

EXPÉRIENCE CLINIQUE DE L'ADMINISTRATION D'IMMUNOGLOBULINES PAR VOIE SOUS-CUTANÉE DANS LE TRAITEMENT DES IMMUNODÉFICIENCES PRIMAIRES

M. DELIRE (1), M.O. BLEUZE (2), P.E. BAUGNÉE (3), A. VERHEYEN (4)

RESUME : Nous rapportons ici l'évolution clinique de trois patients adultes présentant des infections respiratoires récurrentes. Ces patients, traités préalablement par administrations intraveineuses d'immunoglobulines, ont vu leur état, ainsi que leur qualité de vie s'améliorer après passage à un traitement par voie sous-cutanée. Tous avaient un taux bas d'IgG3 et/ou une déficience en anticorps anti-polysaccharides. Les administrations sous-cutanées d'immunoglobulines étaient réalisées à domicile par le patient lui-même, au rythme d'une injection hebdomadaire, et à une dose calculée de manière à correspondre à la dose cumulative mensuelle des perfusions intraveineuses. La tolérance du traitement par immunoglobulines sous-cutanées s'est avérée excellente chez ces trois patients.

MOTS-CLÉS : *Immunoglobuline - Immunodéficience - Tolérance - Qualité de vie - IgSc*

CLINICAL EXPERIENCE WITH SUBCUTANEOUS IMMUNOGLOBULIN ADMINISTRATION IN THE TREATMENT OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

SUMMARY : We report the clinical evolution of three adult patients with recurrent respiratory tract infections. Those patients had a low plasma level of IgG3 and/or a deficiency in anti polysaccharide antibodies. They all were previously treated with intravenous immunoglobulin, but their clinical status as well as their health related quality of life improved after they had switched to subcutaneous immunoglobulin administrations. The frequency of subcutaneous injections was on a weekly basis and the dosage was adjusted in order to reach the cumulative monthly dose of intravenous infusions. The tolerance of the subcutaneous route of immunoglobulin injection was recorded as excellent in all three patients.

KEYWORDS : *Immunoglobulin - Immunodeficiencies - Quality of Life - SCIG*

INTRODUCTION

Depuis son introduction par Bruton (1), il y a plus de 50 ans, l'administration d'immunoglobulines humaines d'origine plasmatique, constitue encore aujourd'hui le traitement standard d'une série d'immunodéficiences primaires ou secondaires, caractérisées par une synthèse diminuée ou absente d'anticorps.

Alors que les premiers traitements impliquaient l'administration d'IgG par voie sous-cutanée (IgSC), et ensuite par voie intramusculaire, des modifications technologiques dans les méthodes de fractionnement des IgGs permirent, dès les années 1980, un traitement par voie intraveineuse (IgIV). L'avantage majeur de la voie intraveineuse est la possibilité d'administrer de plus grandes quantités d'immunoglobulines en un temps relativement court, ce qui a permis d'étendre les indications des traitements par IgIV à une série toujours croissante de pathologies de type auto-immunitaire ou inflammatoire chronique pour lesquelles un effet immunomodulateur de hautes doses d'IgG a pu être démontré (2).

Dans le cas des immunodéficiences primaires ou secondaires, le traitement substitutif par IgIV nécessite des doses plus faibles d'immunoglobulines, mais n'est cependant pas toujours opti-

mal pour un certain nombre de patients, malgré son efficacité avérée en termes de réduction du nombre d'épisodes infectieux. En effet, certains aspects peuvent présenter un impact négatif sur la qualité de vie du patient : les difficultés d'accès veineux, l'apparition dans certains cas de réactions systémiques liées au pic plasmatique d'IgG suivant l'administration IV, ainsi que la nécessité, à chaque perfusion, d'une immobilisation en milieu hospitalier pendant plusieurs heures (3).

L'administration par voie sous-cutanée offre donc une alternative intéressante puisque ce mode de traitement peut être appliqué à domicile, par le malade lui-même ou ses proches.

De plus, la résorption des IgG des tissus sous-cutanés vers le milieu intravasculaire se réalise de façon lente et progressive sans provoquer de pics de concentration plasmatique (4-5). Cette résorption progressive, et la concentration plasmatique des IgG en plateau, pourraient expliquer la meilleure tolérance de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse (6), tout en offrant une efficacité anti-infectieuse identique (5).

Lors d'un traitement par IgSC, la dose cumulative mensuelle d'IgIV reçue antérieurement par le patient (habituellement 400 mg/kg) est répartie à raison d'une injection sous-cutanée de 100 mg/kg chaque semaine. Cette fréquence hebdomadaire d'injections permet d'obtenir une concentration plasmatique constante en IgG

(1) Pédiatre immunologue, Laboratoire du Dr Collard, Liège.

(2) Pneumologue, CH Mouscron.

(3) Pneumologue, CHR Warquignies.

(4) Medical Affairs Manager, CSL Behring Benelux.

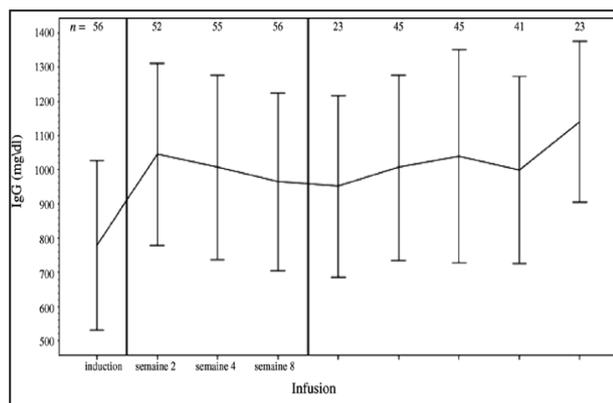


Figure 1. Cinétique des immunoglobulines polyvalentes administrées par voie sous-cutanée (5)

(Fig. 1) et donc une meilleure protection anti-infectieuse durant les intervalles entre les injections (5). Cette concentration plasmatique en plateau concerne toutes les sous-classes d'IgG, y compris les IgG3 dont la demi-vie n'est que de 6 à 9 jours. Par conséquent, lors d'un traitement par IgIV, le délai habituel de 3 à 4 semaines entre deux perfusions successives ne permet pas de maintenir un taux plasmatique constant d'IgG3.

Cette sous-classe d'IgG, même si elle ne représente que 5 à 8% de l'ensemble des IgG circulantes, joue cependant un rôle important dans la phagocytose des complexes immuns, particulièrement ceux constitués d'antigènes protéiques. Les IgG3 présentent en effet une grande affinité pour les récepteurs Fc (FcγR) des macrophages, neutrophiles et monocytes (7).

L'objectif de cet article est de commenter trois cas décrits mettant en évidence les avantages de la voie d'administration sous-cutanée dans la pratique clinique courante.

OBSERVATIONS

PATIENT N°1

Monsieur M., né en 1935, consulte plusieurs fois entre juin 1999 et mars 2000, pour infections bronchiques récurrentes en relation probable avec des antécédents de tabagisme important. La consommation de tabac a été arrêtée en 1983.

Le patient présente des séquelles de tuberculose, avec bronchiectasies moniliformes et cylindriques au niveau des lobes moyen et inférieur droits. Un diagnostic de BPCO post-tabagique stade 2 est posé.

Lors de la première consultation en 1999, le patient est sous corticoïdes inhalés (Fluticasone®) à la dose de 1.000 µg par jour, et ne signale pas avoir reçu de Medrol®.

Lors d'une hospitalisation en mars 2000 pour détresse respiratoire aiguë, le patient a reçu des corticostéroïdes par voie intraveineuse, relayés par une corticothérapie orale sur une période de 3 semaines.

En septembre 2000, lors d'une hospitalisation pour infection à chlamydia et pneumocoque, un dosage des immunoglobulines plasmatiques, réalisé 6 mois après arrêt de la corticothérapie orale, révèle :

- un taux d'IgG totales à 611 mg/dl (norme: 800-1750 mg/dl),
- un taux d'IgA à 83 mg/dl (norme: 90-350 mg/dl),
- un taux d'IgM à 59 mg/dl (norme: 70-250 mg/dl),
- les IgG3 sont à 20 mg/dl (normes:40-130 mg/dl),
- les IgG2 et IgG4 se situent dans les normes du laboratoire.

Une évaluation des anticorps (Ac) anti-polysaccharides, réalisée par le test au Pneumovax®, révèle une insuffisance de réponse pour les sérotypes 3 (4 U/ml), 4 (25 U/ml) et 9 (22 U/ml) de pneumocoques. Ces réponses sont en effet considérées comme déficientes si le dosage des Ac anti-polysaccharides pour chacun de ces sérotypes est < 100 U/ml (6-7).

Un traitement substitutif par IgIV est instauré en octobre 2000 avec la préparation Octagam®, à raison de 27,5 g par mois, mais après la dernière perfusion, en mai 2001, le dosage de contrôle des IgG3 montre la persistance d'un taux insuffisant à 16 mg/dl.

En mars 2003, après une nouvelle hospitalisation pour surinfection à proteus, la fréquence des cures d'IgIV est ramenée à une perfusion toutes les 3 semaines, à la dose de 30 g, avec la préparation Multigam® pour raison de changement des immunoglobulines au formulaire thérapeutique. Cette dose d'immunoglobulines en intraveineuse sera majorée à 35 g, tous les mois, puis toutes les 3 semaines et enfin tous les 15 jours, jusqu'en mars 2007, pour persistance des dosages bas d'IgGs et surinfections à répétition.

Lors d'une nouvelle surinfection, en juillet 2005, un examen par fibroscopie révèle l'existence de bronchomalacie, alors que le scanner thoracique confirme la présence de bronchiectasies, mais sans aggravation particulière.

En août 2005, les taux plasmatiques d'IgG3 et IgG2 sont respectivement à 16 mg/dl et 164 mg/dl. En octobre de la même année, un nouveau typage des Ac anti-polysaccharides montre une réponse contre le sérotype 3 à 126 U/ml,

contre le sérotype 4 à 63 U/ml et contre le sérotype 9 à 58 U/ml, entraînant la décision d'une vaccination anti-pneumocoque anticipée, et la reprise des perfusions d'IgIV à raison de 30 g par mois.

Le traitement par IgIV est interrompu pendant le mois de septembre 2005 pour cause de corticothérapie intensive par voie générale.

En octobre 2006, le taux des IgG totales et de la sous-classe IgG2 se situe dans les normes du laboratoire, alors que celui des IgG3 reste nettement inférieur à cette norme (17 mg/dl pour de nouvelles normes du laboratoire > 28 mg/dl).

Ce tableau biologique entraîne l'instauration d'une antibiothérapie intensive et l'augmentation des doses d'immunoglobulines IV à 35 g toutes les 3 semaines. Ce traitement ne parvient pas à influencer favorablement la déficience sélective en IgG3 qui reste inchangée lors d'un nouveau contrôle effectué deux mois plus tard. Au vu de la persistance de ce déficit sélectif en IgG3, lors d'un contrôle supplémentaire réalisé en janvier 2007, le traitement substitutif par IgIV passe à 35 g d'immunoglobulines tous les 15 jours, jusqu'en février 2007.

A partir de mars 2007, le traitement par IgIV est arrêté, et le patient entame une cure d'immunoglobulines par voie sous-cutanée (IgSC), avec la préparation Vivaglobin® (CSL Behring), à une dose hebdomadaire de 9,6 g.

Ce changement est motivé par la persistance d'un taux plasmatique insuffisant des IgG3 malgré le rapprochement des perfusions d'IgIV au rythme d'une cure tous les 15 jours, et par l'exacerbation des surinfections en dépit d'un usage répété d'antibiotiques.

En outre, le patient éprouve des difficultés de déplacement à l'hôpital de jour.

Le dosage de IgSC est majoré en septembre 2007 à 11,2 g par semaine.

Une nouvelle vaccination, anti-pneumocoque est effectuée en novembre 2007.

Un nouveau dosage des immunoglobulines réalisé en août 2008 donne les valeurs suivantes :

- IgG3 25 mg/dl, par rapport à 17 mg /dl avant IgSC en janvier 2007;
- IgG2 342 mg/dl.

Un nouveau dosage effectué en mars 2009 confirme la normalisation des immunoglobulines, avec un taux d'IgG3 à 24 mg/dl et d'IgG2 à 387 mg/dl.

Aucune hospitalisation n'est signalée à ce jour depuis l'instauration du traitement par IgSC.

Le patient présente actuellement un état clinique stable et effectue lui-même à domicile, les injections hebdomadaires d'immunoglobulines sous-cutanées.

Selon les informations recueillies par le médecin traitant, la fréquence des cures d'antibiotiques est nettement diminuée depuis l'instauration de ce traitement.

PATIENTE N°2

Madame C., née en 1942, est traitée depuis début 2004 par IgIV (Multigam®), à la dose de 20 g toutes les 4 à 8 semaines, en raison d'une hypogammaglobulinémie, avec infections récurrentes des voies aériennes supérieures (otites, sinusites) et des voies urinaires basses. Un épisode d'érycypèle est à signaler.

Cette symptomatologie s'accompagne de la prise abondante et quasi continue d'antibiotiques.

La patiente a reçu en 2004 une vaccination anti-influenza, et anti-pneumocoque.

Dès la fin octobre 2004, plus aucun épisode infectieux n'est à signaler. La patiente rapporte se sentir nettement mieux lors de la première semaine suivant chaque perfusion d'IgIV, mais se sent très fatiguée dès les semaines suivantes.

Entre fin 2005 et début 2006, les épisodes infectieux récurrents réapparaissent, nécessitant à nouveau des antibiothérapies répétées. Le taux plasmatique d'IgG3, dosé en mai 2005, s'avérant trop bas (21 mg/dl, pour des normes entre 28 et 105 mg/dl), le dosage d'immunoglobulines est majoré à 30 g par mois.

En novembre 2006, un dosage des IgG3 montre encore des valeurs situées en dessous des normes, à 21 mg/dl (normes : 28-105 mg/dl), avec un taux d'IgG totales à 875 mg/dl (pour des normes entre 791 et 1643 mg/dl). Au vu du déficit persistant en IgG3, et de l'absence d'amélioration clinique, le traitement substitutif par IgIV est remplacé en mai 2007 par l'administration sous-cutanée hebdomadaire d'immunoglobulines (Vivaglobin®), à la dose de 8 g la première semaine, et de 6,4 g dès les semaines suivantes.

En juin 2007, un mois après instauration du traitement par IgSC, un nouveau dosage révèle un taux d'IgG totales à 804 mg/dl et une normalisation des IgG3 à 28 mg/dl.

Les taux plasmatiques des IgG3 évoluent ensuite favorablement au cours de l'année suivante, avec des valeurs:

- à 29 mg/dl en septembre 2007 (IgG totales à 819 mg/dl);

- à 35 mg/dl en décembre 2007 (IgG totales à 971 mg/dl);
- à 34 mg/dl en janvier 2008;
- à 39 mg /dl en mars 2008 (IgG totales à 1.037 mg /dl);
- et à 34 mg /dl en juin 2008 (IgG totales à 845 mg /dl).

Pendant toute cette période, la patiente ne présente plus d'épisodes d'infections respiratoires, mais se plaint encore de sinusite chronique, pour laquelle une intervention chirurgicale est planifiée en septembre 2008, date de sa dernière visite, ou la patiente affirme se sentir très bien, avec une meilleure qualité de vie.

PATIENTE N°3

Madame G., née en 1973, se présente à la consultation en décembre 1999 pour des infections ORL récidivantes.

La biologie clinique révèle un déficit sélectif en IgG3, entraînant l'instauration d'un traitement substitutif par IgIV.

En septembre 2000, la survenue, suite à une perfusion d'immunoglobulines intraveineuses, d'une thrombose veineuse au membre supérieur droit nécessite l'instauration d'un traitement coumarinique.

En janvier 2001, le traitement par IgIV est arrêté à la demande de la patiente, qui désire entamer une grossesse sans traitement.

Pendant toute la durée de cette grossesse, la patiente présente des épisodes infectieux avec crises asthmatiformes.

Le taux des IgG3 se révélant à la limite de la normale lors de l'accouchement en janvier 2002, le traitement par IgIV n'est pas réinstauré.

Les taux d'IgG totales et d'IgG3 restent normaux jusqu'en septembre 2004, date à laquelle la réapparition d'infections ORL récurrentes, malgré les traitements antibiotiques, entraîne la reprise du traitement par IgIV à la dose de 15 g par mois.

Après 15 jours d'amélioration, suite à une récurrence avec des valeurs d'IgG3 inférieures à la normale, les doses d'IgIV sont majorées à 20 g par mois.

En mai 2005, à la suite de nombreuses infections ORL, traitées par antibiotiques, et d'un herpès labial récidivant, les doses d'IgIV sont augmentées à 25 g par mois, et ensuite à 30 g par mois à partir de septembre de la même année. Pendant toute cette période, les valeurs d'IgG3 demeurent toujours basses et les épisodes de sinusites et d'herpès persistent.

Devant ce tableau clinique et biologique, la dose d'IgIV est augmentée une fois de plus à 40 g par mois, dès février 2006.

En août 2006, le taux des IgG3 est toujours abaissé à 25 mg/dl (normes : 28-105 mg/dl), malgré un taux normal des IgG totales à 1.247 mg/dl (normes: 791-1643 mg/dl).

Ces valeurs d'IgG3 restent en dessous des normes jusqu'en avril 2007, avec des taux plasmatiques à :

- 23 mg/dl en décembre 2006 (IgG totales à 1.086 mg/dl),
- 26 mg/dl en janvier 2007 (IgG totales à 1210 mg/dl),
- 24 mg/dl en février 2007 (IgG totales à 1.189 mg/dl),
- 27 mg/dl en mars 2007 (IgG totales à 1.215 mg/dl),
- 25 mg/dl en avril 2007 (IgG totales à 1.200 mg/dl).

En avril 2007, les IgG3 étant toujours trop basses, le traitement par IgIV est remplacé par l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines (IgSC), avec la préparation Vivaglobin®.

Depuis lors, la patiente montre une amélioration très nette de son état général, avec une réduction du nombre d'infections.

En date du 30 mai 2007, un mois après instauration du traitement par IgSC, le taux plasmatique des IgG3 est normalisé à 32 mg/dl, et demeure à des valeurs normales jusqu'à la dernière visite en octobre 2009.

Le taux des IgG3 est :

- à 31 mg/dl en septembre 2007,
- à 32 mg/dl en mars 2008 (IgG totales à 1.230 mg/dl).

En août 2008, la persistance d'infections des voies aériennes supérieures, malgré la stabilisation des taux d'IgG3 (32 mg/dl) et d'IgG totales (1.318 mg/dl), entraîne une augmentation du dosage de IgSC à 8 g par semaine.

En juillet 2009, les IgG totales sont à 1.239 mg/dl et les IgG3 à 31 mg/dl (normes modifiées : 23,5-120 mg/dl).

Lors du dernier examen en octobre 2009, le taux plasmatique des IgG3 est à 29 mg/dl (normes : 23,5-120 mg/dl), et l'auscultation pulmonaire est normale.

DISCUSSION

Ces trois cas cliniques confirment que les administrations sous-cutanées d'immunoglobulines polyclonales (IgSC), réalisées par le patient

à son domicile, sont très bien tolérées, et d'une efficacité comparable aux perfusions intraveineuses (IgIV).

Le traitement par IgSC est toutefois associé à une meilleure qualité de vie et à une plus grande autonomie.

En outre, la résorption plasmatique graduelle des 4 sous-classes d'IgG et le maintien en plateau de leur concentration plasmatique entre deux administrations hebdomadaires successives, offrent au patient une protection anti-infectieuse plus constante.

Ceci est particulièrement le cas dans les déficits sélectifs en IgG3 dont la demi-vie plasmatique est de 6 à 9 jours.

Il est intéressant à cet égard, de mentionner les résultats d'une étude clinique (8), où 10 patients avec déficience sélective en une ou plusieurs sous-classes d'IgG, ont été traités par IgIV pendant 1 an, à la dose mensuelle de 400 mg/kg. Dans cette étude, le traitement IgIV a entraîné une normalisation du taux plasmatique des IgG totales, et des sous-classes IgG1 et IgG2, et est resté sans effet exercé sur celui des IgG3.

Ces résultats semblent confirmer l'observation clinique des sujets sous traitement IgIV. Ceux-ci rapportent souvent une sensation de fatigue entre deux perfusions intraveineuses successives, et disparaissant sous traitement par IgSC.

Les doses hebdomadaires de IgSC sont calculées de façon à correspondre à la dose cumulative mensuelle d'IgG que le patient recevrait par voie intraveineuse.

La thérapie substitutive par IgSC peut également être administrée en première ligne, chez des patients nouvellement diagnostiqués qui n'ont au préalable reçu aucun traitement par IgIV. Dans ce cas, une dose de charge de 0,2 à 0,5 g/kg devra être administrée, afin d'atteindre au plus vite le taux minimal protecteur d'IgG plasmatiques, estimé entre 600 et 800 mg/dl.

La dose maximale journalière d'IgG administrée par voie sous-cutanée ne pouvant dépasser 150 mg/kg, la dose de charge devra être répartie sur plusieurs jours.

Dès que le taux plasmatique des IgG atteint 600 à 800 mg/dl, la dose de maintenance pourra être établie sur la base d'injections hebdomadaires.

Le traitement à domicile nécessite une sélection des patients en fonction de leur fiabilité, de leur compréhension du traitement et de leur motivation personnelle.

Pour ces raisons, chaque patient sélectionné pour un traitement à domicile par IgSC, bénéficiera d'une période préalable de formation en milieu hospitalier par un personnel spécialisé. Cette période couvrira les 4 premières semaines de traitement et sera suivie ensuite par des visites régulières du personnel spécialisé au domicile du patient.

Le patient sera, en outre, muni d'un cahier journalier dans lequel il notera tout incident éventuel, toute réaction inattendue, et la fréquence des épisodes infectieux.

De cette manière, le contrôle du patient sera assuré en dehors des visites à l'hôpital, prévues normalement dans le but de contrôler ses paramètres biologiques habituels.

Le médecin responsable pourra ainsi, lui aussi, suivre régulièrement l'évolution du patient.

La tolérance systémique du traitement IgSC s'est avérée nettement supérieure à celle habituellement observée lors de traitements par IgIV, puisque aucun effet secondaire grave n'a été rapporté lors de deux grandes études multicentriques internationales (10-11).

Des réactions locales au niveau du site d'injection sont, par contre, fréquentes lors de traitements par IgSC.

De telles réactions sont sans gravité, et disparaissent habituellement de façon spontanée endéans les 2-3 jours (10-11). En outre, leur fréquence diminue progressivement en cours de traitement, pour disparaître en général après 6-7 administrations successives (10-11).

Il semblerait que de telles réactions locales soient provoquées par la présence dans les préparations d'IgSC d'activateurs de la pré-kallicréine à l'état de traces (4).

Une dernière observation concerne les patients présentant une déficience sélective totale en IgA, pour lesquels un traitement par IgIV est habituellement contre-indiqué, à cause d'un risque élevé de survenue de choc anaphylactique suite à la présence, dans 40% des cas, d'anticorps naturels anti-IgA (12).

Aucun cas de choc anaphylactique n'a été rapporté jusqu'à ce jour dans cette population de patients après traitement substitutif par IgSC, même lorsque ces sujets avaient développé de telles réactions secondaires sous perfusions par IgIV.

En outre, deux études cliniques (13-14) ont démontré que le passage à un traitement par IgSC entraînait une disparition des anticorps naturels anti-IgA.

CONCLUSION

L'administration sous-cutanée d'immunoglobulines est d'une efficacité et d'une sûreté comparables à la voie intraveineuse. La bonne tolérance et la facilité d'administration de cette voie sous-cutanée en font un traitement à considérer avec attention chez de nombreux patients souffrant d'immunodéficience primaire, à condition d'appliquer une sélection et un suivi rigoureux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bruton OC.— «Agammaglobulinemia». *Pediatrics*, 1952, **9**, 722-728.
2. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al.— Use of intravenous immunoglobulin in human disease : a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **117**, S525-S553.
3. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, et al.— Health-related Quality of Life and Treatment Satisfaction in North America Patients with Primary Immunodeficiency Diseases Receiving Subcutaneous IgG Self-infusion at Home. *J Clin Immunology*, 2006, **26**, 65-72.
4. Gardulf A.— Immunoglobulin Treatment for Primary Antibody Deficiencies. Advantages of the Subcutaneous Route. *Biodrugs*, 2007, **21**, 105-116.
5. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, et al.— Safety and Efficacy of self-Administered Subcutaneous Immunoglobulin in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*, 2006, **26**, 265-273.
6. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al.— The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*, 2000, **20**, 94-100.
7. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, et al.— Adversarial strategies during infection. in : Ed. Roitt IM. *Essential Immunology*. Blackwell Publishing, 2006, 256-286.
8. Abdou NI, Greenwell CA, et al. — Efficacy of Intravenous Gammaglobulin for Immunoglobulin G Subclass and/or Antibody Deficiency in Adults. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, **49**, 267-274.
9. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA, et al.— Antibody deficiencies. In Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds) : *Immunologic disorders in infants and children*. Amsterdam, Elsevier Saunders, 2004, 356-426.
10. Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, Finberg RW.— An immunodeficiency characterized by impaired antibody response to polysaccharides. *New England J Med*, 1987, **316**, 790-793.
11. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O. et al.— Rapid Subcutaneous IgG Replacement Therapy is Effective and Safe in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies. A Prospective, Multi-National Study. *J Clin Immunol*, 2006, **26**, 11-185.
12. Stiehm E.R.— The Four Most Common Pediatric Immunodeficiencies. *J Immunotoxicology*, 2008, **5**, 227-234.
13. Sundin U, Nava S, Hammarström L.— Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol*, 1998, **112**, 341-346.
14. Eijkhout HW, van den Broeck PJ, van der Meer JWM.— Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *J Med*, 2003, **61**, 213-217.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Delire, 7 Drève Maréchal Murat, 1470 Genappe, Belgique.
Email : delirem00@yahoo.co.uk