

Utilisation des Immunoglobulines intraveineuses (IVIG) en pédiatrie

Problèmes d'approvisionnement mondial

Les immunoglobulines intraveineuses proviennent de dons de sang. Le Redimune[®] est l'IVIG non spécifique actuellement recommandée aux HUG (pour des raisons essentiellement économiques) avec le Kiovig[®] 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 en 2007 et 2008, 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 Pédiatrie CHF 150'000.- 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 l'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)

INDICATIONS COMME TRAITEMENT SUBSTITUTIF	
DEFICITS CONGENITAUX SEVERES Agammaglobulinémie liée au sexe, Immunodéficiência commune variable, Immunodéficiência combinée sévère, Syndrome de Wiskott-Aldrich, etc.	INDICATION RECONNUE : diminue la fréquence et la gravité des épisodes infectieux, prolonge la survie. Posologie : <i>0.4 g/kg/mois; adapter selon dosage des IgG totales (viser 5 g/l en fin d'intervalle de dosage)</i>
DEFICITS ACQUIS DE L'IMMUNITE HUMORALE : Leucémie lymphatique chronique Myélome multiple	PAS D'INDICATION EN PRINCIPE pour la prophylaxie des infections: efficacité clinique marginale. Traitement envisageable lors d'infections bactériennes à répétition.
SIDA de l'enfant	INDICATION CONTROVERSEE chez les enfants avec plus de 0.2 G/l de lymphocytes CD4.
Prématurité	PAS D'INDICATION pour la prophylaxie des infections.
INDICATIONS COMME TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR	
ATTEINTES AIGUES SEVERES Maladie de Kawasaki	INDICATION RECONNUE : diminue la fréquence et la gravité des complications. Posologie : <i>(0.4 g/kg durant 4j) ou 2 g/kg en perfusion unique sur 8-12 heures</i>
Purpura thrombopénique autoimmun aigu (ITP)	INDICATION RECONNUE : 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 Posologie : <i>perfusion unique de 1g/kg (à répéter à J4 si plaquettes $< 20000/mm^3$)</i>
Thrombocytopénies néonatales sévères (en particulier lors de suspicions d'isoimmunisation plaquettaire)	INDICATION RECONNUE : Permet de réduire le nombre de transfusion de concentrés plaquettaires. Posologie : <i>0.5 g/kg répétée ou 1 g/kg</i>
Syndrome de Lyell	INDICATION CONTROVERSEE
Syndrome de Guillain-Barré	INDICATION RECONNUE : efficacité thérapeutique identique aux plasmaphèreses qui en constituent l'alternative de choix
Myasthénie grave (crise myasthénique)	INDICATION NON RECONNUE EN SUISSE
Transplantation de moelle osseuse allogénique	INDICATION CONTROVERSEE : 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
Isoimmunisation rhésus ou ABO	INDICATION RECONNUE : Permet de réduire le nombre d'exsanguino-transfusion. Posologie : <i>0.5 g/kg répétée ou 1 g/kg</i>
Greffes de foie	INDICATION RECONNUE : 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.
ATTEINTES CHRONIQUES Polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante; neuropathie motrice multifocale; myasthénie grave. Anémie hémolytique; thrombopénie autoimmune chronique; inhibiteur du facteur VIII ; dermatomyosite résistante aux stéroïdes, etc.	INDICATION A DISCUTER DE CAS EN CAS. EN PRINCIPE : 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...).

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	*		*	*	*	
Redimune®	0.5 à 2.5 ml/kg/h	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	traces
Kiovig®	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

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

1. Préparation et administration des immunoglobulines (selon guide des médicaments injectables en Pédiatrie)

	REDIMUNE	KIOVIG
Conditionnement, conservation, coûts	Flacons 1g (+ solvant NaCl 0.9% 33 ml), 3g (+100 ml), 6g (+200 ml) et 12g (+200 ml) Coût HUG pour un patient de 30 kg (0.4 g/kg = 12g) : entre 612.- et 639 Frs selon le flacon utilisé	Flacon 2.5g, 5g, 10g et 20g (100 mg/ml = 10%) Conserver au frigo (+2 à +8°C) Coût HUG pour un patient de 30 kg (0.4 g/kg = 12g) : entre 815.- et 1302 Frs selon le flacon utilisé
Reconstitution, stabilité après reconstitution ou ouverture	Reconstituer avec solvant fourni (NaCl 0.9%), eau pour injectable ou G5% (conc. 3 à 6%) L'utilisation du solvant en totalité donne une solution à 3% pour les flacons à 1g, 3g et 6g et à 6% pour ceux à 12g . Une utilisation partielle du solvant est possible (si restriction hydrique conc. 9 à 12 % sur ordre médical dès la 2 ^e utilisation uniquement <u>et</u> si bien toléré) A utiliser de suite	Solution prête à l'emploi Stable 9 mois à temp. ambiante (sous réserve date d'expiration)
Dilution, stabilité après dilution	Dilution avec NaCl 0.9% ou G5% A utiliser de suite	Dilution avec G5% si nécessaire (conc. 50 mg/ml = 5%) Stable 24h
Mode d'administration	Perfusion IV Première utilisation Débit initial: 0.5 à 1 ml/kg/heure (conc. 3%)	Perfusion IV Première utilisation Débit initial: 0.5 ml/kg/heure (conc. 10%)

	<p>En l'absence de réactions après 15 min, augmenter débit à 1 à 1.5 ml/kg/h En l'absence de réactions après 30 min, augmenter débit à 2 à 2.5 ml/kg/h</p> <p>Utilisations suivantes (si bien toléré) Débit initial: 1 à 1.5 ml/kg/h (conc. 6%) En l'absence de réactions après 15 min, augmenter débit à 2 à 2.5 ml/kg/h</p> <p>Si Insuffisance rénale Débit max. 2 mg/kg/min (corresp. à 4 ml/kg/h de solution à 3%) (conc. max. 3%)</p> <p>Changement de lot Il n'est pas nécessaire de diminuer la vitesse de perfusion si le patient tolère bien la perfusion</p>	<p>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)</p> <p>Utilisations suivantes (si bien toléré) 2^e utilisation : Débit initial: 1 ml/kg/h (conc.10%) 3^e utilisation : Débit initial: 2 ml/kg/h (conc.10%) 4^e 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)</p> <p>Si Insuffisance rénale Pas de mesure particulière, produit ne contient pas de sucres</p> <p>Changement de lot Il n'est pas nécessaire de diminuer la vitesse de perfusion si le patient tolère bien la perfusion</p>
Particularités	<p>Administration de concentration > 6% associée à plus de réactions indésirables chez l'enfant</p> <p>Perfusion avec pompe volumétrique et tubulure usuelle par VVP</p>	<p>Incompatible avec NaCl 0.9%</p> <p>Perfusion avec pompe volumétrique et tubulure usuelle par VVP</p>

2. Préparation du patient et de l'injection

- Vérifier que le patient est bien hydraté, afebrile 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^{ère} heure, puis toutes les 10 minutes pendant la 2^{ème} 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 peut 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 préparer en seringues à chaque fois)

- 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) – avertir le médecin en charge de l'enfant
2. Surveiller la tension artérielle toutes les 1 à 5 minutes selon l'état clinique
3. Donner le Tavégy!® (clémastine) en **IV** lent sur 3 minutes (max 1 mg).
4. Si amélioration, reprise de la perfusion à 0.5-1 ml/kg/h 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 ?

- Une pénurie de sang au niveau mondial entraîne des ruptures d'approvisionnement ponctuelles en IVIG.
- 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://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf

Annexe :

Mode de reconstitution détaillé du Redimune®

PREPARATION DETAILLEE DU REDIMUNE®

Concentration habituelle recommandée : 3 ou 6%

Volume de solvant nécessaire [ml]

Conc. obtenue	1g	3g	6g	12g
3%	33*	100*	200*	-
6%	16.5	50	100	200*

* totalité du solvant utilisé

- La reconstitution des lyophilisats de Redimune® de 1 g, 3 g et 6 g avec la totalité du solvant (NaCl 0.9%) joint à l'emballage donne une solution reconstituée de 3%. Celle du lyophilisat de Redimune® de 12 g donne une solution reconstituée de 6%.
- Du G5% peut être utilisé à la place du NaCl 0.9% pour la préparation des solutions.

→ Si restriction hydrique sévère : concentration de 9 ou 12 % possible sur ordre médical (dès la deuxième perfusion uniquement et si bien toléré)

Volume de solvant nécessaire [ml]

Conc. obtenue	1g	3g	6g	12g
9%	11	33	66	132
12%	8.3	25	50	100

Reconstitution de la solution de perfusion

Enlever le capuchon de protection en plastique des flacons de lyophilisat («LYO») et de solvant, et désinfecter les deux bouchons en caoutchouc avec de la chlorhexidine alcoolique 0.5%.



1

2

3

4

Si la totalité du solvant est utilisée :

1. Enlever un des deux capuchons de protection de l'aiguille de transfert et enfoncer la pointe libérée dans le flacon de solvant.
2. Enlever le 2^e capuchon. Saisir les deux flacons et percer rapidement le bouchon du flacon de lyophilisat. Amener le tout en position verticale (le vide d'air dans le flacon de poudre peut ainsi être utilisé pour le transfert du solvant et pour assurer une dissolution rapide). Laisser le volume de solvant s'écouler dans le flacon de lyophilisat.
3. Une fois vide, enlever le flacon de solvant en laissant l'aiguille de transfert en place (l'air peut ainsi entrer dans le flacon, réduisant le risque de formation de mousse et favorisant le processus de dissolution). Enlever l'aiguille de transfert.
4. Rensoverner énergiquement le flacon mais ne pas l'agiter pour éviter la formation de mousse. Le lyophilisat se dissout en quelques minutes.

Si une fraction du solvant est utilisée :

Extraire l'excédent de liquide du flacon de solvant à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stérile. Le reste du solvant peut ensuite être transféré dans le flacon de la préparation (étapes 1 à 4).

Si un autre solvant est utilisé :

Prélever le volume requis de solvant à l'aide d'une seringue stérile en tenant compte des directives en matière de manipulation aseptique et l'injecter dans le flacon de la préparation, puis procéder selon les étapes 3 à 4.