

UTILISATION DES IMMUNOGLOBULINES EN NEONATOLOGIE

Présentation :



PRIVIGEN 2.5 g / 25 ml (10%, 100 mg/ml)

- ✿ 1 ml contient 100 mg d'immunoglobulines ($\geq 98\%$ IgG, max 0.025 mg/ml IgA)
- ✿ Excipient : L-proline, sodium
- ✿ CSL Behring
- ✿ Prix : env. 53 Frs / g
- ✿ Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)



KIOVIG 2.5 g / 25 mL (10%, 100 mg/ml)

- ✿ 1 ml contient 100 mg d'immunoglobulines ($\geq 98\%$ IgG, $\leq 0,14$ mg/ml IgA)
- ✿ Excipient : glycine
- ✿ Baxter
- ✿ Prix : env. 59 Frs / g
- ✿ Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)

Pratiques en Néonatalogie aux HUG

NOM DE LA SPECIALITE	INDICATIONS POSOLOGIE RISQUES	PREPARATION STABILITE APRES RECONSTITUTION	MODE D'ADMINISTRATION	PARTICULARITES
PRIVIGEN (immunoglobulines), excipient : proline, eau) Flacon 2.5 g	1^{er} choix (raisons économiques) 0.5 à 1 g / kg en une dose unique Evt. répétition après 24h	Utilisation en principe non dilué (conc. 10%) Dilution possible avec G5% Stable 24h	1^{ère}, 2^e et 3e utilisation Débit initial: 0.3 ml/kg/heure (conc. 10%) Sans réaction après 30 minutes : augmenter débit à 0.6 ml/kg/h Sans réactions après 1h : augmenter débit à 2.4 ml/kg/h 4^e utilisation et suivantes (si bien toléré) Débit initial: 0.3 ml/kg/h (conc.10%). Sans réaction après 30 minutes : augmenter débit 0.6 ml/kg/h Sans réaction 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	pH 4.8 Teneur en sodium: < 1 mmol/L Osmolalité : 320 mOsm/kg Incompatible avec NaCl 0.9% Si Insuffisance rénale Pas de mesure particulière, produit ne contient pas de sucres Changement de lot Il n'est pas nécessaire de diminuer la vitesse de perfusion si le patient tolère bien la perfusion Ne pas administrer sur un filtre en ligne !
KIOVIG (immunoglobulines IgA: ≤0,14 mg/ml, excipient : glycine) Flacon 2.5g, 5g (100 mg/ml = 10%)	2^e choix 0.5 à 1 g / kg en une dose unique Evt. répétition après 24h	Utilisation en principe non dilué (conc. 10%) Dilution possible avec G5% Stable 24h	Première utilisation Débit initial: 0.5 ml/kg/heure (conc. 10%) Sans réaction augmenter le débit chaque 30 min de 0.5 ml/kg/h jusqu'à 6 ml/kg/h Utilisations suivantes (si bien toléré) 2 ^e utilisation : Débit initial: 1 ml/kg/h (conc.10%) Sans réaction augmenter le débit chaque 30 min de 0.5 ml/kg/h jusqu'à 6 ml/kg/h	pH 4.6 à 5.1 Incompatible avec NaCl 0.9% Si Insuffisance rénale Pas de mesure particulière, produit ne contient pas de sucres Changement de lot Il n'est pas nécessaire de diminuer la vitesse de perfusion si le patient tolère bien la perfusion Ne pas administrer sur un filtre en ligne !

Risques : Réactions d'intolérance (sudations, frissons, nausées, vomissements, état fébrile aigu), rarissime : anaphylaxie (tachycardie, hypotension, urticaire, troubles respiratoires), réactions hémolytiques (hémolyse= destruction des globules rouges. Signes cliniques : douleurs aiguës (ventre, dos, membres, tête), frissons, état fébrile soudain, hypotension, tachycardie, pâleur, faiblesse soudaine, choc, hémoglobinurie).

- Surveillance tensionnelle

Bien que les réactions d'anaphylaxie soient rarissimes en néonatalogie, une surveillance tensionnelle est préconisée comme suit :

Premier traitement :

- TA avant le début de la perfusion
- Toutes les 5 minutes pendant 30 minutes, puis toutes les 30 minutes, jusqu'à 30 minutes après la fin de la perfusion

Changement de flacon (à chaque changement de flacon):

- Toutes les 10 minutes pendant 30 minutes, puis toutes les 30 minutes, jusqu'à 30 minutes après la fin de la perfusion

- Prescription dans Clinisoft :

Utiliser la prescription par défaut en lien avec le groupe de patient.

La documentation du No de lot et de l'augmentation des débits se fait dans la page d'observation « Surv. Débit Privigen » par l'infirmière

Données de la littérature

1. Indications reconnues aux HUG:

La disponibilité des immunoglobulines sur le marché suisse est très restreinte ces dernières années. Par conséquent, il convient de réserver leur utilisation pour les patients donc le bénéfice est clinique est assuré (indications bien étayées et reconnues par la littérature).

1.1 Indications reconnues en néonatalogie

Traitement substitutif :

- déficits congénitaux sévères (Agammaglobulinémie). Les immunoglobulines diminuent la fréquence et la gravité des épisodes infectieux et prolongent la survie.

Traitement immunomodulateur :

- thrombocytopénie foetale ou néonatale. Les immunoglobulines diminuent le nombre de transfusions de concentrés plaquettaires.
- isoimmunisation rhésus ou ABO. Les immunoglobulines diminuent le nombre d'exsanguino-transfusions.

1.2 Indications non reconnues en néonatalogie

Sepsis neonatal :

Au cours du dernier trimestre de la grossesse, dès la 32^e semaine de gestation, le fœtus reçoit les immunoglobulines de sa mère via le placenta, dont il bénéficiera à la naissance. Sa propre production ne sera effective qu'après 3 à 4 mois de vie. Le prématuré ne pouvant bénéficier que partiellement du transfert in utero, il présente des taux bas à la naissance qui l'expose à un risque infectieux majoré. L'administration d'immunoglobulines en prophylaxie d'infections lors de prématurité n'est pas recommandée à l'heure actuelle car elle ne diminue que de 3-4% le risque d'infection nosocomiale sans réduire la mortalité ou d'autres issues cliniques importantes comme la durée de séjour. L'administration d'immunoglobulines lors de sepsis précoce sévère a fait l'objet d'une étude à large échelle (env. 3500 nouveaux-nés inclus) en Grande-Bretagne et en Australie / Nouvelle-Zélande (INIS trial). Les résultats ont montré que l'administration d'immunoglobulines n'apportait pas de bénéfices en prévention ni en traitement des sepsis sévères du nouveau-né. Les immunoglobulines ne devraient donc pas être administrées en routine dans cette indication.

2. Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques:

Substitution d'immunoglobulines lors de déficit et interférence avec le récepteur Fc sur les cellules du système réticuloendothélial lors de thrombocytopénie autoimmune (immunomodulation). Les IgG sont dégradés dans les cellules du système réticuloendothélial.

La demi-vie biologique des immunoglobulines varie selon les produits et les individus. Pour le Privigen, elle est estimée à 31 jours (14 à 43) chez l'enfant de plus de 9 ans et l'adulte et pour le Kiovig à 41 jours chez l'enfant de moins de 12 ans. Elle diminue lors d'états infectieux et peut être prolongée lors d'hypo- ou d'agammaglobulinémie.

3. Posologie

Posologie habituelle : 0.5 g/kg (0.4 g à 1 g) par dose à perfuser en 2 à 6h. Dans les thrombocytopénies néonatales, la plupart des études ont évalué l'administration d'une dose unique. Dans quelques cas, des doses additionnelles ont été faites à intervalle de 24h.

4. Contre-indications

Hypersensibilité aux immunoglobulines autologues (anti-IgA)

5. Effets indésirables

La plupart des effets indésirables sont en lien avec la vitesse de perfusion. Une diminution de la vitesse de perfusion (réduire au débit toléré précédemment) ou un arrêt de celle-ci lors de réactions sévères est recommandée jusqu'à la résolution des symptômes.

- **Réactions d'intolérance aux immunoglobulines** : malaise, sudation, frissons, douleurs de diverses localisations, nausées, vomissements, état fébrile aigu

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

- **Anaphylaxie** : tachycardie, chute de tension, urticaire, difficultés respiratoires

- **Insuffisance rénale aiguë:**

Plusieurs articles ont évalué le problème de l'insuffisance rénale (IR) sur immunoglobulines, en particulier celles contenant un sucre comme excipient. Les produits de nouvelle génération

comme le Privigen® ou le Kiovig® ne contiennent pas de sucre au contraire des anciens produits comme le Redimune®. L'hypothèse que le Redimune® engendrerait plus d'IR repose sur sa teneur en saccharose. Le saccharose administré par voie iv n'est pas métabolisé et est éliminé inchangé dans l'urine, provoquant un effet osmotique pouvant endommager le glomérule. La plupart des solutions d'immunoglobulines contiennent un sucre pour stabiliser la solution (éviter aggrégation des Ig). Le Redimune® contient du saccharose, l'Endobulin® du glucose et l'Octagam® du maltose. Quelques cas d'insuffisance rénale ont aussi été rapportés avec les solutions contenant du glucose ou du maltose mais cela semble moins fréquent qu'avec le saccharose. D'autres facteurs de risque ont été évoqués comme la vitesse de perfusion, la déshydratation ou les hautes doses d'Ig (400-2000 mg/kg). La FDA a proposé de limiter le débit des solutions contenant du saccharose à 3 mg saccharose/kg/min. L'IR aiguë survient généralement dans les 7 jours d'utilisation.

- **NEC** (entérocolite nécrosante) : l'utilisation d'immunoglobulines a été associée avec un risque accru de NEC chez des nouveaux nés (publié dans le cadre d'hyperbilirubinémie sévère réfractaire à la photothérapie et consécutive à une maladie hémolytique isoimmune).
- **Evénements thromboemboliques** : possibles chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire. Facteurs de risque associé : vitesse de perfusion et volume perfusé
- **Hématologiques** : neutropénie transitoire, anémie hémolytique.

Réactions hémolytiques : Les réactions hémolytiques sont un effet indésirable connu associé à l'utilisation de toutes les IgIV. Ces dernières années, une augmentation des cas graves de réaction hémolytique a été notée, en lien avec la mise sur le marché de nouveaux IVIG. Les nouveaux produits se distinguent des anciens au niveau du procédé de production: l'ancien procédé comprenait plusieurs étapes de précipitation. Les produits IVIG modernes sont purifiés par chromatographie, ce qui permet une purification plus douce des molécules d'IgG.

Il en résulte une réduction de la teneur en IgA, de la teneur en dimères et de l'activité procoagulatoire. Ces produits contiennent toutefois en moyenne une plus forte concentration en isoagglutinines (anti-IgGA et B) que les anciens produits. Ces anticorps dirigés contre des antigènes des groupes sanguins sont susceptibles d'agir comme des hémolysines, en recouvrant la surface des globules rouges in vivo. Ceci peut entraîner une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Les annonces de réactions hémolytiques après l'utilisation de Privigen® sont globalement 'rares' ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$). Le taux d'annonces pour le Redimune® était 'très rares' / 'cas isolés' ($\leq 1/10'000$).

Facteurs de risque

- doses élevées, qu'elles soient administrées en une seule fois ou réparties sur
 - plusieurs jours ($> 1,0$ g/kg PC pendant 1 à 5 jours consécutifs)
 - groupes sanguins A, B ou AB
 - présence de maladies inflammatoires sous-jacentes
- **Méningite aseptique** : des cas ont été rapportés après quelques heures voire 2 jours de traitement. Les symptômes sont de type céphalées sévères, raideur de nuque, fièvre, nausée et vomissements, photophobie.

6. Interactions

Différer de 3 mois la vaccination avec des virus vivants (Rougeole, Oreillons, Rubéole (ROR)) après l'administration d'immunoglobulines.

Pour d'autres informations, consulter le document « Utilisation des immunoglobulines (IVIG) en Pédiatrie » disponible sur le site internet de la Pharmacie http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utiismedic/IVIG_Pediatrie.pdf.

REFERENCES :

Swissmedic infos <http://www.swissmedicinfo.ch/> / Utilisation des immunoglobulines (IVIG) en Pédiatrie http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utiismedic/IVIG_Pediatrie.pdf / Haskin JA, Warner DJ, Blank DU. Acute renal failure after large doses of intravenous immune globulin. Ann Pharmacother 1999 ;33 :800-3 / Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. QJMED 2000 ;93 :751-5 / BNF for children 2011-2012 / Neonatal Formulary 6, 6e Ed, London BMJ: 2011 et Online comments www.neonatalformulary.com / RCPCH (Royal college of paediatrics and child health). Medicines for Children, 2^e Ed, London: RCPCH

Publications, 2003 / Taketomo CK et al (Ed). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18e Ed, Hudson: Lexi-Comp's, 2011 / Neofax 2010 / The INIS (International Neonatal Immunotherapy) Study collaborative group. Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. N Engl J Med 2011;365:1201-11 (<http://www.npeu.ox.ac.uk/inis/>) / Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. Cochrane Database of systematic reviews 2004, Issue 1, Art No CD001239.DOI:10.1002/14651858.CD001239.pub2 / Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of systematic reviews 2004, Issue 1, Art No CD000361.DOI:10.1002/14651858.CD000361.pub2 / Figueras – Aloy J et al. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with haemolytic disease. Pediatrics 2010;125:139-144 / Communication Swissmedic et CSL Behring décembre 2012 <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/02283/index.html?lang=de>