

Septembre 2013

## Utilisation des Immunoglobulines intraveineuses (IVIG) en pédiatrie

---

### Problèmes d'approvisionnement mondial

Les immunoglobulines intraveineuses proviennent de dons de sang. **Le Privigen<sup>®</sup> a remplacé le Redimune<sup>®</sup> comme IVIG non spécifique actuellement recommandée en 1<sup>er</sup> choix aux HUG (pour des raisons essentiellement économiques) avec le Kiovig<sup>®</sup> en seconde intention** et dans certaines indications pédiatriques. En raison d'une stagnation des dons de sang et d'une nette augmentation de la consommation (+20% aux HUG en 2006) essentiellement liée à des usages dans des indications non officiellement reconnues, d'importants problèmes d'approvisionnement sont survenus ces dernières années, avec des ruptures ponctuelles des stocks disponibles aux HUG. Une réduction modérée de la consommation est donc indispensable, afin de permettre aux patients ayant le plus besoin de cette thérapie de pouvoir en profiter sans risque d'interruption.

**Il est donc impératif, pour parer à un risque de rupture de stock, de limiter la prescription des IVIG aux indications pour lesquelles une efficacité clinique a été établie.**

### Problèmes de coûts

La classe des immunoglobulines humaines non spécifiques (ATC J06BA) coûte aux HUG CHF 1'500'000.- par an, soit environ 3% du budget annuel des médicaments (Dpt de l'Enfant et de l'Adolescent CHF 260'000.- par an).

L'augmentation régulière de l'utilisation avait été compensée ces dernières années par une bonne négociation des prix d'achat. Cependant, des hausses de prix de l'ordre de 20% sont survenues en 2007 en raison de la pénurie sur le marché mondial du sang, ce qui a influé fortement sur les budgets des services utilisateurs. Une poursuite de cette tendance est prévisible pour les prochaines années. Une réduction de utilisation de l'ordre de 10% aux HUG permettrait une économie d'environ Frs. 200'000.- par an.

**Il est donc impératif, pour des raisons économiques également, de limiter la prescription des IVIG aux indications pour lesquelles une efficacité clinique a été établie.**

**Tableau 1. Utilisation des immunoglobulines intraveineuses (adapté de Comed Info, avril 2007)**

<b>INDICATIONS COMME TRAITEMENT SUBSTITUTIF</b>	
<b>DEFICITS CONGENITAUX SEVERES</b> Agammaglobulinémie liée au sexe, Immunodéficiences communes variables, Immunodéficiences combinées sévères, Syndrome de Wiskott-Aldrich, etc.	<b>INDICATION RECONNUE</b> : diminue la fréquence et la gravité des épisodes infectieux, prolonge la survie. <b>Posologie</b> : <i>0.4 g/kg/mois; adapter selon dosage des IgG totales (viser au minimum 8 g/l en fin d'intervalle de dosage)</i>
<b>DEFICITS ACQUIS DE L'IMMUNITE HUMORALE</b> : Leucémie lymphatique chronique Myélome multiple	<b>PAS D'INDICATION EN PRINCIPE</b> pour la prophylaxie des infections: efficacité clinique marginale. Traitement envisageable lors d'infections bactériennes à répétition.
SIDA de l'enfant	<b>INDICATION CONTROVERSEE</b> chez les enfants avec moins de 0.2 G/l de lymphocytes CD4.
Prématurité	<b>PAS D'INDICATION</b> pour la prophylaxie des infections.
<b>INDICATIONS COMME TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR</b>	
<b>ATTEINTES AIGUES SEVERES</b> Maladie de Kawasaki	<b>INDICATION RECONNUE</b> : diminue la fréquence et la gravité des complications. <b>Posologie</b> : <i>(0.4 g/kg durant 4j) ou 2 g/kg en perfusion unique sur 8-12 heures</i>
Purpura thrombopénique idiopathique (ITP)	<b>INDICATION RECONNUE</b> : diminue la fréquence et la gravité des complications. Enfant: si taux plaquettes $<10 \times 10^9 / l$ * / Adulte: si taux plaquettes $<20 \times 10^9 / l$ * * ou en présence d'une autre cause de risque hémorragique élevé <b>Posologie</b> : <i>perfusion unique de 1g/kg (à répéter à J4 si plaquettes <math>&lt; 20000/mm^3</math>)</i>
Thrombocytopénies néonatales sévères (en particulier lors de suspicions d'isoimmunisation plaquettaire)	<b>INDICATION RECONNUE</b> : Permet de réduire le nombre de transfusion de concentrés plaquettaires. <b>Posologie</b> : <i>0.5 g/kg répétée ou 1 g/kg</i>
Syndrome de Lyell	<b>INDICATION CONTROVERSEE</b>
Syndrome de Guillain-Barré	<b>INDICATION RECONNUE</b> : efficacité thérapeutique identique aux plasmaphèreses qui en constituent l'alternative de choix
Myasthénie grave (crise myasthénique)	<b>INDICATION NON RECONNUE EN SUISSE</b>
Transplantation de moelle osseuse allogénique	<b>INDICATION CONTROVERSEE</b> : pas d'efficacité démontrée sur la prévention du GVHD et des infections. Bénéfice possible si déficit immunitaire préexistant à la greffe ou d'infections dans le cadre d'une hypogammaglobulinémie dans les suites de la greffe ou si IgG $< 6$ g/l.
Isoimmunisation rhésus ou ABO	<b>INDICATION RECONNUE</b> : Permet de réduire le nombre d'exsanguino-transfusion. <b>Posologie</b> : <i>0.5 g/kg répétée ou 1 g/kg</i>
Greffes de foie	<b>INDICATION RECONNUE</b> : lors de perte importante d'ascite causant une hypoglobulinémie chez des patients immunosupprimés. Diminue la fréquence et la gravité des épisodes infectieux. A envisager au cas par cas afin de passer un cap critique.
<b>ATTEINTES CHRONIQUES</b> Polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante; neuropathie motrice multifocale; myasthénie grave. Anémie hémolytique; thrombopénie auto-immune chronique; inhibiteur du facteur VIII ; dermatomyosite résistante aux stéroïdes, syndrome opsonoclonus-myoclonus ataxia, certaines formes d'épilepsies réfractaires aux traitements conventionnels, etc.	<b>INDICATION A DISCUTER DE CAS EN CAS.</b> <b>EN PRINCIPE</b> : pas de modification durable du cours de l'affection (notamment comparé à d'autres traitements utilisés dans ces indications) mais tout au plus efficacité symptomatique chez certains patients. Traitement ponctuel envisageable pour passer un cap critique (chirurgie, complication aiguë...).

Un protocole particulier sur l'utilisation des immunoglobulines en Néonatalogie est disponible à l'adresse : [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/immunoglobulines\\_protocole.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/immunoglobulines_protocole.pdf)

**Tableau 2. IVIG et facteurs de risque (adapté de Comed Info, avril 2007)**

Facteurs de risque						
liés au receveur	liés au produit					
	Vitesse perf. + volume perfusé	Contenu en sucres	Contenu en sodium	Osmolalité	pH	Conc. en IgA
Insuffisance cardiaque	*		*	*		
Insuffisance rénale	*	*	*	*		
Anti-IgA						*
Risque thrombo-embolique	*		*	*		
(Pré)diabète		*				
Population gériatrique	*	*	*	*		
Population pédiatrique	*		*	*	*	
Privigen <sup>®</sup> 10%	0.3 à 4.8 (7.2 ml/kg/h lors de DPI)	pas de sucre	< 1 mmol/L	320 mOsm/kg	4.8	max 0.025 mg/ml
Kiovig <sup>®</sup> 10%	0.5 à 6 ml/kg/h	pas de sucre	pas de sodium	10% : 240-300 mOsm/kg	4.6-5.1	≤0.14 mg/ml
<b>Ancien produit pour comparaison :</b> Redimune <sup>®</sup>	0.5 à 2.5 ml/min	1.67 g saccharose / 1g prot.	<20 mg par flacon	selon solvant et conc. en IgG 3% 500 mOsm/kg, 6% 700 mOsm/kg	6	40 g / g de protéines

## RECOMMANDATIONS POUR LA PREPARATION, L'ADMINISTRATION ET LE SUIVI DES PATIENTS

### 1. Préparation et administration des immunoglobulines

	PRIVIGEN	KIOVIG
<b>Conditionnement, conservation, coûts</b>	Flacons 2.5g, 5g, 10g, 20g (100 mg/ml = 10%) Conserver à température ambiante Coût HUG pour un patient de 30 kg (0.4 g/kg = 12g) : env. 636 Frs	Flacon 2.5g, 5g, 10g et 20g (100 mg/ml = 10%) Conserver à température ambiante Coût HUG pour un patient de 30 kg (0.4 g/kg = 12g) : entre 830.- et 1332 Frs selon le flacon utilisé
<b>Reconstitution, stabilité après reconstitution ou ouverture</b>	Solution prête à l'emploi Stable à temp. ambiante	Solution prête à l'emploi Stable à temp. ambiante
<b>Dilution, stabilité après dilution</b>	Dilution avec G5% si nécessaire A utiliser rapidement (pas d'agents conservateurs)	Dilution avec <b>G5%</b> si nécessaire (conc. 50 mg/ml = 5%) Stable 24h

<b>Mode d'administration</b>	Perfusion IV <b>1<sup>ère</sup>, 2<sup>e</sup> et 3e utilisation</b> Débit initial: 0.3 ml/kg/heure (conc. 10%) Sans réactions après 30 minutes : augmenter débit à 0.6 ml/kg/h Sans réactions après 1h : augmenter débit à 2.4 ml/kg/h <b>4<sup>e</sup> utilisation et suivantes (si bien toléré)</b> Débit initial: 0.3 ml/kg/h (conc.10%). Sans réactions après 30 minutes : augmenter débit 0.6 ml/kg/h Sans réactions après 1h : augmenter débit à 4.8 ml/kg/h. Débit peut être augmenté progressivement jusqu'à max 7.2 ml/kg/h chez les patients atteints de déficits immunitaires primitifs (DPI) présentant une bonne tolérance  <b>Si Insuffisance rénale</b> Pas de mesure particulière, produit ne contient pas de sucres <b>Changement de lot</b> Il n'est pas nécessaire de diminuer la vitesse de perfusion si le patient tolère bien la perfusion	Perfusion IV <b>Première utilisation</b> Débit initial: 0.5 ml/kg/heure (conc. 10%) En l'absence de réactions augmenter le débit chaque 30 min de 0.5 ml/kg/h jusqu'à 6 ml/kg/h (max 8 ml/kg/h chez l'adulte) <b>Utilisations suivantes (si bien toléré)</b> 2 <sup>e</sup> utilisation : Débit initial: 1 ml/kg/h (conc.10%) 3 <sup>e</sup> utilisation : Débit initial: 2 ml/kg/h (conc.10%) 4 <sup>e</sup> utilisation et suivantes : Débit initial: 3 ml/kg/h (conc.10%) En l'absence de réactions augmenter le débit chaque 30 min de 0.5 ml/kg/h jusqu'à 6 ml/kg/h (max 8 ml/kg/h chez l'adulte)  <b>Si Insuffisance rénale</b> Pas de mesure particulière, produit ne contient pas de sucres <b>Changement de lot</b> Il n'est pas nécessaire de diminuer la vitesse de perfusion si le patient tolère bien la perfusion
<b>Particularités</b>	Ne contient pas de sucre (stabilisé avec proline) <b>Incompatible</b> avec NaCl 0.9% Perfusion avec pompe volumétrique et tubulure usuelle par VVP	Ne contient pas de sucre (stabilisé avec glycine) <b>Incompatible</b> avec NaCl 0.9% Perfusion avec pompe volumétrique et tubulure usuelle par VVP

**NB : Administration d'immunoglobulines en Néonatalogie** : consulter le protocole ad hoc disponible à l'adresse [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/immunoglobulines\\_protocole.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/immunoglobulines_protocole.pdf)

## 2. Préparation du patient et de l'injection

- Vérifier que le patient est bien hydraté, afébrile et noter ses valeurs seuil (TA et pulsation).
- Notez le numéro du médecin à appeler en cas de problèmes.
- Premier traitement : surveiller la tension artérielle avec un appareil à tension: prendre la tension avant l'injection, puis toutes les 5 minutes pendant la 1<sup>ère</sup> heure, puis toutes les 10 minutes pendant la 2<sup>ème</sup> heure, puis toutes les 15 à 30 minutes si bien toléré.
- Par la suite : surveiller la tension au début, au milieu et à la fin du traitement. En cas de symptômes (céphalées, douleurs, malaise, nausées) le patient peu recevoir sur ordre médical du paracétamol ou un AINS (ex. ibuprofène) per os.

## 3. Prophylaxie éventuelle pour une réaction d'intolérance (30 min. avant IVIG)

- Tavégyl® (clémastine) IV (1 mg/ml) : 0.015 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (max 1 mg)
- Perfalgan® (paracétamol) IV (10 mg/ml): 15 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (max 500 mg)

## 4. Médicaments en réserve (à avoir à disposition, ne préparer qu'en cas de besoin)

- Tavégyl® (clémastine) IV (1 mg/ml) : 0.015 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (max 1 mg)
- Adrénaline IM (1 mg/ml): 0.01 mg/kg = \_\_\_\_\_ mg (max 0.3-0.5 mg)

## 5. Réaction d'intolérance aux immunoglobulines

N'est a priori PAS une allergie (anaphylaxie = rarissime), mais la réaction à des agrégats :

- malaise, sudation, frissons
- douleurs de diverses localisations
- nausées, vomissements, état fébrile aigu

Si anaphylaxie : tachycardie, chute de tension, urticaire, difficultés respiratoires

➔ **En cas d'apparition de l'un de ces symptômes :**

1. Arrêter la perfusion – donner du paracétamol (Rectal ou PO 20 mg/kg/dose unique) ou un AINS (par ex. ibuprofène PO 15 mg/kg/dose unique) – avvertir le médecin en charge de l'enfant
2. Surveiller la tension artérielle toutes les 1-5 minutes selon l'état clinique
3. Donner le Tavégyl® (clémastine) en IV lent sur 3 minutes (max 1 mg).
4. Si amélioration, reprise de la perfusion à 0.5-1 ml / min puis selon tolérance
5. Si hypotension, donner Adrénaline **IM** 0.01 mg/kg (max 0.3-0.5 mg).
6. Si hypotension sévère ou persistante, enclencher la procédure de réanimation : bouton d'urgence (desk de chaque unité) + chariot de réanimation (ou ☎ 144 + box de réanimation).

## QUE FAUT-IL RETENIR ?

- Le Privigen® a remplacé le Redimune® comme IVIG de premier choix aux HUG.
- Pour tous les médicaments, le respect des indications officiellement reconnues (= inscrites dans le compendium) ou étayées scientifiquement est recommandé. Les IVIG sont de plus en plus fréquemment utilisées hors indications reconnues.
- Une limitation de l'usage des IVIG aux indications reconnues doit permettre de parer le risque de pénurie et de limiter les importants coûts liés à cette classe de médicaments.
- Pour assurer la sécurité du traitement, les recommandations de préparation, d'administration (vitesse initiale et durée de perfusion à respecter avant augmentation de la vitesse !) et de surveillance des IVIG doivent être strictement respectées.

### Références:

Comed Info, No 3, Avril 2007 / Guide des médicaments injectables en Pédiatrie, disponible à l'adresse [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf) / Données du fabricant CSL Behring 2010 / Swissmedicinfos version online (<http://www.swissmedicinof.ch/>)