁴. L'étiologie de ces maladies est diverse et peut être inflammatoire, infectieuse ou encore auto-immune. Des lignes directrices spécifiques à chaque spécialité et fondées sur des données probantes concernant l'utilisation des Ig dans les affections neurologiques ont été récemment publiées⁶⁵.

7.2.1 Les neuropathies dysimmunitaires chroniques

a. Polyradiculonévrite inflammatoire dysimmunitaire chronique (PIDC)

La PIDC est une maladie auto-immune caractérisée par une faiblesse musculaire symétrique progressive, une perte sensorielle et une aréflexie. Les signes de progression se manifestent sur

¹⁷ Gelfand EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2015-25

⁶³ Chen Y, Wang C, Xu F, Ming F, Zhang H. Efficacy and Tolerability of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Neurologic Diseases. *Clin Ther.* 2019;41(10):2112-36

⁶⁴ Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol.* 2008;15(9):893-908

⁶⁵ Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1-46

plusieurs mois, avec des lésions immunologiques ciblant les gaines de myéline des nerfs périphériques⁶⁶.

Sa prévalence est estimée à 1 à 7/100 000. Toutes les catégories d'âge sont représentées, mais l'âge de diagnostic se situe entre 45 et 50 ans. La maladie est légèrement plus fréquente chez les hommes⁶⁷.

Le traitement historique repose sur des corticostéroïdes, des échanges plasmatique (EP) ou, dans les cas les plus résistants, des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques. Des essais contrôlés randomisés ont montré que les Ig IV amélioraient l'invalidité en 2 à 6 semaines par rapport au placebo ($n = 20$, $p < 0,005$) et avaient une efficacité similaire à celle des EP et de la prednisolone ($n = 20$, $p < 0.001$). Cependant, comme la plasmaphérèse est un traitement relativement invasif et contraignant, les Ig IV sont souvent préférées^{68,69}.

La dose standard est de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours, mais en cas de rechute, cette dose doit être répétée toutes les 2 à 8 semaines pour maintenir l'amélioration. L'intervalle entre les administrations et la durée du traitement d'entretien sont adaptés au délai individuel de la réapparition des symptômes. De faibles doses de prednisone ou de d'autres immunosuppresseurs, tels que le cyclophosphamide, peuvent être ajoutées par voie orale pour une amélioration soutenue⁷⁰.

En 2008, Hughes et al ont réalisé un essai randomisé sur 117 patients atteints de PIDC traités par Ig IV ou placebo toutes les 3 semaines pendant 24 semaines au maximum. Ils ont constaté que les Ig IV présentaient des avantages à court ($p = 0.0002$) et à long terme ($p = 0,011$) et un bon profil de tolérance, avec des intervalles sans rechutes prolongées⁷¹.

Un essai clinique ouvert de phase III, auquel ont participé 49 patients, s'est tourné vers l'étude des Ig IV comme traitement d'entretien pour la PIDC. Après un traitement d'induction avec des Ig IV à raison de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours, les patients ont reçu 1 g/kg toutes les 3 semaines pendant 52 semaines pour le traitement d'entretien. À 28 semaines, 77,6 % des symptômes

⁶⁶ OMS. Syndrome de Guillain-Barré, 2016. Consultable à l'adresse <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/guillain-barré-syndrome> [Consulté le 4 mai 2020]

⁶⁷ Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. Rev Médecine Interne. 2010;31(6):411-6

⁶⁸ Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 1994;36(6):838-45

⁶⁹ Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain J Neurol. 1996;119 (Pt 4):1067-77

⁷⁰ Ropper AH. Current treatments for CIDP. Neurology. 2003;60(8 Suppl 3):S16-22

⁷¹ Hughes RAC, Donofrio P, Brill V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7(2):136-44

cliniques des patients avaient disparu ; en outre, à 52 semaines, 69,4 % des patients ont obtenu une rémission durable. La plupart des patients ont présenté des effets indésirables bénins⁷².

L'Ig IV est donc considérée comme le traitement de prédilection du PIDC chez les enfants, chez les patients dont le mauvais accès veineux empêche l'utilisation de l'EP, et chez les patients ne tolérant pas la corticothérapie au long court. Cependant un tiers des patients ne répondent pas aux Ig IV. Les raisons de cette non-réponse restent floues, bien que des facteurs génétiques puissent jouer un rôle.

b. Neuropathie motrice multifocale (NMM)

La NMM est une maladie inflammatoire chronique rare qui affecte sélectivement les nerfs moteurs. Ses manifestations cliniques comprennent une faiblesse lente, progressive et asymétrique des membres, principalement à l'extrémité distale, sans atteinte nerveuse sensorielle. Le diagnostic repose sur l'examen électrophysiologique qui montre typiquement des blocs de conduction sur les nerfs moteurs⁶³.

Sa prévalence est estimée à 1 à 2 cas pour 100 000, mais probablement sous-estimée. La maladie débute dans 80% des cas entre 20 et 50 ans, avec une franche prédominance masculine⁷³. Elle se déclare habituellement au niveau du membre supérieur. L'évolution est imprévisible, l'atteinte pouvant se limiter à un ou deux nerfs moteurs ou progresser vers l'atteinte d'autres nerfs moteurs du membre supérieur controlatéral, puis le cas échéant aux membres inférieurs. Contrairement à la plupart des autres maladies neuromusculaires auto-immunes, la NMM répond aux Ig IV, mais pas aux EP et pourrait même être exacerbée par l'utilisation de corticostéroïdes⁶².

Le traitement actuel repose donc sur des administrations d'Ig à la dose de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours consécutifs. Il est basé sur une méta-analyse des données de 4 essais randomisés contrôlés (ECR) à double insu incluant 34 patients atteints de NMM. Dans ces 4 ECR, 78 % des patients

⁶² Živković S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. *Acta Neurol Scand.* 2016;133(2):84-96

⁶³ Chen Y, Wang C, Xu F, Ming F, Zhang H. Efficacy and Tolerability of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Neurologic Diseases. *Clin Ther.* 2019;41(10):2112-36

⁷² Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(10):832-8

⁷³ Orphanet, Portail des maladies rares et médicaments orphelins. Neuropathie motrice multifocale, 2020. Consultable à l'adresse https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=641 [Consulté le 4 mai 2020]

des groupes combinés d'Ig IV ont présenté une amélioration de la force musculaire significative à court terme, comparativement à 4 % dans les groupes placebo combinés⁷⁴.

Ainsi, les effets thérapeutiques à court terme des Ig IV sur le MMN ont été confirmés. Certaines études rétrospectives ont montré que les Ig IV peuvent être un traitement efficace à long terme contre la MMN⁶³.

La Fédération européenne des sociétés de neurologie recommande les Ig IV comme traitement de première intention lorsque les symptômes cliniques du patient sont sévères. Ce traitement doit ensuite être administré comme traitement d'entretien après la réponse initiale, avec une dose recommandée de 1 à 2 g/kg d'Ig IV toutes les 2 à 4 semaines. Par la suite la posologie peut être diminuée et les intervalles de cures augmentées. Si les Ig IV sont inefficaces, un traitement immunosuppresseur supplémentaire peut être envisagé. Par ailleurs l'administration d'Ig SC aurait démontré une efficacité similaire à celle des Ig IV avec des effets indésirables le plus souvent locaux et bien tolérés⁷⁵.

Le contrôle de la maladie nécessite des administrations régulières d'Ig mais un échappement reste toutefois possible. Cependant après plusieurs années de traitement, les patients répondent moins bien⁷⁶.

c. Syndrome de Lewis et Sumner (SLS)

Le syndrome de Lewis-Sumner est proche des syndromes de NMM et PIDC. Il s'agit d'une neuropathie démyélinisante, multifocale et sensitivo-motrice⁷⁷.

Sa fréquence est environ 5 fois moins importante que la PIDC. La prévalence est d'environ 1 à 9/1 000 000.

⁶³ Chen Y, Wang C, Xu F, Ming F, Zhang H. Efficacy and Tolerability of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Neurologic Diseases. *Clin Ther.* 2019;41(10):2112-36

⁷⁴ Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004429

⁷⁵ Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol.* 2009;16(5):631-8

⁷⁶ Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356-63

⁷⁷ Viala K. Les neuropathies dysimmunes : la place du syndrome de Lewis et Sumner. *Mise au point.* 2003;6

C'est une maladie qui touche plus particulièrement les hommes avec un sexe ratio de 2 (H/F) et se déclenche habituellement entre 40 et 50 ans⁷⁸. Elle est caractérisée par une faiblesse distale asymétrique des membres supérieurs et inférieurs et par une dysfonction motrice qui apparaît à l'âge adulte. On retrouve généralement une amyotrophie associée à un syndrome douloureux siégeant sur l'un des deux membres supérieurs⁷⁹.

Environ 60 à 70% des patients montrent une amélioration après l'administration d'Ig IV après plusieurs mois. La posologie usuelle d'Ig est d'environ 2g/kg pendant 3 ou 4 jours. Les cures sont à renouveler à intervalle régulier. Contrairement au MMN où les stéroïdes sont remarquablement inefficaces ou parfois délétères, 50 à 70 % des patients atteints du SLS présentent une amélioration avec les corticostéroïdes.⁸⁰

Le SLS peut évoluer de 2 manières soit se stabiliser et laisser des paresthésies invalidantes soit progresser et se propager à d'autres troncs veineux⁷⁶.

7.2.2 Les autres pathologies traitées par immunoglobulines

a. Myasthénie

La myasthénie est une maladie auto-immune acquise. Le système immunitaire attaque les récepteurs de l'acétylcholine et les détruit. La diminution du nombre de récepteurs à l'acétylcholine induit un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire et est ainsi responsable d'une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variable, pouvant toucher plusieurs muscles⁶².

Sa prévalence est actuellement estimée à environ 1/5 000. Elle peut se déclencher à tout âge mais atteint préférentiellement les sujets jeunes. La prédominance est féminine chez les sujets

⁶² Živković S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. *Acta Neurol Scand.* 2016;133(2):84-96

⁷⁶ Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356-63

⁷⁸ Orphanet, Portail des maladies rares et médicaments orphelins. Syndrome de Lewis Sumner, 2020. Consultable à l'adresse https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=48162

⁷⁹Khadiolkar SV, Deshmukh SS, Dhonde PD. Chronic dysimmune neuropathies: Beyond chronic demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011;14(2):81-92

⁸⁰ Attarian S, Verschuere A, Franques J, Salort-Campana E, Jouve E, Pouget J. Response to treatment in patients with Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve.* 2011;44(2):179-84

jeunes. Concernant les sujets de plus de 60 ans, les hommes sont majoritairement touchés⁸¹. On peut observer des troubles de la déglutition, déficit des muscles respiratoires ou un déficit majeur des muscles squelettiques. Le déficit moteur est variable dans le temps, il augmente en général en fin de journée⁸².

Le traitement d'entretien clinique standard consiste en l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase, des corticostéroïdes tandis que les EP et les Ig IV sont plus couramment utilisés dans le traitement des exacerbations⁸³.

Une étude comparative randomisée incluant 87 patients, a montré que le bénéfice des Ig IV à la dose de 0,4 g/kg/j pendant 3 à 5 jours était comparable à celui des EP ($p = 0,65$). De plus, la tolérance des patients était meilleure avec les Ig IV ($p = 0,01$)⁸⁴. Par ailleurs, une étude réalisée en 2005 chez 173 patients a comparé les posologies d'Ig IV à 1 g/kg et à 2 g/kg dans la myasthénie et n'a révélé aucune différence significative entre les deux doses ($p = 0,12$)⁸⁵.

b. Syndrome de Guillain Barré (SGB)

En 1916, trois neurologues français George Guillain, Jean-Alexandre Barré et André Strohl décrivent pour la première fois le syndrome de Guillain Barré. Ils rapportent le cas de deux soldats présentant un tableau de paralysie aigue spontanément favorable⁸⁶.

Il s'agit d'une polyradiculonévrite inflammatoire, potentiellement mortelle, caractérisée par une faiblesse motrice progressive débutant le plus souvent au niveau des jambes et remontant parfois jusqu'à atteindre les muscles de la respiration puis les nerfs de la tête et du cou.

⁸¹ Orphanet, Portail des maladies rares et médicaments orphelins. Myasthénie acquise, 2009. Consultable à l'adresse <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAcquise-FRfrPub667v01.pdf> [Consulté le 4 mai 2020]

⁸² Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016;263(8):1473-94

⁸³ Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):893-902

⁸⁴ Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997;41(6):789-96

⁸⁵ Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immunoglobulin: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1689-93

⁸⁶ Guillain G, Barré JA, Strohl A. [Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150(1):24-32

La maladie touche autant les hommes que les femmes, elle peut toucher les personnes de tout âge, mais est plus fréquente à l'âge adulte. Sa prévalence est d'environ 1 à 9/100 000. Ce syndrome est souvent déclenché par une infection, bactérienne ou virale, ou par une intervention chirurgicale⁸⁷. On pense qu'il résulte de la destruction immunologique de la myéline ou des cellules de Schwann au sein du système nerveux périphérique⁶⁵.

Le traitement standard consiste soit en une séance d'EP soit à des administrations d'Ig. Plusieurs études ont démontré une efficacité équivalente des Ig IV par rapport aux EP^{88,89}.

La dose conventionnelle d'Ig IV pour le traitement du SGB est de 2 g/kg au total (divisée et administrée sur 2 à 5 jours). Les Ig IV ont été associés à moins d'effets secondaires que la plasmaphérèse qui peut entraîner des hypotensions, arythmies ou des infections. Dans un essai multicentrique, Van der Meche et Schmitz ont constaté que la force musculaire des patients recevant des Ig IV était significativement améliorée ($n = 150$, $p = 0,024$) que le délai médian de récupération était plus court ($p = 0,05$) et que moins de complications étaient observées comparativement à celles des patients recevant une plasmaphérèse⁶³.

La combinaison de la plasmaphérèse et des Ig IV n'est pas recommandée : l'effet combiné n'est pas meilleur que celui des Ig IV ou de la plasmaphérèse seule. Les Ig IV sont donc considérées comme similaire à l'EP dans le traitement du SGB, mais est plus fréquemment utilisée en raison des difficultés d'accès vasculaire et des problèmes de tolérance liés à l'EP, en particulier chez les enfants et les patients présentant une instabilité. La mortalité du SGB reste cependant élevée (10% des cas) et des séquelles persistantes sont observées dans deux tiers des cas⁹⁰.

⁶³ Chen Y, Wang C, Xu F, Ming F, Zhang H. Efficacy and Tolerability of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Neurologic Diseases. *Clin Ther.* 2019;41(10):2112-36

⁶⁵ Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3S):S1-46

⁸⁷ OMS. Syndrome de Guillain-Barré 2016. Consultable à l'adresse <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/guillain-barré-syndrome>

⁸⁸ Hughes R a. C, Wijdicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;61(6):736-40

⁸⁹ Hughes RAC, Swan AV, Raphaël J-C, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain J Neurol.* 2007;130(Pt 9):2245-57

⁹⁰ Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-9

II. Les ruptures d'approvisionnement

1. Contexte

L'une des principales missions de la pharmacie à usage intérieur (PUI) est l'approvisionnement des médicaments répondant aux besoins de l'établissement de santé selon l'article L 5126-1 du code de la santé publique. La gestion des ruptures d'approvisionnement doit également être assurée au sein de la PUI⁹¹. Une rupture d'approvisionnement se définit comme une incapacité pour une pharmacie d'officine ou une PUI à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de spécialités pharmaceutiques. Ces ruptures sont de plus en plus présentes et font parties aujourd'hui du quotidien des pharmaciens⁹².

La répartition des ruptures de stock en fonction du circuit de distribution est reprise dans la **Figure 6**.

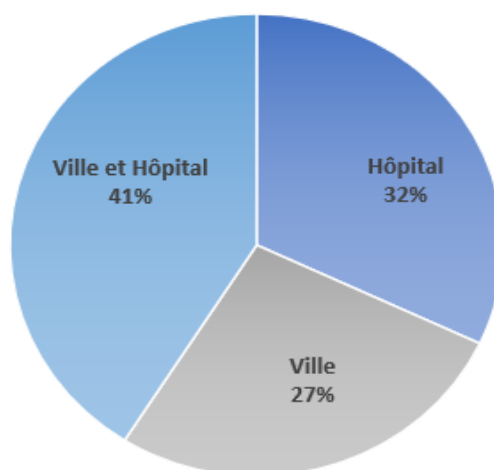


Figure 6 : Répartition des ruptures de stock de médicaments indispensables en fonction de leur circuit de distribution⁹³

⁹¹ Article L5126-1 relatif aux pharmacies à usage intérieur. Code de la santé publique. Consultable à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690064>

⁹² David C, Mazaud P, Dambrine M, Delpech L, Bouchrin L, Granier E, et al. Gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments dans un établissement de santé. *Pharm Hosp Clin*. 2017;52(2):196-207

⁹³ Document relatif à la pénurie de médicaments, LEEM, 2019. Consultable à l'adresse <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf> [Consulté le 8 juin 2020]

Les ruptures de stocks et tensions d’approvisionnement augmentent de façon alarmante et touchent toutes les classes médicamenteuses : anticancéreux, psychotropes, antibiotiques, antiviraux, vaccins...Cependant plus de la moitié des ruptures concerne les anti-infectieux, les médicaments du système nerveux et les anticancéreux selon l’enquête du LEEM⁹³.

La répartition des ruptures de stock des médicaments plus ou moins indispensables est repris dans la **Figure 7**.

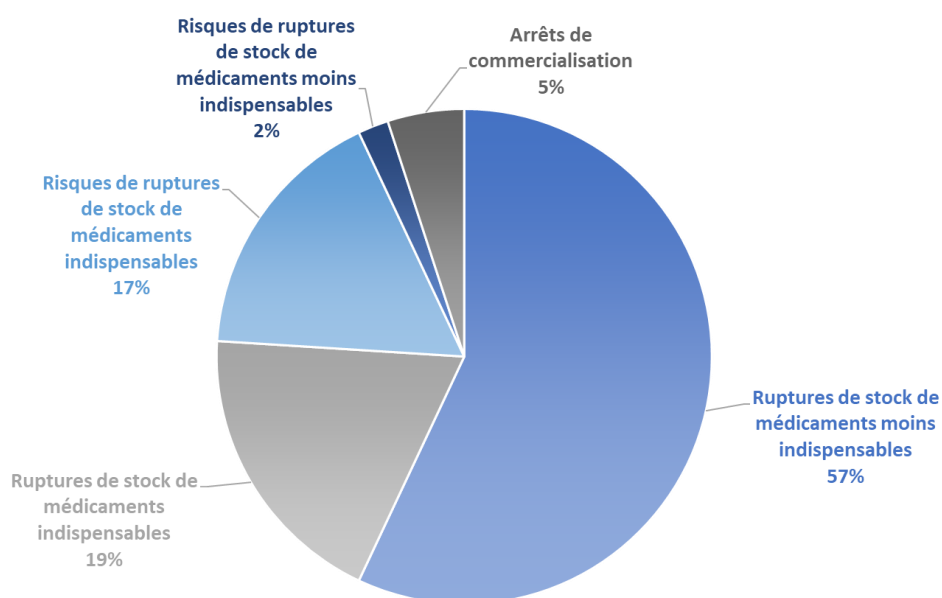


Figure 7 : Répartition des ruptures/risques de ruptures de stock en fonction du caractère indispensable/moins indispensable des médicaments⁹³.

Cette situation préoccupante est un véritable enjeu de santé publique. Environ 86% des pharmacies hospitalières en Europe sont confrontées à des problèmes de délivrance limitant ainsi l’accès au meilleur traitement pour le patient⁹⁴.

En France, le nombre de signalements de ruptures et/ou de tensions d’approvisionnement augmente de façon régulière chaque année. En 2008 on comptabilisait 44 ruptures contre 868 10 ans plus tard⁹³. Ces chiffres prennent en compte seulement les médicaments d’intérêt

⁹³ Document relatif à la pénurie de médicaments, LEEM, 2019. Consultable à l'adresse <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf> [Consulté le 8 juin 2020]

⁹⁴ Miljković N, Gibbons N, Batista A, Fitzpatrick RW, Underhill J, Horák P. Results of EAHP’s 2018 Survey on Medicines Shortages. Eur J Hosp Pharm. 2019;26(2):60-5

thérapeutique majeur (MITM) vendus en pharmacie de ville ou à l'hôpital. Ce sont les seuls recensés par l'ANSM car il s'agit des médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.

La liste des MITM, pour lesquels une rupture ou un risque de rupture de stock sont déclarés à l'ANSM, est fixée par décision du directeur général de l'Agence et rendue publique sur son site internet. Cette décision précise, le cas échéant, si ces spécialités peuvent être vendues au public au détail par les pharmacies à usage intérieur (PUI)⁹⁵.

Ce sujet a été repris depuis quelques mois par la presse nationale non spécialisée qui a notamment présenté l'évolution alarmante des spécialités impactées par ces ruptures. Le nombre de médicaments pour lesquels il existe des difficultés d'approvisionnement est repris dans la **Figure 8**.

⁹⁵ Document relatif aux risques de de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur, ANSM, 2019. Consultable à l'adresse <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/Risque-de-rupture-de-stock-et-ruptures-de-stock-des-medicaments-d-interet-majeur> [Consulté le 4 mai 2020]

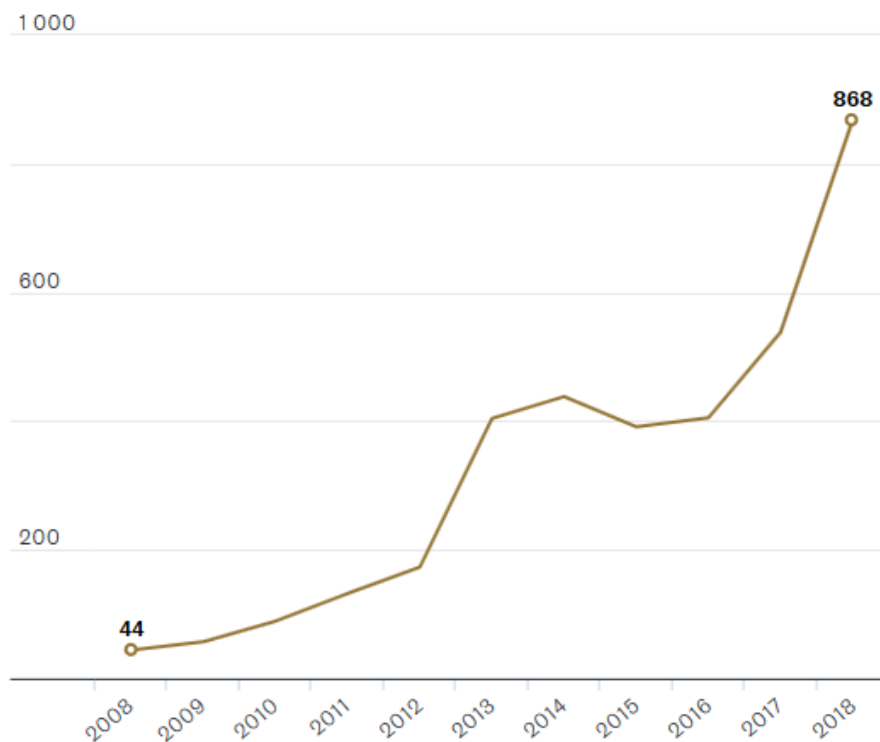


Figure 8 : Nombre de médicaments concernés par des difficultés d'approvisionnement⁹⁶

2. Les causes des ruptures de stock

Selon l'ordre national des pharmaciens⁹⁷, une rupture d'approvisionnement peut être imputable soit à une rupture de stock, le médicament ne peut pas être fabriqué ou il n'est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n'est pas totalement conforme aux normes exigées, soit à une rupture d'approvisionnement qui se définit comme le non-approvisionnement d'une officine ou d'une pharmacie à usage intérieur en l'absence de rupture de stock.

Ces ruptures sont essentiellement liées à la mondialisation. En effet, on a pu observer ces dernières années une demande croissante émanant des pays émergents face à une offre insuffisante¹. Par ailleurs, sous l'effet de la pression économique, les industries

¹ Trivalle C. Médicaments et ruptures de stock : il n'y a plus de laboratoire au numéro que vous avez demandé ! NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 2014;14(80):61-2

⁹⁶ Desmonceaux J. Pourquoi les pénuries de médicaments ont été multipliées par vingt en dix ans, 2019. Consultable à l'adresse https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2019/08/22/pourquoi-les-penuries-de-medicaments-ont-ete-multipliees-par-vingt-en-dix-ans_5501738_4355770.html [Consulté le 8 juin 2020]

⁹⁷ Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures, 2020. Consultable à l'adresse <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures> [Consulté le 8 juin 2020]

pharmaceutiques recherchent les fournisseurs les moins chers ce qui entraîne une délocalisation des usines de fabrication.

Environ 60 à 80% des matières premières sont fabriquées hors Europe contre 20% il y a 30 ans⁹⁸. La production de médicaments, bien implantée en Europe il y a quelques années, notamment en France, se déplace de plus en plus vers l'Asie, en Inde ou en Chine où les coûts de production sont plus faibles et les normes plus souples.

La part des dépenses en médicaments en France est illustrée dans la **Figure 9**.

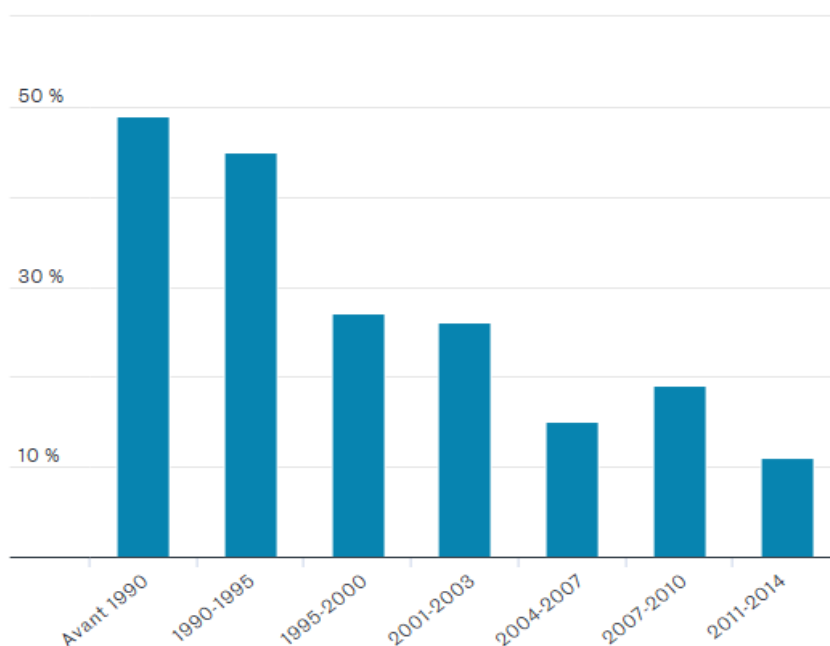


Figure 9 : Part des dépenses en médicaments produits en France⁹³

Pour certaines matières premières il existe seulement un ou deux sites de production au niveau mondial, ainsi la moindre défaillance locale peut entraîner une rupture de stock pouvant avoir une répercussion à l'échelle mondiale. De plus les usines travaillent en flux tendu c'est-à-dire avec le minimum de stock de matières premières et de produits finis. Les stocks peuvent ainsi être insuffisants en cas d'augmentation brutale des besoins⁹⁹.

⁹³ Document relatif à la pénurie de médicaments, LEEM, 2019. Consultable à l'adresse <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf> [Consulté le 8 juin 2020]

⁹⁸ Document relatif à l'évaluation de la politique française des médicaments génériques, IGAS, 2012. Consultable à l'adresse http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf [Consulté le 8 juin 2020]

⁹⁹ Dalmat Y. Pénurie de médicaments et indépendance sanitaire de la France ! Option/Bio 30, Volume 30, Issues 607-608, 2019, Page 10, ISSN 0992-5945

Nous avons d'ailleurs récemment subi de plein fouet ces délocalisations et système de production « tendus » avec la crise sanitaire que nous traversons avec des problématiques d'approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux (surtout).

De plus, dans de nombreux cas, le marché national est moins rentable que les exportations qui sont alors privilégiées. Le coût des médicaments influence le risque de pénurie, voire de disparition du marché. En effet, la concurrence peut entraîner des chutes de prix importantes et certains médicaments atteignent des prix inférieurs à leur coût de production ce qui entraîne leur arrêt de production⁹³.

Selon l'ANSM, les principales causes de rupture de stock peuvent concerner : un défaut des outils de production (15%), un manque de matières premières ou d'articles de conditionnement (15%), une capacité de production insuffisante et augmentation du volume de vente (35%), un contrôle des médicaments non conformes (10%), ou des modifications d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), des arrêts de commercialisation ou des problèmes de logistique (25%)⁹⁵.

3. Les outils mis en place face aux ruptures

Les ruptures d'approvisionnement peuvent s'avérer compliquées à gérer notamment en termes de recherche d'alternatives et de communication sur ces alternatives avec les autres professionnels de santé. Ces ruptures peuvent également être en lien avec une augmentation de l'iatrogénie. L'ensemble de la profession pharmaceutique est mobilisé face à ce problème. Elles peuvent perturber la prise en charge des patients hospitalisés, et ainsi avoir de graves conséquences lorsqu'elles concernent des produits pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique, le pronostic vital peut ainsi être engagé. Elles représentent également une lourde charge de travail complémentaire et des coûts non négligeables¹⁰⁰. C'est pourquoi la

⁹³ Document relatif à la pénurie de médicaments, LEEM, 2019. Consultable à l'adresse <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf> [Consulté le 8 juin 2020]

⁹⁵ Document relatif aux risques de de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur, ANSM, 2019. Consultable à l'adresse <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/Risque-de-rupture-de-stock-et-ruptures-de-stock-des-medicaments-d-interet-majeur> [Consulté le 4 mai 2020]

¹⁰⁰ Kohl S. Contribute to EAHP's 2019 Medicines Shortages Survey. Eur J Hosp Pharm. 2020;27(1):55-56. doi:10.1136/ejpharm-2019-002166

sécurisation des approvisionnements des produits de santé est un enjeu majeur de santé publique et nécessite la mise en place de moyens permettant de prévenir les pénuries de stock et d'y faire face.

3.1 Le plan de gestion de pénurie

Avec la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, un plan de gestion de pénurie (PGP) doit être mis en place par les industriels. Il est préparé à l'avance par les entreprises pharmaceutiques en prévision d'une éventuelle rupture de stock. Ce document est conservé dans l'entreprise et transmis à l'ANSM sur demande. Il contient de nombreuses informations très utiles en cas d'alerte pénurie, notamment une revue hebdomadaire des stocks et une analyse des risques liés à la production. Les titulaires d'AMM et entreprises pharmaceutiques exploitantes identifient parmi les MITM ceux qui doivent faire l'objet d'un PGP afin de prévenir et de pallier toute rupture de stock.

Les caractéristiques permettant d'identifier ces produits sont¹⁰¹ :

- l'absence de médicaments contenant la même substance active ou appartenant à la même classe thérapeutique et disponibles en quantités suffisantes sur le territoire français.
- les fragilités inhérentes à la fabrication du médicament concerné, notamment l'absence d'autres sites pour la fabrication ou le conditionnement des matières premières à usage pharmaceutique, du produit fini ou des articles de conditionnement, la complexité de la réalisation des opérations précitées ou de celles relatives au stockage ou au transport du médicament concerné.

En résumé, les médicaments ayant un PGP sont ceux dont le remplacement est complexe. De fait, environ la moitié des MITM déclarés font l'objet d'un plan de gestion de pénurie.

¹⁰¹ Mascret C. Les ruptures d'approvisionnement de médicaments. Actual Pharm. 2017;56(567):59-60

3.2 Le DP-Rupture

Afin de fluidifier la transmission d'information entre les acteurs du circuit du médicament et améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement, l'Ordre des pharmaciens a développé un nouveau dispositif : le DP-Rupture¹⁰².

Cet outil collaboratif permet aux pharmaciens d'officine et de pharmacie à usage intérieur (PUI) de signaler les ruptures d'approvisionnement *via* leur logiciel métier (pour les officinaux) ou en mode web service (accès au DP via un site Internet sécurisé) au pharmacien responsable du laboratoire exploitant et aux autorités sanitaires.

Les déclarants ont ensuite accès aux informations prévues par les textes dont notamment les dates de retour prévues, les médicaments alternatifs etc.

Grace aux déclarations ce service permet d'identifier et de quantifier les ruptures d'approvisionnement (classes thérapeutiques touchées, taux de rupture, durées moyennes et médianes des ruptures)⁹⁷.

Pour améliorer le fonctionnement de ce dispositif, un comité de pilotage de lutte contre les pénuries de médicaments a été instauré en septembre 2019. Placé sous l'égide de la direction générale de la santé (DGS), il est chargé de la stratégie de prévention et de la lutte contre les pénuries de médicaments.

Ce comité regroupe l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement ainsi que les associations de patients et les autorités compétentes.

Il se réunit trois fois par an pour suivre l'évolution des groupes de travail, dont les premières actions ont été évaluées dès janvier 2020. Plusieurs thèmes sont abordés ¹⁰³ :

- Transparence et qualité de l'information vers les professionnels de santé et les patients
- Limitation de l'impact des pénuries pour les patients
- Optimisation des procédures d'achats en établissements de santé
- Prévention et régulation des pénuries
- Amélioration de la réponse industrielle : sécurisation de la chaîne d'approvisionnement
- Renforcement de la coopération européenne

⁹⁷ Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures, 2020. Consultable à l'adresse <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures> [Consulté le 8 juin 2020]

¹⁰² Bordas F, Duplay C, Buxeraud J. Ruptures de médicaments : le rôle du DP-Ruptures. Actualités Pharmaceutiques, Volume 4319, Issue 541, 12/2014, Pages 1-64, ISSN 0515-3700

¹⁰³ Document relatif au comité de pilotage de la stratégie de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments en France, Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019. Consultable à l'adresse https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf [Consulté le 21 juin 2020]

- Groupe de réflexion transversal sur l'opportunité d'une solution publique-privée de production de médicaments, en cas de pénurie

3.3 MaPUI

Créée en 2016, MaPui Labs est une plateforme numérique qui permet aux pharmacies hospitalières d'échanger des informations de manière sécurisée sur leurs médicaments. Cela facilite les emprunts entre hôpitaux et aide à réaliser des économies en mettant à disposition leurs médicaments onéreux arrivant à péremption.¹⁰⁴

L'épidémie de coronavirus 2019 (COVID-19) a été marquée par une pénurie des médicaments d'anesthésie vitaux nécessaire aux patients de réanimation. La start-up bretonne MaPui a permis de suivre les stocks de ces médicaments en temps réel, pour éviter les ruptures dans les établissements de santé. Au début de la crise sanitaire, MaPui a adapté sa plate-forme en urgence pour s'adapter aux besoins. L'objectif était de générer des alertes automatiquement et de mettre en relation les établissements qui manquaient d'un produit avec ceux qui en avaient encore suffisamment.

Une semaine après sa mise en place en Île-de-France, le ministère de la Santé a demandé de déployer le système sur tout le territoire¹⁰⁵.

4. Les rôles des différents acteurs lors d'une pénurie

Depuis le décret 2012- 1096 du 28 septembre 2012, les pouvoirs publics ont fixé des règles aux établissements pharmaceutiques exploitants d'AMM ainsi qu'aux pharmaciens dispensateurs. Puis avec la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, de nouvelles obligations pour les acteurs sont prévues. Ceci a pour but de renforcer le système français qui reposait déjà sur plusieurs obligations de santé publique⁹⁷.

⁹⁷ Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures, 2020. Consultable à l'adresse <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures> [Consulté le 8 juin 2020]

¹⁰⁴ MaPUI Labs. MaPUI - Plateforme des pharmacies hospitalieres. Consultable à l'adresse <https://www.mapui.fr/> [Consulté le 21 juin 2020]

¹⁰⁵ Document relatif à une utilisation optimisée de la plateforme MaPui, Ministère des solidarités et de la santé, 2020. Consultable à l'adresse http://www.omedit-normandie.fr/media-files/22188/message_mars_2020_46.pdf [Consulté le 2 juillet 2020]

4.1 Le laboratoire exploitant

Les laboratoires pharmaceutiques sont responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent et dans ce cadre ils ont plusieurs missions¹⁰² :

- informer immédiatement l'ANSM des ruptures de stock de MTIM (délais de survenue, stock disponible, modalité de disponibilité, délais de remise à disposition, substitution possible...);
- mettre en place un centre d'appel d'urgence accessible aux pharmaciens d'officine, hospitaliers, grossistes répartiteurs ;
- identifier des médicaments équivalents commercialisés en France et augmenter leur production pour couvrir les besoins ;
- accompagner et informe les professionnels de santé et les patients ;
- importer des médicaments habituellement non commercialisés en France ou distribuer des lots initialement destinés à d'autres pays ;
- contrôler la distribution en vue d'une répartition équitable ou orientée vers les patients prioritaires ;
- suivre et gérer les stocks ;
- adresser à l'ANSM et aux agences régionales de santé (ARS) des bilans trimestriels des approvisionnements d'urgence.

Les obligations en matière de stocks de sécurité ont été renforcées par la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2020 : les entreprises auront désormais l'obligation de constituer des stocks de sécurité pour l'ensemble de leurs produits.

4.2 L'ANSM

L'ANSM est responsable de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé et a également pour but de sécuriser l'accès à ces médicaments pour les patients¹⁰⁶.

¹⁰² Bordas F, Duplay C, Buxeraud J. Ruptures de médicaments : le rôle du DP-Ruptures. Actualités Pharmaceutiques, Volume 4319, Issue 541, 12/2014, Pages 1-64, ISSN 0515-3700

¹⁰⁶ ANSM. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision, 2019. Consultable à l'adresse [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)

Elle gère les ruptures ou les risques de ruptures de stock des MITM pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante. Elle a pour mission d'évaluer, de valider et de coordonner les actions qui doivent être menées par les laboratoires pharmaceutiques. Ses différents rôles sont de⁹⁷ :

- solliciter d'autres laboratoires pour augmenter leur capacité de production ;
- analyser en lien avec les praticiens les risques liés à l'indisponibilité du médicament ;
- évaluer les médicaments proposés à l'importation par les laboratoires ;
- examiner de façon accélérée les demandes de changements ou dérogation proposées par les laboratoires ;
- demander aux laboratoires un suivi rapproché des stocks et des approvisionnements ;
- surveiller le contingentement ;
- informer en temps réel via son site internet les professionnels de santé et patients.
- participer aux travaux européens sur la prévention et gestion des risques de rupture de stock

4.3 Le grossiste-répartiteur

Le grossiste-répartiteur est un acteur majeur dans la maîtrise de la chaîne de distribution des médicaments. Face aux risques de ruptures d'approvisionnement, il doit respecter certaines obligations : toujours disposer de 15 jours de stock, avoir 90% de la collection des médicaments en stock, fournir la France avant d'exporter...). En cas de ruptures ils doivent¹⁰⁷ :

- informer l'exploitant de toute rupture d'approvisionnement dont il n'a pas déjà été informé par l'exploitant ou l'ANSM ;
- participer au système d'astreinte inter-entreprise ;

⁹⁷ Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures, 2020. Consultable à l'adresse <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures> [Consulté le 8 juin 2020]

¹⁰⁷ Manus J. Pénurie de médicaments en France : comment gérer ? Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2017, Issue 495, 2017, Pages 77-78, ISSN 1773-035X

4.4 Le pharmacien d'officine ou hospitalier

Les pharmaciens de villes ou hospitaliers sont en général en 1ere ligne face aux ruptures d'approvisionnement, ce sont eux qui constatent les pénuries. Dans ce contexte, ils ont la possibilité d'informer l'exploitant, notamment *via* les centres d'appel d'urgence, des ruptures d'approvisionnement dont ils n'ont pas déjà été informés⁹⁷.

Par ailleurs, lors de leur procédure d'achat, les établissements de santé prennent en compte le risque de rupture dans leurs procédures d'appels d'offres. Ils demandent ainsi de plus en plus d'informations et d'engagements aux laboratoires concernant l'approvisionnement des produits afin de prévenir une éventuelle pénurie de stock.

5. Rupture en immunoglobulines

Les Ig n'échappent pas à ce phénomène de ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement. Depuis quelques années, la consommation mondiale des Ig est en constante progression avec des besoins qui ont triplé ces 15 dernières années⁷. On suppose que la demande d'Ig continuera à augmenter, principalement en raison de l'apparition de nouvelles indications notamment en immunomodulation¹⁰⁸.

La multiplication de ces indications a contraint les fabricants à améliorer le rendement et à introduire de nouvelles présentations d'Ig IV notamment avec des solutions plus concentrées (10 vs 5 %). Les rendements obtenus par les procédés les plus modernes sont supérieurs à 4-5 g IgG/l de plasma, cependant, des méthodes pour améliorer la récupération des IgG et augmenter la productivité sont encore à envisager¹⁰⁹. Les Ig IV sont maintenant considérées comme des médicaments sûrs, bien tolérés et acceptés par les patients et les médecins, ce qui explique pourquoi ils sont de plus en plus utilisés. La combinaison à l'hyaluronidase et

⁷ Sewell W, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. Eur J Immunol. 2014;44(8):2207-14

⁹⁷ Ordre national des pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures, 2020. Consultable à l'adresse <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures> [Consulté le 8 juin 2020]

¹⁰⁸ Gay-Crosier F, Nydegger U, Villard J. Peut-on se passer des immunoglobulines polyclonales intraveineuses (IVIg) ? Revue Médicale Suisse 2020. Consultable à l'adresse <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-199/Peut-on-se-passer-des-immunoglobulines-polyclonales-intraveineuses-IVIg-1>

¹⁰⁹ Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell W, et al. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in europe. Front Immunol. 2014;5:629

l'apparition de différents moyens d'application (IV, SC, traitements à domicile) a également rendu la thérapie pratique plus souple et plus facile¹⁰⁹. Ainsi l'émergence de nouvelles populations éligibles participent également à la hausse des consommations.

Parallèlement, on a pu observer ces dernières années un approvisionnement limité de la matière première, ce qui, associé à la demande croissante, a engendré des problèmes de tensions et de ruptures mondiales. Une augmentation de la consommation dans les pays émergents en Asie et au moyen orient ainsi que des coûts de production élevés peuvent également expliquer ce phénomène de rupture.

En France, la pénurie était particulièrement préoccupante au début de l'année 2018 en raison de la restriction de la production du groupe pharmaceutique le plus important. Ainsi, des patients sans réelle alternative thérapeutique ont pu se trouver en rupture thérapeutique⁷. Une injonction de l'ANSM du fournisseur principal au niveau français, le LFB, a accentué ce phénomène depuis 2017, en effet lors d'inspections en novembre 2016 et en janvier 2018, des non-conformités importantes à la réglementation en vigueur ont été constatées¹¹⁰.

Dans ce contexte, une hiérarchisation des indications a été publiée par l'ANSM en mai 2018 afin de rationaliser leur utilisation.

Au regard des nouvelles données disponibles et en concertation avec les experts du CSST (Comité Scientifique Spécialisé Temporaire) constitués d'experts externes expressément nommés pour répondre à une problématique donnée, l'ANSM a classé les indications (AMM ou hors AMM) en 3 groupes : les indications prioritaires, les indications à réserver aux urgences vitales/fonctionnelles ou en l'absence d'alternatives thérapeutiques et enfin les indications non prioritaires. Cette révision de l'usage des Ig précise également les critères cliniques et/ou biologiques justifiant un traitement par Ig, la posologie minimale efficace et le cas échéant les référentiels et recommandations disponibles, et la nécessité d'une validation préalable de la prescription par un avis spécialisé ou un réseau de référence maladie rare. Cette hiérarchisation a fait l'objet d'une note d'information diffusée auprès des ARS, des établissements de santé et des professionnels de santé.

⁷ Sewell W, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol.* 2014;44(8):2207-14

¹⁰⁹ Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell W, et al. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in europe. *Front Immunol.* 2014;5:629

¹¹⁰ ANSM. Injonction destinée à la poursuite de la mise en conformité du LFB Biomédicaments, 2018. Consultable à l'adresse <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-prononce-une-injonction-destinee-a-la-poursuite-de-la-mise-en-conformite-du-LFB-Biomedicaments-Point-d-information> [Consulté le 8 juin 2020]

En avril 2019, le CSST s'est à nouveau réuni pour dresser un bilan des pratiques médicales et faire un point sur la hiérarchisation des indications. Il en ressort une nette diminution des consommations des Ig depuis la priorisation des indications. La situation étant toujours préoccupante, la liste des indications prioritaires a été actualisée au cours de cette séance⁸.

Récemment, le National Health Service (NHS) britannique a souligné que les troubles neurologiques étaient actuellement en tête de l'utilisation des Ig IV avec 42% de leur consommation totale, suivie par les DIP avec une consommation globale de 33%, et l'hématologie avec 18% de consommation mondiale⁷.

Les doses immunomodulatrices administrées dans ces indications de maladies auto-immunes ou inflammatoires sont 4 à 5 fois supérieures aux doses utilisées dans le traitement substitutif des DIP et DIS avec une dose totale de 1 à 2 g/kg d'IgG injectées en 2 à 5 jours tous les mois. Malgré ces fortes doses, le consensus sur leur utilisation optimale est insuffisant⁷.

C'est pourquoi l'amélioration du bon usage des Ig en neurologie représente une réelle préoccupation au sein de notre centre universitaire où 50% de la consommation d'Ig concerne le service de neurologie. Une évaluation des pratiques professionnelles dans ce centre de référence nous a semblé nécessaire dans ce contexte.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à examiner l'association entre la pénurie d'immunoglobulines et l'impact d'une part en termes de prescription et/ou de dispensation et d'autre part en terme clinique. Une revue de la littérature sur l'impact des pénuries des médicaments sur la prise en charge des patients a été publiée en 2019. Les résultats de cette étude montrent que la pénurie de médicaments est un phénomène complexe et mondial, qui affecte les résultats économiques, cliniques et humanistes des patients. Les patients ont majoritairement signalé une augmentation des coûts, des erreurs médicamenteuses, des événements indésirables et des plaintes en période de pénurie¹¹¹. Cependant, rien n'a été précisé concernant les Ig.

⁷ Sewell W, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol.* 2014;44(8):2207-14

⁸ Document relatif à l'utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement, ANSM, 2018. Consultable à l'adresse https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/807a7b731835784cc33dab2142f07f41.pdf [Consulté le 8 juin 2020]

¹¹¹ Phuong JM, Penm J, Chaar B, Oldfield LD, Moles R. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *PLoS One.* 2019;14(5):e0215837

Il nous est donc paru important d'évaluer les conséquences de la pénurie en Ig, d'une part l'impact sur les traitements et d'autre part l'impact clinique, dans le service des maladies neuromusculaire de notre centre universitaire, centre de référence.

III. Article

Immunoglobulin shortage: practice modifications and clinical outcomes in a reference centre

Elise N'kaoua¹, Elodie Mestivier¹, Emmanuelle Campana-Salort², Annie Verschueren², Emilien Delmont², Aude-Marie Grapperon², Shahram Attarian^{2,3}, Manon Roche^{1,4}

¹ Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Service Central des Opérations Pharmaceutiques (SCOP), Marseille, France

² Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Reference Center of Neuromuscular Diseases and ALS, Marseille, France

³ Aix Marseille Univ, Medical Genetics, Inserm UMR 1251, Marseille, France

⁴ Aix Marseille Univ, ICR, UMR CNRS7273, Marseille, France

Corresponding author : Shahram Attarian - Centre de référence des maladies neuromusculaires, Hôpital Timone Adultes, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France, **Marseille, France** - **shahram.attarian@ap-hm.fr**, Fax : 04 91 38 49 46 Tel 04 91 38 65 79

Cover Letter

Pr. Shahram Attarian
Reference Center of Neuromuscular Diseases and ALS
Hôpital de La Timone
278 Rue Saint-Pierre
13005 Marseille
shahram.attarian@ap-hm.fr

July 7, 2020
Pr. Didier Leys, Editor-in-Chief
European Journal of Neurology

Subject: Submission of new manuscript for evaluation

Dear Editor-in-chief,

We submit a manuscript entitled **“Immunoglobulin shortage: practice modifications and clinical outcomes in a reference centre.”** co-authored by Elise N’kaoua, Elodie Mestivier, Emmanuelle Campana-Salort, Annie Verschueren, Emilien Delmont, Aude-Marie Grapperon, Shahram Attarian and Manon Roche for evaluation and consideration as original paper in the European Journal of Neurology

Our work deals with the analysis of immunoglobulin shortage consequences for patients with neuromuscular diseases considering practice modifications and clinical outcomes. To our knowledge it is the first study concerning this topic. Many studies have focused on drug shortages, however, nothing has been reported regarding immunoglobulins which are the cornerstone of patient treatment in this domain. We demonstrate that shortage has had negative consequences on patient care. Out of 155 patients, 72% experienced a change in their immunoglobulin treatment and 31 patients have had a moderate or a clinically significant deterioration after prescriptions changes. Several re-evaluations of treatment options were required. In addition, the interest of this study is major in view of the future international shortage due to coronavirus disease related to a lack of plasma from which blood products derive.

This manuscript has not been and will not be submitted elsewhere for publication. All the authors declare that they have no conflict of interest to declare.

Thank you for your attention and consideration.

Sincerely

ABSTRACT

Background: An enlargement in the number of indications of intravenous immunoglobulins (IVIg) in recent years has resulted in an increase in the consumption of these products. A lack of raw material has led to IVIg shortage. The objective of this work was to evaluate the impact of this situation on patient management in one French university centre considering practice modifications and clinical outcomes.

Methods: All patients treated with IVIg for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, Guillain–Barré syndrome and myasthenia Gravis were included from October 2017 to October 2018.

Results: Out of 155 patients, 72% had a modification of IVIg treatment including 51% who had delaying treatment, 28% dose decrease and 21% experienced IVIg treatment interruption. About 29% of patients for whom IVIg treatment was stopped, were switched to other treatments mainly plasma exchange. Fifty-eight patients presented one deterioration of their clinical score after prescriptions changes including 31 patients who had a moderate or a clinically significant deterioration.

Concerning practice modifications, we noted a substantial decrease but no significant in median dose for myasthenia gravis and a significant increase in the delay between treatments for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy ($p = 0.011$ and $p = 0.018$).

Conclusion: Our study showed a rather important number of IVIg prescriptions changes related to IVIG shortage during considered period. These Changes had a negative impact on the clinical status of some patients.

Key words: Intravenous immunoglobulins, Drug shortage, Neuromuscular diseases, Treatment Outcome, Prescription drugs

Total word count of the manuscript: 4475

Disclosure of conflicts of interest

ECS, AV, ED, AMG and SA received a research grant from LFB and CSL but have no conflicts related to the study. EN, EM and MR have any disclosure to report.

Data availability statement

All de-identified data and related documentation from this study are available upon request to qualified researchers without limit of time, subject to a standard data sharing agreement.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents

This study was approved by the institutional research ethics board, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, (PADS20-246).

INTRODUCTION

Immunoglobulins (Ig) are therapeutic preparations obtained from blood plasma [1]. Immunoglobulins use began in 1950, first by intramuscular injection, then at the beginning of the 80's intravenously in replacement therapy for primary immunodeficiency [2]. In 1981, Imbach et al. noticed their efficiency in treating immunological thrombocytopenic purpura. This discovery made it possible to use Ig for autoimmune and inflammatory diseases [1,3].

For a few years now, the international use of Ig is in constant progress. Since the last 15 years, the demand has multiplied by 3 [4,5] with a high increase of consumption in emerging countries throughout Asia and the Middle East [6]. In France, the use of Ig increases equally every year, with an average rise of about 10% per year [7]. This phenomenon can be explained by expanded indications these last years, mainly in immunomodulatory therapy with over a hundred pathologies. Yet few of these indications get a market authorisation (AMM); off-label indications represent today 50% to 70% of the demand for intravenous (IV) Ig [8].

Recently, the third National Ig Database Report of the British NHS pointed out that neurologic indications are, at the moment, the main reason for the international use of IVIg [4].

For IVIg, the immunomodulatory doses given in these autoimmune or inflammatory diseases indications are 4 or 5 times higher than the doses used in the substitute treatment of primary and secondary immune deficiency with a total dose of 1–2 g/kg of IgG injected within 2–5 days per month. Despite high doses of IVIg, the consensus on its optimal use is insufficient [9].

That is why improving the use of Ig in neurology represents a real concern within our university centre and requires an evaluation of professional practice.

This increasing demand associated with the limited supply of the raw material caused problems of tensions and international shortage [4]. In France, the shortage was particularly worrying at the beginning of 2018, related to production restrictions of the most important pharmaceutical group. These

tensions could be exacerbated in the coming months due to a shortage of blood and plasma collection because of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) crisis.

A review on the impact of drug shortages on patient outcomes, published in 2019, reported that drug shortages had negative clinical, economic and humanistic consequences for patients. However, there were no reports on Ig [10].

Our study was the first to assess the direct impact of the Ig shortage on patients by analysing the number of IV Ig prescriptions changes and re-evaluations of IV Ig treatments (dose decrease, delaying treatment, stopping treatment). Also, we determined the indirect impact on patient management by studying the evolution of practices on median dosages and median intervals in a neuromuscular disease unit.

The second objective of this study was to evaluate the clinical consequences of these prescription changes according to clinical outcomes.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This is a retrospective, monocentric study, conducted from October 2017 to October 2018, in the department of neuromuscular diseases at the University Hospital, la Timone. We assessed patient data one year before the shortage, in 2016, and one year after the shortage, in 2019.

The analysis of the objectives took place in three parts: direct impact, indirect impact and clinical impact.

The study included all patients treated with IVIg for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), Lewis and Sumner syndrome (LSS), multifocal motor neuropathy (MMN), Guillain–Barré syndrome (GBS) and myasthenia Gravis.

We excluded:

- patients with incomplete data
- deceased patients
- patients not monitored during the period under consideration for indirect impact analysis

Data were collected by AXIGATE® (university centre database) and were supplemented with medical records and diaries in Pharma® software (Computer Engineering, version 5.9). This software has been used in our hospital pharmacy since 2010 for the storage and recording of drugs delivered to inpatients and outpatients and in care units to track doctors' prescriptions and nurses' drug administration.

Data collection and analysis

Intravenous immunoglobulins treatment criteria (Ig type, dose, infusion regimen), patient (sex, weight, dose, disease) were anonymised to maintain confidentiality and collected in an Excel table.

When evaluating direct shortage impact, we noted three types of prescription changes: 1) delaying IVIg treatment, 2) stopping IVIg treatment and 3) IVIg dose decrease with a cut-off for delaying treatments of 7 days for one delay between two treatments over 4 weeks and 3 days for a delay inferior to 4 weeks. The events studied were the number of types of changes (delaying IVIg treatment, stopping IVIg treatment, IVIg dose decrease) for each patient to assess the direct impact on patients' Ig cures.

The indirect shortage impact related to clinical practice evolution was evaluated by analysing the median IVIg dose and the median delay between two IVIg treatments for considered patients, one year before shortage and one year after shortage, for each neurodegenerative disease separately.

Following Clinical criteria were considered for all patients: Rasch-built overall disability scale Scores (RODS), Overall Neuropathy Limitation Scale Score (ONLS) and Myasthenia Muscle Score. Each patient's functional scores were averaged; then, a deviation from the mean was made after each

prescription change. Clinical outcomes were evaluated for each patient by expert analysis (S.A).

Deterioration in scores was defined according to the following criteria:

- Increase of at least two points on the mean score ONLS out of 12 points
- Decrease of at least six points on the mean score RODS out of 100 points
- Decrease of at least five points on the mean myasthenia muscle score out of 100 points

For data analysis purposes, the patients were divided into three groups:

-Group 0: Low score deterioration according to our and the medical team's considerations. This degradation has, however, caused a slight but stable discomfort.

-Group 1: Moderate deterioration. ONLS score increase of one points or RODS score decrease of 4-5 points at the most. Decrease of at least five points on the medium myasthenia Gravis Score.

-Group 2: Clinically significant deterioration according to our consideration. Both RODS and ONLS scores are modified with a reduction of RODS score by least six points and an increase of ONLS score by least two points. Decrease of at least 10 points on the medium myasthenia Gravis Score.

For each patient with a score deterioration, a clinical validation was then made with the medical team neurologist to determine if the shortage caused the deterioration. Thus, we have been able to evaluate the number of patients who underwent the shortage context.

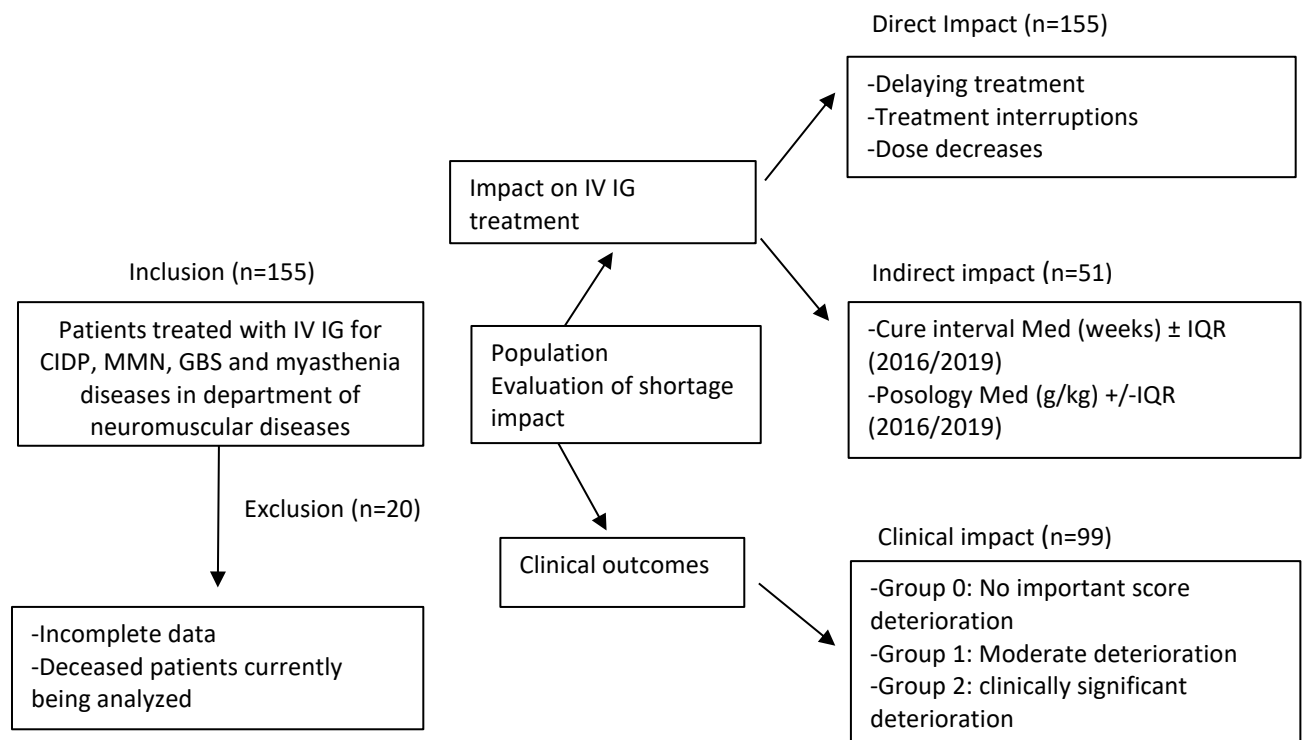
We explored the evolution of functional scores in all patients (with or without prescription changes) to evaluate the link between this severe shortage and clinical outcomes in our hospital's centre for neurodegenerative disease, using statistical analysis to evaluate the association between prescription changes and clinical impact.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the SPSS software (V.23) using the paired Student t-test, the Wilcoxon signed-rank test, or the χ^2 test. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Figure 1 illustrates this process.

Figure 1 Study design



RESULTS

Patient characteristics

During our analysis period, 155 patients were included (median weight = 76 kg \pm 25, median age = 61.5 years \pm 15.2) and 20 patients were excluded from the first analysis.

Among the 155 patients, 47 had a CIDP (30%), 40 had a LSS (25%), 39 had an MMN (25%), 16 had a myasthenia gravis (10%) and 13 had a GBS (8%). For GBS patients, the courses of treatment found during our study were all unique courses.

Table 1 lists patient characteristics.

Table 1 Patient characteristics

N = 155	Value
Age (years) \pm IQR	61.5 \pm 15.2 Range = 26-86
Weight (kg) \pm IQR	76 \pm 25 Range = 38.5-173
Sex ratio (H/F)	1.75
Disease distribution :	
• CIDP	47 (30%)
• LSS	40 (25%)
• MMN	39 (25%)
• Myasthenia	16 (10%)
• GBS	13 (8%)
Median immunoglobulin dose (g/kg) per indication \pm IQR	
• CIDP	1.67 \pm 0.44
• LSS	1.71 \pm 0.4
• MMN	1.69 \pm 0.53
• Myasthenia	1.45 \pm 0.6
Median interval between doses (weeks) per indication \pm IQR	
• CIDP	7.5 \pm 4
• LSS	8 \pm 3
• MMN	8.25 \pm 3.5
• Myasthenia	6 \pm 2

Impact on treatment:

- Direct impact

Out of 155 patients, 111 had a modification of IVIg treatment (72%). Prescription changes mainly occurred at the beginning of 2018; 45% of the modifications occurred in March.

Some patients had multiple types of prescription changes during this period. We noted 147 IVIg prescriptions changes in total, including 75 had a delay in IVIg treatment (51%), 41 had a decrease in IVIg doses (28%) and 31 had a discontinuation of IVIg treatment (21%). Out of 111 patients, 77 patients (69%) had one type of prescription change, 32 patients (29%) had two types of prescription changes and 2 patients had three types.

We noted that 14 CIDP patients experienced discontinuation of IVIg (30%). Among the 75 with treatment delay, 26 were MMN patients (35%). Out of the 41 patients' IVIg dose decreases, 12 were CIDP patients (30%), and 13 were LSS patients (33%). Myasthenic patients had essentially a decrease in dose in IVIg doses (44%).

Table 2 provides the distribution of IV Ig prescription changes by disease.

Table 2 Distribution of IV Ig prescriptions changes in function of indications / disease

	Delaying IV Ig treatment	IV Ig doses decrease	Stopping IV Ig treatment	Total
CIDP	23	12	14	49
LSS	23	13	2	38
MMN	26	10	8	44
Myasthenia	3	6	7	16
Total	75	41	31	147

It is important to note that about 29% of patients for whom IVIg were stopped, were switched to other treatments: Plasma Exchange (PE) (16%) and corticosteroid therapy (13%). Plasma exchange concerned patients suffering from myasthenia gravis (40%) and CIDP (60%).

Discontinuation of IVIg treatment during the considered period was maintained for one year. Twenty-one delaying IVIg treatment (28%) and 14 IVIg dose decreases (35%) were maintained a year later.

Table 3 notes the maintenance of prescription changes.

Table 3 Maintenance of prescriptions changes one year later after analysis period

N = 147*	Modification maintained	Punctual modification
IV Ig Dose decrease	14 (35%)	27 (66%) ^a
Delaying IV Ig treatment	21 (28%)	54 (72%) ^b
Stopping IV Ig treatment	31 (100%) ^c	0
Total^a	66 (45%)	81 (55%)

*We consider here 111 patients with modification corresponding to 147 modifications: 77 patients knew 1 type of prescription changes, 32 patients knew 2 types of prescription changes and 2 patients knew 3 types.

^a Including 10 Ig interruptions

^b Including 21 Ig interruptions

^c Including 5 patients with hemapheresis

- *Indirect impact*

The supply shortage changed medical practices indirectly. For this part, 51 patients were included and 104 were excluded.

By analysing the median dose before, (2016) and after (2019) the shortage, we found no significant difference for CIDP and LSS. Moreover, we observed a significant decrease in the median dose of IVIg in MMN patients with a dose of 1.83 g/kg in 2016 and 1.69 g/kg in 2019 ($p = 0.034$). For myasthenic patients, we noted a non-significant decrease, 1.73 g/kg in 2016; 1.15 g/kg in 2019 ($p = 0.423$).

Concerning the interval between treatment, there was a significant increase for CIDP and MMN patients since 2016. For MMN patients, the interval between IVIg cures increased from 7 weeks to 9 weeks; for CIDP patients, the interval increased from 7 weeks to 7.5 weeks ($p = 0.018$ and $p = 0.011$). There was also an increase for myasthenia and LSS patients, but it was not significant.

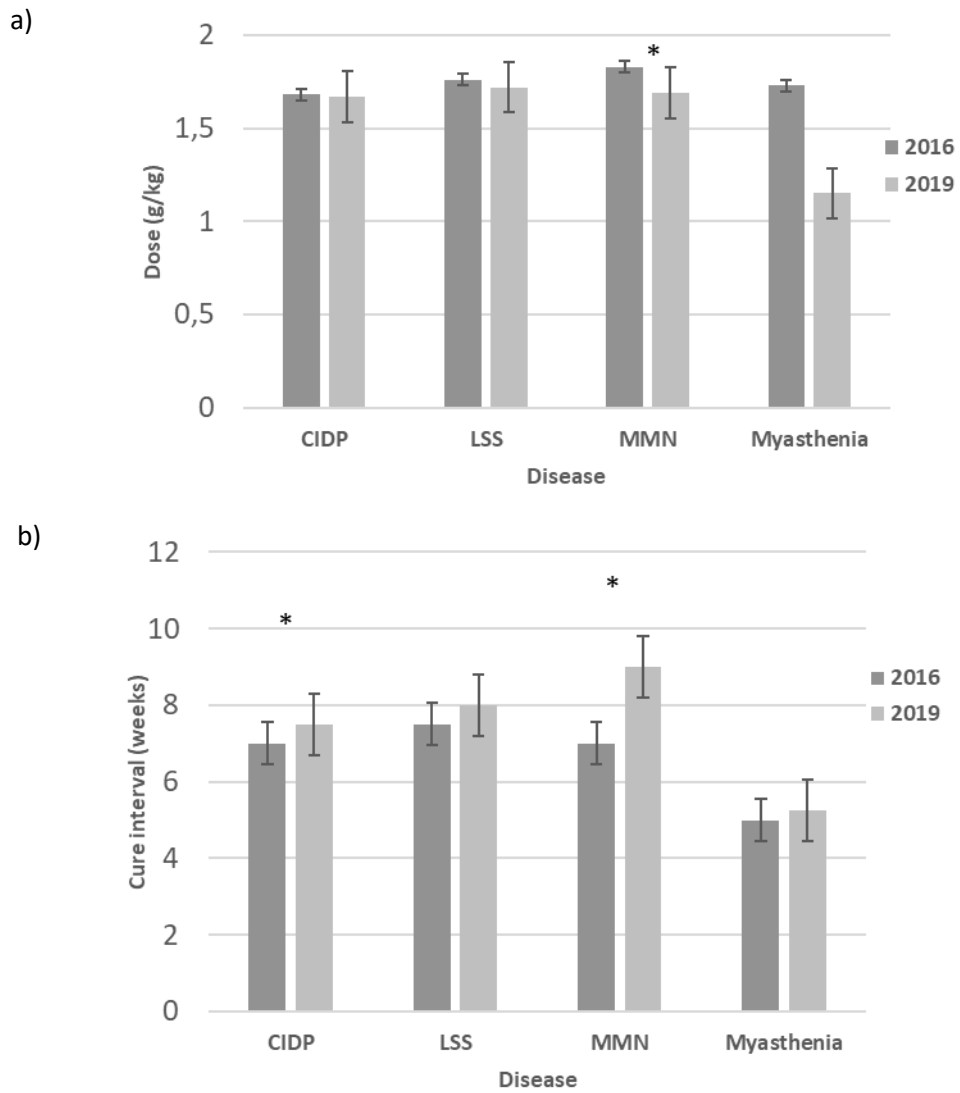
Table 4 summarises all results related to the indirect impact, as shown in **Figure 2**.

Table 4 Evolution of median doses and median intervals between two IV Ig treatments, before and after the shortage in the function of neurodegenerative diseases

N = 51	Median doses (g/kg) ± IQR		
	Before shortage-2016	After shortage-2019	<i>p</i>
CIDP (n=12)	1.68 ± 0.35	1.67 ± 0.3	0.722
LSS (n=16)	1.76 ± 0.25	1.72 ± 0.47	0.059
MMN (n=19)	1.83 ± 0.31	1.69 ± 0.49	0.034
Myasthenia (n=4)	1.73 ± 1	1.15 ± 0.5	0.423

N = 51	Median intervals between treatments (weeks) ± IQR		
	Before shortage-2016	After shortage-2019	<i>p</i>
CIDP (n=12)	7 ± 2	7.5 ± 4	0.011
LSS (n=16)	7.5 ± 2	8 ± 2.5	0.167
MMN (n=19)	7 ± 2	9 ± 3	0.018
Myasthenia (n=4)	5 ± 0.2	5.25 ± 0.5	0.5

Figure 2 Evolution of median immunoglobulin doses (a) and median interval between doses (b) per indication between 2016 and 2019



* : significant difference

Clinical impact:

Out of the 111 patients who had prescription changes, we included 99 patients and excluded 12. By analysing ONLS, RODS and myasthenic functional scores of the 99 patients, we could note that 58 patients presented score deterioration, including 31 with moderate or clinically significant deterioration, as defined in the methodology.

Among the 58 patients, 27 were classified in group 0 (47%); 21 had a moderate deterioration and were classified in group 1 (36%) and 10 had a clinically significant deterioration in group 2 (17%). We observed that 38 patients had at least two types of prescription changes (66%), of which 21 had a decrease in IVIg dose and a delay in IVIg treatment (36%). For 17 patients, the clinical deterioration was directly linked to the shortage of IVIg (30%). For 6 patients, only the RODS score deteriorated, these patients felt clinical asthenia without presenting an objective deficit. In the analysis of functional score evolution, we noted that prescription changes were significantly associated with clinical impact ($p = 0.001$).

DISCUSSION

The increased indications for Ig in recent years has led to an increase in consumption. At the same time, a lack of raw materials has led to problems of shortage of Ig. This study allowed us to evaluate the impact of this situation on patient care in a French university centre.

One particular interest of this study is to note that the context of shortage has led to essential re-evaluations of IVIg treatments, particularly concerning doses and interval of cures. Indeed, 111 patients (72%) experienced one or more types of IVIg prescription changes. About 69% of the patients had one type of prescription change, which mainly delayed IVIg cures. Instead, of stopping IVIg treatment or reducing the dose, it had been more convenient for physicians and patients to delay cures by about one week or even more depending on the availability of stock of IVIg, especially for chronic diseases.

Indeed, we could observe an increase of intervals between treatments for CIDP, LSS, MMN and myasthenic patients in comparison to 2016. For patients with GBS, no prescription change has been noted because the courses of treatment were all unique. These results suggested that there was indeed a search for cure spacing. However, depending on the patient's response, the cure interval could not be respected for all. This need to keep the cures close together corresponded to the IVIg dependence phenomenon that is reported in several studies [9-12].

Dose reductions occurred to rationalise prescriptions. By analysing the evolution of doses since 2016, we can note that myasthenic patients have been affected the most by dose reductions. The medical practice of the department tends to come nearer to doses recommended by the national agency for the security of the medicine (ANSM): 1g/kg. Indeed, a 2005 study compared 1 g/kg to 2 g/kg in the treatment of myasthenia gravis and revealed no significant difference in efficacy between the two doses [13]. Besides, in our hospital, IVIg is now used only during flare-ups and no longer in repeated cures, which may explain a large number of stops in cures. Treatment by IVIg was considered of possible benefit in myasthenic patients' crises or juvenile myasthenia [11].

It is more difficult to reduce the doses with stabilised patients: regular rates seem necessary to stabilise patients suffering from CIDP [14]. However, in a retrospective cohort study, 15 CIDP patients have had successful gradual reductions of dose. Most patients began with an initial dose of 2 g/kg and could reduce this dose by about 63%. These results suggest that much smaller doses, through an initiation or in maintenance, could be effective and underline the need for comparative tests [15].

As with the frequency of dose administration, the dose adjustment strategy should be adapted on a case-by-case basis according to individual response. In the context of plasma shortage and regular lack of IVIg, these reductions in dose and treatment spacings lead to a decrease in IVIg consumption and can, therefore, be very interesting for that matter. Treatment spacing can also improve the quality of life of patients by reducing the number of hospitalisations.

About 30% of CIDP patients experienced an interruption of IVIg therapy that continued for at least one year. Treatments with IVIg were stopped when the patient was clinically stable, when there was

complete resolution of symptoms, or when there was a lack of end-of-dose effect. An insufficient response to Ig and/or treatment failure may justify the use of corticosteroids or PE or the association of several immunomodulating treatments [16-24]. However, patients with LSS can get worse after steroid treatment [25].

For the patients suffering from MMN, we could observe that they have had mainly a decrease dose or an increase of intervals between IVIg cures. For MMN patients, the treatments were stopped with difficulty, for there are no other options than IVIg. Corticosteroids, immunosuppressants or EP is not an efficient treatment against MMN; these treatments these treatments may worsen the disease [26-29].

On the other hand, 16% of stopping IVIg treatment were switched to PE: When the IVIg were considered ineffective, a switch towards other treatments (PE or corticosteroids) was made. Plasma exchange is an alternative to the shortage of Ig, [30], nevertheless, this technique requires a mastery of the equipment with a non-negligible training time due to the technical aspects and potential complications. However, because PE is a relatively invasive treatment, IVIg is often preferred. Plasma exchange is constraining for the patient because they require hospitalisation for a few hours. Moreover, four to five sessions, every 2 days, are necessary for an optimal clinical result similar to four sessions of Ig [31-32].

The French recommendations made it possible to re-evaluate the mode of treatment and to offer the patient the most suitable treatment. Almost 45% of prescription changes made during the crisis period were maintained one year later. This suggests that a re-evaluation of treatment, even because of tensions due to supply, was conceivable for some patients. These re-evaluations have been effective in limiting the use of Ig in the context of national and international shortages. However, this study has permitted to note that the modification of treatments was not without side effect: we could observe a deterioration of scores for about 31% of patients after prescription changes. We have been able to demonstrate that changes in IVIg prescriptions directly related to IVIg shortages, had a negative impact on the clinical status of some patients. Indeed, the treatment interval is calculated according to the clinical deficit; a delay in Ig treatment can lead to a flare-up of the disease, particularly in unstable patients. Moreover,

for certain pathologies in particular MMN, Ig appears to be the only alternative treatment, so some patients without a real therapeutic alternative may have had a therapeutic shortage.

The interest in re-evaluating Ig treatments remained significant in 2020. The COVID-19 pandemic has had a likely impact on global blood and plasma collection, on which Ig is dependent. This weakening of production due to a lack of raw material is likely to increase supply tensions in the next 6–10 months. The coronavirus crisis heralds the beginning of a complicated period, and in this context, it can be expected that this type of study will develop more and more with drugs derived from blood or other products.

CONCLUSION

Our study showed a rather important number of IVIg prescriptions changes directly related to IVIg shortages: delaying treatment, dose decreases and stopping treatment during the considered period.

The context of shortage has made it necessary to re-evaluate important treatment options. IVIg prescriptions changes have been, for the most part, maintained afterward.

At an international level, the shortage is also the main issue: the FDA works in close collaboration with the producers to reduce as much as possible the Ig supply situation [11].

Also, the interest of these re-evaluations is always present because of the fragility of the post-Coronavirus Disease (COVID) market. Rationalising and harmonising at an international level would be interesting in order to save plasma in this shortage context as well as move on to good use of Ig.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the department of neuromuscular diseases and pharmacy's team particularly Philippe Monges for their help in collecting data.

REFERENCES

1. Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, Larroche C, Guillevin L, Kaveri SV, et al. Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. *Presse Médicale*. 2004 Oct 1;33(17):1183–94.
2. Mouthon L, Bussone G, Kaveri S. Indications et mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *Rev Médecine Interne*. 2009 Dec 1;30(12, Supplement 1):H14–20.
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*. 1981 Jun 6;1(8232):1228–31.
4. Sewell WAC, Kerr J, Behr-Gross M-E, Peter H-H, Kreuth Ig Working Group. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol*. 2014 Aug;44(8):2207–14.
5. Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WAC, et al. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in europe. *Front Immunol*. 2014;5:629. Published 2014 Dec 12
6. Gay-Crosier F, Nydegger U, Villard J. Peut-on se passer des immunoglobulines polyclonales intraveineuses (IVIg) ? *Revue Médicale Suisse* 2020 <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-199/Peut-on-se-passer-des-immunoglobulines-polyclonales-intraveineuses-IVIg-1>
7. Veran O. La filière du sang en France 2019 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Veran_filiere-sang.pdf
8. Bayry J, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Shortage of human intravenous immunoglobulin--reasons and possible solutions. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 Mar;3(3):120–1.
9. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15(9):893–908.
10. Phuong JM, Penm J, Chaar B, Oldfield LD, Moles R. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *PLoS One*. 2019 May 3;14(5):e0215837.
11. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3S):S1–46.
12. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD001797.
13. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immunoglobulin: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Arch Neurol*. 2005 Nov 1;62(11):1689–93.

14. Kuitwaard K, van Doorn PA, Vermeulen M, van den Berg LH, Brusse E, van der Kooi AJ, et al. Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):859–61.
15. Rajabally YA, Wong SL, Kearney DA. Immunoglobulin G level variations in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clues for future treatment regimens? *J Neurol*. 2013 Aug;260(8):2052–6.
16. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):195–201.
17. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):493–502.
18. Latov N, Deng C, Dalakas MC, Bril V, Donofrio P, Hanna K, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol*. 2010 Jul;67(7):802–7.
19. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 Feb;7(2):136–44.
20. Van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Mar;9(3):245–53.
21. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 1994 Dec;36(6):838–45.
22. Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 29;11(11):CD002062.
23. Eftimov F, Liesdek MH, Verhamme C, van Schaik IN. Deterioration after corticosteroids in CIDP may be associated with pure focal demyelination pattern. *BMC Neurol*. 2014 Apr 4;14:72.
24. Franques J, Azulay J-P, Pouget J, Attarian S. Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. *Rev Médecine Interne*. 2010 Jun 1;31(6):411–6.
25. Attarian S, Verschueren A, Franques J, Salort-Campana E, Jouve E, Pouget J. Response to treatment in patients with Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve*. 2011 Aug;44(2):179–84.
26. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 1988 Jul;24(1):73–8.
27. Vlam L, van der Pol W-L, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol*. 2011 Nov 22;8(1):48–58.

28. Jinka M, Chaudhry V. Treatment of multifocal motor neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 Feb;16(2):269.
29. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 4;2015(3):CD003217
30. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD002063.
31. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 24;10:CD001446.
32. Combe C, Grattier-Dondelinger L, Guillermet A, Bourget S, Tomas J, Jeannot M, et al. Coût du traitement par échanges plasmatiques vs immunoglobulines intraveineuses en réanimation. *J Pharm Clin*. 2019 Jun 1;38(2):63–7.
33. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):294–300.

IV. Discussion

Les préparations d'Ig IV sont essentielles dans le traitement des déficits immunitaire primaires et secondaires affectant le système immunitaire humoral. Elles sont également devenues nécessaires dans le traitement immunomodulateur de plusieurs maladies auto-immunes humaines dont certaines pour lesquelles il n'existe pas d'alternative ou d'option thérapeutique acceptable⁷. Nous avons assisté en France à une pénurie en Ig particulièrement inquiétante au début de l'année 2018¹¹².

La commission FILNEMUS (Filière NeuroMusculaire), une des 23 Filières de Santé Maladies Rares, a participé à l'élaboration du tableau de hiérarchisation des indications proposé par l'ANSM dans le but de promouvoir l'épargne des Ig. Selon ce tableau, la seule situation AMM qui justifie une administration d'Ig IV en neurologie est le SGB chez l'enfant et l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir aux EP dans les 6 heures. L'utilisation des Ig IV dans les autres indications ne sont à réserver qu'en cas d'urgences vitales : NMM, PIDC, Myasthénie ou syndrome de Lambert-Eaton⁹. FILNEMUS a souhaité évaluer l'impact de ces recommandations de hiérarchisation en décembre 2018, soit 7 mois après sa mise en œuvre. Cette enquête menée dans les centres de la commission a montré que l'application des mesures de priorisation a conduit à une réduction de 7% de la consommation d'Ig IV entre 2017 et 2018 malgré une augmentation de patients souffrant de pathologies listées dans le tableau de hiérarchisation¹¹³.

⁷ Sewell W, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. Eur J Immunol. 2014;44(8):2207-14

⁹ Document relatif à l'utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de tensions d'approvisionnement, ANSM, 2019. Consultable à l'adresse https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/807a7b731835784cc33dab2142f07f41.pdf [Consulté le 8 juin 2020]

¹¹² ANSM. Sécurisation de l'accès aux médicaments dérivés du sang pour les patients dans un contexte de difficultés d'approvisionnement, 2018. Consultable à l'adresse <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Point-de-situation-sur-la-securisation-de-l-acces-aux-medicaments-derives-du-sang-pour-les-patients-dans-un-contexte-de-difficultes-d-approvisionnement-Point-d-information> [Consulté le 8 juin 2020]

¹¹³ Attarian S, Adams D. L'enquête FILNEMUS sur l'utilisation des IgIV en 2018. Consultable à l'adresse http://www.filnemus.fr/menu-filiere/evenements/actualites/article/news/lenquete-filnemus-sur-lutilisation-des-igiv-en-2018/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=947a52d8046d9a88c90b87b299b58af6 [Consulté le 4 mai 2020]

Dans ce contexte de rupture, une réévaluation locale nous a paru nécessaire. Nous avons donc réalisé une étude au sein de l'unité des maladies neuromusculaires de notre Centre Universitaire.

Selon notre étude, le contexte de pénurie a permis de réévaluer d'importantes options thérapeutiques. Plus de 72% des patients durant notre période d'analyse ont vu leur prescription d'Ig modifiée. Ces modifications ont principalement été représentées par des reports de doses (51%). Au lieu d'arrêter le traitement ou de réduire la dose, il a été plus concevable pour les médecins de reporter les cures d'environ 1 semaine, voire plus, selon la disponibilité du stock d'Ig.

De plus, le traitement par Ig a été arrêté lorsqu'une stabilité clinique était constatée : résolution complète des symptômes ou absence d'effet en fin de dose. De la même manière, lorsque les Ig étaient considérées comme inefficaces un passage à d'autres traitements était initié. En effet, une part importante de ces arrêts (29%) était en réalité des substitutions vers d'autres traitements en particulier les corticoïdes ou les EP qui ont vu une hausse en 2018 notamment pour les patients myasthéniques et PIDC.

En ce qui concerne la posologie, le service a suivi les recommandations de l'ANSM : pour les indications de NMM, PIDC ou GBS, la posologie recommandée est de 2 g/kg en 2 jours ou 0,4 g/kg/j en 5 jours en cas de risques ou d'insuffisance rénale et nous avons constaté, durant notre période d'analyse, une posologie médiane de 2 g/kg pour les SGB, 1,69 g/kg pour les NMM et 1,67 g/kg pour le PIDC.

Concernant la myasthénie, les posologies médianes étaient légèrement supérieures aux doses recommandées avec 1,45 g/kg constatées dans notre population et une posologie cible de 1 g/kg recommandée par l'ANSM.

L'impact indirect de la pénurie lié aux changements des pratiques médicales a également été étudié. En analysant l'évolution des posologies médianes depuis 2016, nous avons observé une diminution des doses d'Ig notamment chez les patients souffrant de myasthénie afin de se rapprocher de la posologie recommandée de 1g/kg.

Il est cependant plus difficile de réduire les posologies chez des patients stabilisés¹¹⁴.

¹¹⁴ Rajabally YA, Wong SL, Kearney DA. Immunoglobulin G level variations in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clues for future treatment regimens? J Neurol. 2013;260(8):2052-6

L'évolution de la posologie depuis 2016 est reprise dans la **Figure 10**.

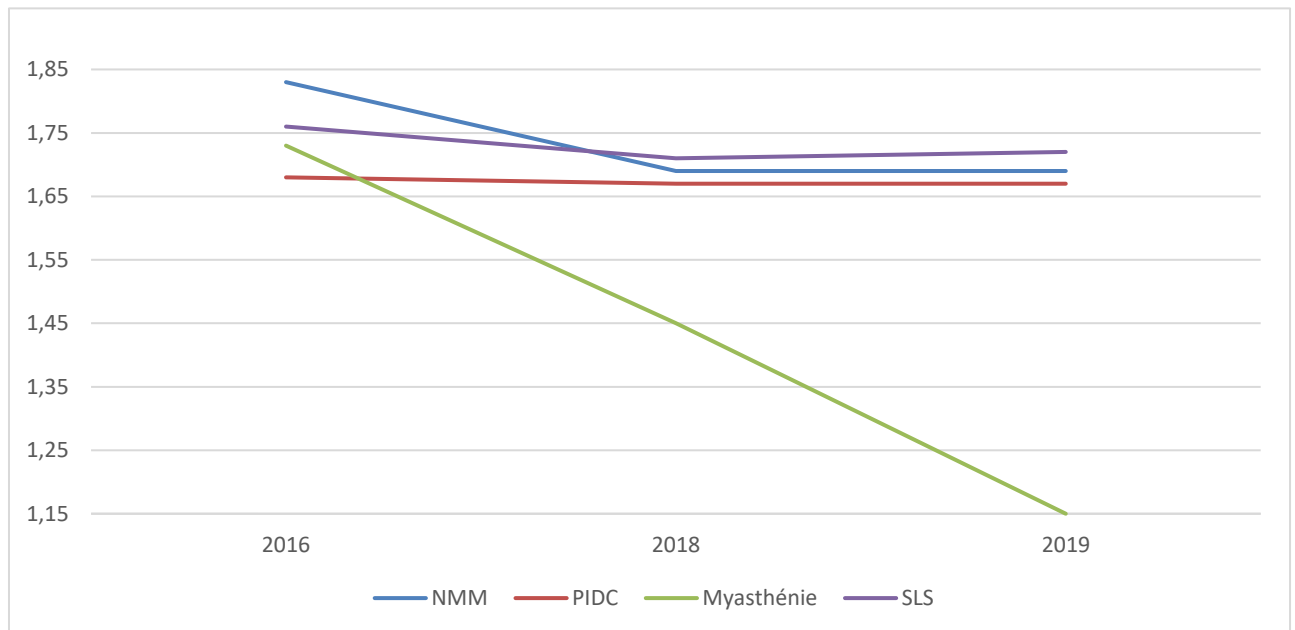


Figure 10 : Evolution de la posologie médiane des Ig IV en g/kg par pathologie

Une augmentation significative des intervalles entre les traitements depuis 2016 a également été observée pour les pathologies PIDC, SLS et NMM ($P=0,016$, $0,019$ et $0,008$).

L'évolution de l'inter-cure depuis 2016 est reprise dans la **Figure 11**.

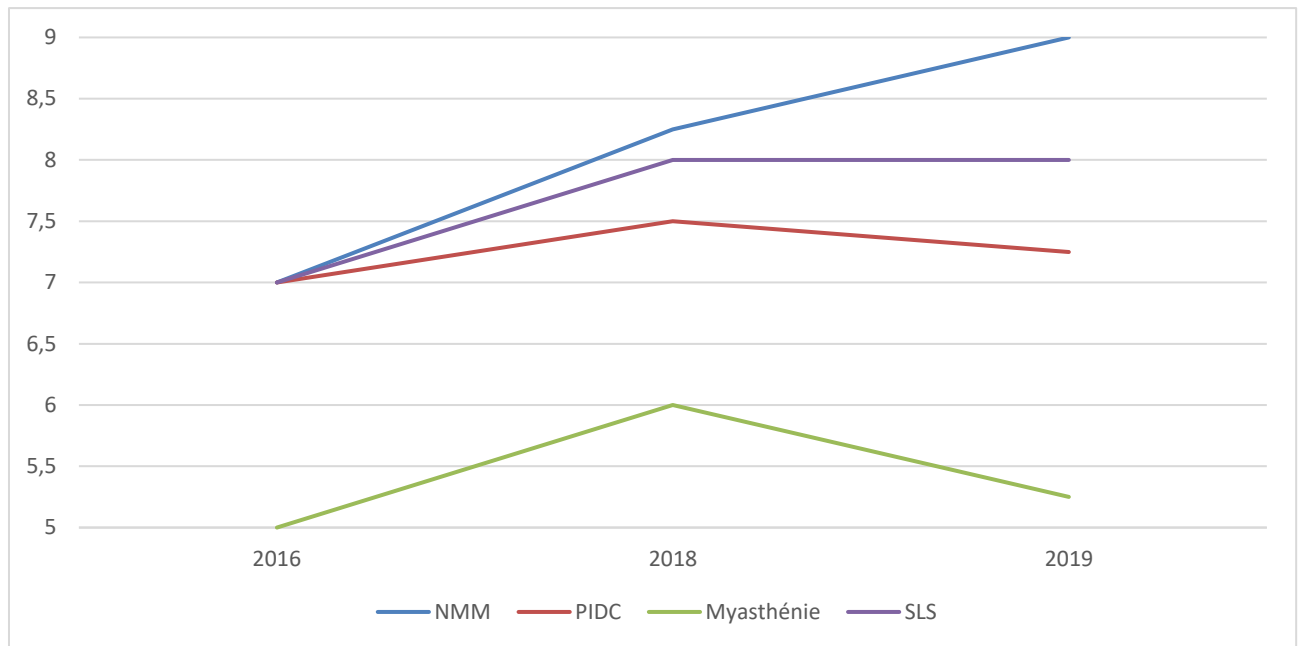


Figure 11 : Evolution de l'inter-cure médian des Ig IV en semaines par pathologie

Ces résultats suggèrent qu'il y a bien eu une recherche d'espacement de cures, mais selon la réponse du patient, l'intervalle n'était pas maintenu pour tous. Ce constat prouve l'existence d'un phénomène de dépendance aux Ig qui est également rapporté dans de nombreuses études¹¹⁵.

Comme pour la stratégie d'adaptation de doses, la fréquence d'administration des cures doit être adaptée au cas par cas en fonction de la réponse individuelle. Dans un contexte de pénurie de plasma et de manque régulier d'Ig, ces réductions de doses et d'espacement des traitements entraînent une diminution de la consommation d'Ig. Si l'efficacité des Ig n'est pas altérée, l'espacement des traitements peut également améliorer la qualité de vie des patients en réduisant le nombre d'hospitalisations.

Concernant l'impact clinique de ces réévaluations de traitement, on a pu observer une détérioration modérée ou sévère des scores pour environ 31% des patients après modifications des prescriptions d'Ig.

¹¹⁵ Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD001797

Nous avons pu démontrer que les changements de prescriptions d'Ig (arrêts, reports de cures ou diminutions de doses) IV étaient significativement associés à une détérioration clinique chez les patients. Le contexte de pénurie directement lié aux changements de prescriptions d'Ig a donc eu un impact négatif sur l'état clinique de certains patients. En effet l'intervalle de cure est calculé en fonction du déficit clinique, un retard de traitement peut donc entraîner une poussée de la maladie, en particulier chez les patients instables. De plus, pour certaines pathologies, en particulier la NMM, les Ig semblent être le seul traitement efficace à ce jour.

Les recommandations ont cependant permis de réévaluer le mode de traitement et d'offrir au patient le traitement le plus adapté. En effet, près de 45% des modifications apportées pendant la période de crise ont été maintenues un an plus tard.

L'instauration d'un traitement par Ig chez les patients PIDC et NMM nécessite un passage en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Pour ces pathologies ainsi que pour la myasthénie (indications classées urgences vitales selon l'ANSM) un avis d'un des centres de référence de la filière FILNEMUS est également nécessaire avant de débiter un traitement. L'organisation de ces RCP avec la présence d'un pharmacien permettrait une prise en charge optimale du patient et une régulation de la consommation en Ig. Le choix des alternatives thérapeutiques, dépendant de plusieurs facteurs, nécessiterait une coopération étroite entre l'équipe médicale et le pharmacien. Cette participation aux RCP permettrait de sensibiliser les pharmaciens aux prescriptions des MDS et ainsi d'être plus vigilant lors de leur validation et de leur dispensation.

Une évaluation régulière des traitements des patients incluant le pharmacien serait également à envisager dans cette démarche d'amélioration du bon usage en Ig. En effet, le rôle du pharmacien hospitalier est essentiel dans le bon usage du médicament et ainsi dans la gestion des ruptures d'approvisionnement. En se situant à l'interface entre les médecins, les patients, les services administratifs, et des industriels, il possède de multiples missions transversales au sein d'un établissement de santé.

Finalement, ces réévaluations de traitement (diminutions de dose et espacement des cures) ont permis de limiter l'utilisation des Ig dans un contexte de pénurie nationale et internationale.

Notre étude possède quelques limites. Il s'agit d'une étude rétrospective, de ce fait, l'absence de données a limité l'inclusion de plusieurs patients. Ainsi certains résultats étaient non significatifs en raison d'un faible nombre de patients. Par ailleurs, nous avons réalisé notre

étude incluant l'évaluation clinique au sein du service de neurologie, cependant le contexte de pénurie a impacté d'autres services, il serait donc intéressant d'étendre cette étude à d'autres spécialités comme notamment la médecine interne. Il pourrait s'agir d'une perspective à envisager. Nous n'avons réalisé à ce jour, dans le cadre d'un autre travail, qu'une évaluation directe sur les cures dans ces UF, l'impact clinique avec des éléments objectifs à évaluer semblerait pertinent, même si complexe à mettre en œuvre.

Enfin seules les consommations d'Ig par voie IV ont été analysées, mais de plus en plus de patients se tournent vers l'utilisation de la voie SC notamment ceux atteints de déficits immunitaires, une évaluation de cette voie d'administration serait également à envisager.

Finalement, l'intérêt pour les réévaluations des modes de traitements est toujours d'actualité. En effet, la pandémie de COVID-19 a eu un impact probable sur la collecte mondiale de sang et de plasma, dont les Ig sont dépendantes. Cet affaiblissement de production dû à un manque de matière première est susceptible d'accroître les tensions d'approvisionnement dans les 6 à 10 prochains mois. La crise des coronavirus annonce le début d'une période compliquée, et dans ce contexte, on peut s'attendre à ce que ce type d'étude se développe de plus en plus avec des médicaments dérivés du sang ou d'autres produits.

Conclusion

Les Ig humaines intraveineuses sont devenues incontournables dans le traitement immunomodulateur de plusieurs maladies auto-immunes humaines, dont certaines pour lesquelles il n'existe pas d'alternative ou d'autre option de traitement acceptable. Il persiste actuellement une tension mondiale de ces produits. La consommation des Ig est en hausse constante due en partie à une demande en forte croissance des pays émergent mais également à un accroissement des indications ces dernières années. A cela s'ajoute un approvisionnement limité en matière première.

Dans ce contexte de tension et de rupture, le bon usage des Ig représente un véritable enjeu de santé publique et a nécessité un changement des pratiques et des habitudes des pratiques de prescriptions afin de réserver ces produits à des indications justifiées.

Notre étude a permis d'évaluer l'impact de cette situation sur la prise en charge des patients dans un centre de référence. Un point important a été de constater une rationalisation des prescriptions d'Ig de la part de l'équipe médicale. En effet cette situation de pénurie a rendu nécessaire certaines réévaluations de traitements notamment en ce qui concerne les posologies et intervalles de cures. Ces réévaluations ont été efficaces pour limiter la consommation des Ig et une partie des modifications de prescription (réduction de la posologie, interruption du traitement, report de cures) a été maintenue par la suite.

Cependant, dans certains cas, ces changements de prescriptions ont eu un impact négatif sur l'état clinique des patients. En effet, une modification dans l'intervalle de cure ou la posologie, peut entraîner une poussée de la maladie, notamment chez les patients instables. De plus, certains patients sans véritable alternative thérapeutique ont connu un déficit thérapeutique.

Dans ce contexte, une réflexion autour d'un projet thérapeutique pluridisciplinaire serait à envisager afin de permettre une homogénéisation des pratiques cliniques. On peut intégrer le rôle du pharmacien notamment au moment de la validation des prescriptions d'Ig en prenant en compte les éléments de recommandations et de hiérarchisation des indications.

Au niveau international, la pénurie est également d'actualité : la food and drug administration (FDA) travaille en étroite collaboration avec les producteurs afin de réduire au maximum les situations de tension¹¹⁶.

En outre, l'intérêt de ces réévaluations est toujours présent compte tenu de la fragilité du marché des maladies post COVID 19. En effet les tensions d'approvisionnement pourraient s'accroître au cours des prochains mois, en raison en partie d'une pénurie de la collecte de sang et de plasma. Une stratégie globale de prescription est donc indispensable. Dans ce contexte, il serait intéressant de rationaliser et d'harmoniser cette stratégie au niveau international.

¹¹⁶ Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011;7(3):301-16.

ANNEXE : TABLEAU DE HIERARCHISATION DES INDICATIONS DES IG

Hierarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes – Version Avril 2019

Indication <i>* Situation correspondant à l'AMM</i>	Degré de priorité ● Prioritaire [P] ● A réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques [UV] ● Non prioritaire [NP]	Nécessité d'un avis spécialisé		Posologie
		Instaurati on	Renouvellement	
Déficits immunitaires				
Déficits immunitaires primitifs*	● [P]			0,4g/kg en une perfusion toutes les 3 à 4 semaines
Neurologie				
Syndrome de Guillain-Barré* (ou variantes dont le syndrome de Miller-Fisher) chez l'enfant, et chez l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir à des échanges plasmatiques dans les 6 heures	● [P]			2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale
Polynéuropathie inflammatoire démyélinisante chronique* (PIDC) cliniquement évolutive après discussion du rapport bénéfice/risque des corticoïdes, échanges plasmatiques et IgIV	● [UV]	Avis en RCP et d'un centre de la filière FILNEMUS	Semestrielle par un centre de la filière FILNEMUS	<i>Instauration et entretien :</i> 2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale Cure à répéter toutes les 4 semaines pendant 3 cures avant évaluation d'efficacité.
Neuropathie motrice multifocale* 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	● [UV]		Rythme à adapter selon la réponse thérapeutique du patient	<i>A titre indicatif, en cas d'absence d'abord veineux ou de contre-indication par voie IV un recours à la voie SC peut être envisagé.</i>
Myasthénie auto-immune grave y compris séronégative chez l'enfant, et chez l'adulte en : <ul style="list-style-type: none"> • Cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication) • Cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs • Prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical 	● [UV]	Avis du centre de la filière FILNEMUS excepté pour les cas de décompensations aiguës		1g/kg sur 1 à 3 jours

Version du 03.04.2019

Page 1 sur 8

Encéphalites auto-immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques (dont syndromes de Lambert-Eaton et de l'homme raide)	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence	Trimestrielle après 2 cures réalisées à un mois d'intervalle	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Durée de traitement limitée à 6 mois
Hématologie				
Purpura thrombopénique idiopathique, traitement à réserver uniquement aux formes sévères chez : <ul style="list-style-type: none"> • l'adulte avec un score de Khellaf >8 et toujours en association avec les corticoïdes • l'enfant avec un score de Buchanan >3 ou un taux de plaquettes < 10 g/L 	● [P]	Voir PNDS		1g/kg adulte et 0,8g/kg enfant, dose unique à J1 Répéter la dose à J3 seulement si les signes de gravité persistent Formes exceptionnelles avec mise en jeu immédiate du pronostic vital (en particulier hémorragie intra-cérébrale) : 1g/kg enfant et adulte à J1 et J2 + corticoïdes + transfusion de plaquettes
Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les immunodéprimés et responsable d'une anémie sévère (<8 g/dL)	● [P]	Avis du réseau de centres de référence		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Deux cures sont nécessaires en moyenne
Maladie de Willebrand acquise associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG) avec un syndrome hémorragique sévère en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de vWF ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel	● [P]	Avis du réseau de centres de référence		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HPA-1a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale	● [P]	Avis spécialisé		Perfusions hebdomadaires de 1 g/kg à partir de la 20 ^{ème} semaine d'aménorrhée. En cas de risque d'hémorragie fœtale modéré, on peut envisager un traitement de début plus tardif et à une posologie de 0,5 g/kg Dans les formes très sévères, possibilité d'un début de traitement plus précoce à 2 g/kg par semaine.
Déficits immunitaires secondaires : <ul style="list-style-type: none"> ■ LLC*, LNH et autres avec défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L), associées à des infections à répétition survenues malgré une antibioprophyxie bien conduite et entraînant une hospitalisation 	● [UV]	Passage en RCP		0,2 à 0,4 g/kg en dose unique toutes les 3 à 4 semaines. <i>Cas particuliers en pédiatrie :</i> La fréquence d'administration et/ou la dose peuvent être augmentées afin de maintenir un taux résiduel d'IgG sérique >4 g/L notamment en cas de facteurs de risque aggravants d'hypogammaglobulinémie.

Version du 03.04.2019

Page 2 sur 8

Maladie de Willebrand acquise associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG) sans syndrome hémorragique en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF ou relevant d'une intervention chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel	● [NP]	Avis du réseau de centres de référence		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
Maladies infectieuses				
Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole : - femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, - sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, - enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, - enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence), - enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole	● [P]			200 mg/kg en dose unique (voir recommandations du haut conseil de santé publique)
Transplantation d'organes solides (Rein, Cœur, Poumons et Cœur-Poumons)				
Traitement du rejet de greffe médié par Ac en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives	● [P]			0,1g/kg après chaque plasmaphérèse, suivie par 2 g/kg à répartir sur 48h à répéter tous les mois pendant 4 mois.
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	● [UV]			1 dose de 0,1g/kg après chaque plasmaphérèse
Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente d'une greffe du rein, du cœur, des poumons et cœur-poumons en dehors des plasmaphérèses	● [NP]	Avis spécialisé		
Médecine interne				
Myopathies inflammatoires auto-immunes				
Dermatomyosite et polymyosite corticorésistantes et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs, avec graves troubles de la déglutition	● [UV]	Passage en RCP	Trimestrielle	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale

Version du 03.04.2019

Page 4 sur 8

<p>■ Myélome actif ou indolent :</p> <p>Prophylaxie des infections bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 un taux d'immunoglobulines normales très diminué <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>■ Post-traitement par cellules CAR-T anti-CD19</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	● [UV]	Passage en RCP		<p><i>Cf. Recommandations IFM (Octobre 2018)</i></p> <p>0,4 g/kg IV en dose unique toutes les 4 semaines ou 0,1g/kg SC par semaine</p>
<p>Allogreffe de CSH</p> <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathie à CMV, infection ou à haut risque d'atteinte respiratoire basse liée au VRS - Atteinte respiratoire basse liée au para-influenzae Hypogammaglobulinémie avec des infections récurrentes avant ou après greffe de CSH 	● [UV]	Passage en RCP		<p><i>Cf. Recommandations SFGM-TC Mars 2019</i></p> <p>IgIV, 0,4 à 0,5g/kg par administration toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques > 0.4g/L</p> <p>IgIV 0,5g/kg un jour sur 2 pendant 2 semaines pour un total de 7 doses, en association au traitement antiviral</p> <p>0,4 à 0,8g/Kg toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques 0.5 à 0.6 g/L</p>
Syndrôme catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticoïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale
Anémie auto-immune hémolytique grave en impasse thérapeutique	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence		Sur avis du réseau de centres de référence

Version du 03.04.2019

Page 3 sur 8

Myosites à inclusion avec dysphagie pour les patients résistants aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs		● [NP]	Passage en RCP	Trimestrielle	
Vascularites					
Maladie de Kawasaki*		● [P]			1.6 à 2g/kg sur 2 à 5 jours ou 2g/kg en dose unique à débiter durant les 10 premiers jours
Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et rituximab)		● [NP]	Avis spécialisé	Semestrielle	
Maladies systémiques					
Syndrome de Clarkson		● [UV]			2g/kg tous les mois la 1 ^{ère} année sans récurrence puis diminution année après année de moitié jusqu'à 0,25g/kg puis arrêt progressif.
Dermatologie					
Pemphigus (vulgaire, foliacé/superficiel ou paranéoplasique) en impasse thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs		● [UV]	Après RCP et avis du réseau de centres de référence	RCP et réseau de centres de référence	Instauration : 2g/kg sur 2 à 5 jours, tous les mois pendant 6 mois Entretien (si efficace) : réduction des doses ou espacement des perfusions
Pemphigoïde des muqueuses (ex pemphigoïde cicatricielle) avec atteinte muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire sévère et/ou atteinte laryngée, en impasse thérapeutique après un traitement de 3 à 6 mois par corticothérapie générale et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab ou en cas d'intolérance à ces traitements		● [UV]			
Epidermolyse bulleuse acquise (EBA) avec atteinte cutanée et/ou muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs		● [UV]			
Nouvelle indication 2019	Mucinoïse Papuleuse engageant le pronostic vital: - Avec manifestations graves, notamment neurologiques ou cardiaques - Mucinoïse Papuleuse galopante et généralisée	● [UV]	Avis spécialisé		2g/kg en 4 ou 5 jours toutes les 4 à 6 semaines pendant plusieurs mois (6 à 12 cures).
Hépatologie					
Nouvelle indication 2019	Hémochromatose néonatale (hépatite allo-immune congénitale) : - en période néonatale dans les insuffisances hépatocellulaires néonatales	● [P]	Avis spécialisé (hépatopédiatre,		1 g/kg après une exsanguino-transfusion de 2 masses sanguines

Version du 03.04.2019

Page 5 sur 8

	- en préventif chez les mères enceintes lors d'une grossesse ultérieure		fœtopathologiste et anatomopathologiste)		1 g/kg/semaine à partir de 16 semaine (16S puis 18S puis 20S puis chaque semaine jusqu'à la fin de la grossesse)
--	---	--	--	--	--

Version du 03.04.2019

Page 6 sur 8

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

Déficits immunitaires
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.
Neurologie
Autisme
Narcolepsie
Sclérose en plaque secondairement progressive
Hématologie
Purpura thrombotique thrombocytopénique
Hémophilie acquise
Syndrome d'activation macrophagique
Neutropénie auto-immune
Purpura thrombopénique immunologique ne répondant pas aux critères précités
Cytopénies auto-immunes en dehors des critères précités
Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammapathie monoclonale de type IgA ou IgM
Chez les patients allo-greffés : <ul style="list-style-type: none"> • En prophylaxie systématique de l'infection, en l'absence d'hypogammaglobulinémie • Dans les maladies à CMV autres que la pneumopathie (ECIL7 6,7) • Dans les atteintes respiratoires hautes ou basses liées à un autre virus que le VRS ou le para-influenzae, (ECIL4 10) • Dans la prophylaxie de la maladie à CMV (ECIL 7 6,7) • En association au traitement préemptif anti-CMV (ECIL 7 6,7) • Dans les autres atteintes virales notamment BK virus, EBV, Influenzae, HHV6, norovirus, rotavirus, adénovirus.
Infection virale au cours du myélome multiple
Transplantation d'organes solides
Prophylaxie et traitement des rejets humoraux des organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons sauf justification et après avis spécialisé
Médecine interne
Lupus érythémateux systémiques
Polyarthrite rhumatoïde
Arthrite juvénile idiopathique, Maladie de Still
Syndrome de Felty
Asthme
Echecs récidivants de fécondation in vitro avec ou sans Ac anti-phospholipide
Nécrose épidermique toxique et SSJ
Urticaire et dermatite atopique
Sclérodermie systémique
Maladies infectieuses
Prévention des infections chez le grand prématuré

Version du 03.04.2019

Page 7 sur 8

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

Indications caduques

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

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-neutrophile cytoplasmique (Antineutrophil cytoplasmic antibodies)
CAR-T cells	Cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (Chimeric antigen receptor T-cells)
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
HPA-1a	Antigène plaquettaire 1a (Human platelet antigen 1a)
IgIV	Immunoglobuline par voie intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline par voie sous-cutanée
MFI	Intensité de fluorescence moyenne (Mean fluorescence intensity)
MGUS IgG	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non Hodgkinien
PNDS	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSJ	Syndrome de Stevens-Johnson
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WVF	Facteur von Willebrand

Version du 03.04.2019

Page 8 sur 8

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

PENURIE EN IMMUNOGLOBULINES : IMPACT ET CONSEQUENCES CLINIQUES DANS UN CENTRE DE REFERENCE

Objectifs

Une augmentation du nombre d'indications des immunoglobulines (Ig) ces dernières années a eu pour conséquence une hausse des consommations mondiales de ces produits. En parallèle, une raréfaction de la matière première a engendré des problèmes de tension et de ruptures. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact de cette situation sur la prise en charge des patients dans un centre de référence.

Patients et méthodes

Tous les patients traités par Ig par voie intraveineuse pour une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, une neuropathie motrice multifocale, un syndrome de Guillain-Barré et une myasthénie ont été inclus d'octobre 2017 à octobre 2018.

Résultats

Sur 155 patients, 72 % ont connu une modification du traitement par Ig, dont 51 % qui ont eu un retard de cure, 28 % qui ont eu une diminution de dose et 21 % qui ont arrêté le traitement par Ig. 45 % de ces modifications ont été maintenues un an plus tard. Environ 29 % des arrêts d'Ig sont, en réalité, des substitutions vers d'autres traitements, principalement l'échange plasmatique ou les corticoïdes. 58 patients ont présenté une détérioration de leur score clinique après ces changements de prescription, dont 31 qui ont eu une détérioration modérée ou cliniquement significative, telle que définie dans notre méthodologie.

Concernant les modifications de pratiques, on note une diminution importante mais non significative de la dose médiane pour les patients souffrant de myasthénie grave et une augmentation significative du délai médian entre les cures pour la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et la neuropathie motrice multifocale ($p = 0,011$ et $p = 0,018$).

Conclusion

Notre étude a montré un nombre assez important de changements de prescriptions d'Ig IV lié à une pénurie de ces produits pendant la période considérée. Une réévaluation des options de traitements a été nécessaire, cependant ces changements ont eu un impact négatif sur l'état clinique de certains patients.