

COMED – INFO

Bulletin d'information sur les médicaments

Editorial

La Commission des médicaments des HUG (COMED) a décidé de publier régulièrement un bulletin d'information sur les médicaments, afin de répondre aux objectifs suivants :

- Fournir aux professionnels de la santé des HUG des informations d'actualité concernant les décisions des COMED, les changements de produits au sein des HUG, les alertes de pharmacovigilance, la politique du médicament, etc. ;
- Publier des documents de bonnes pratiques d'utilisation des médicaments, tant dans le domaine thérapeutique que pharmaceutique.

Ce premier numéro présente un bref **rappel de l'utilité d'une liste des médicaments**, puis abordera un sujet d'actualité, **l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IVIG)**.

Nous espérons que ces informations vous seront utiles et vous encourageons à nous faire part de vos commentaires et à nous suggérer des thèmes à aborder.

La liste des médicaments : mode d'emploi

La commission des médicaments des HUG et le bureau de coordination des commissions des médicaments HUG-CHUV sélectionnent une liste limitée de médicaments, sur la base de critères d'efficacité, de sécurité et de coûts, avec les objectifs suivants :

- Permettre l'enseignement et l'application d'une pharmacothérapie rationnelle ;
- Limiter le risque d'erreur de dispensation en réduisant la gamme disponible ;
- Faciliter une gestion optimale des stocks, à la pharmacie comme dans les unités de soins ;
- Obtenir des conditions d'achat avantageuses.

Les médicaments de la liste doivent être prescrits en priorité, notamment en primo-prescription. L'utilisation d'autres médicaments est cependant possible à certaines conditions. Les plus fréquentes sont la suite d'un traitement débuté à domicile, l'échec à un médicament de la liste ou l'absence d'une classe thérapeutique dans la liste. La pharmacie, sur mandat de la COMED, applique un certain nombre de critères de validation pour les demandes hors-listes et, dans certains cas, applique sauf exceptions une substitution par un produit de la liste (p.ex. IPP). Nous reviendrons dans un prochain numéro sur ces critères de substitution thérapeutique et générique.

L'information sur le contenu de la liste des médicaments peut être obtenue par différents moyens : la version papier (Magasin central : article 103951), le réseau intranet (www.hcuge.ch/Pharmacie/listemed) et bien évidemment dans l'outil de prescription informatisé Presco (petit livre jaune à côté du nom des médicaments dans l'onglet de recherche).

La liste des médicaments évolue en permanence et des adjonctions ou des suppressions peuvent être demandées par les chefs de services, en adressant au président de la Commission des médicaments une demande argumentée scientifiquement.

Problèmes liés à l'emploi des immunoglobulines intraveineuses (IVIG)

Les IVIG sont des immunoglobulines G (IgG) hautement purifiées extraites du plasma humain et stabilisées avec du glucose, du maltose, de la glycine, du saccharose, du sorbitol ou des acides aminés (L-isoleucine, L-proline). Leurs indications et possibilités d'emploi sont :

Thérapie de substitution en cas de:

- Syndromes d'immunodéficience primaire tels que :
 - agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie;
 - syndromes généraux d'immunodéficience variables;
 - syndrome d'immunodéficience sévère combinée;
 - syndrome de Wiskott-Aldrich.
- Myélome ou leucémie lymphatique chronique, accompagnée d'hypogammaglobulinémie secondaire ainsi que d'infections récidivantes.
- Infections récidivantes chez l'enfant atteint de SIDA congénital.
- Transplantation de moelle osseuse allogénique.

Immunomodulation:

- Purpura thrombocytopenique idiopathique (PTI) chez l'enfant, ou chez l'adulte en cas de risque important d'hémorragie ou avant une opération chirurgicale destinée à corriger le taux plaquettaire.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Syndrome de Kawasaki.
- Transplantation de moelle osseuse allogénique.

Les évidences quant à leur efficacité varient toutefois fortement selon les indications précitées (tableau 1).

L'utilisation des IVIG soulève des problèmes de sécurité, d'approvisionnement et de coûts.

Problèmes de sécurité

Les effets indésirables signalés dans l'information produit en fonction de leur fréquence sont :

- *Fréquents*: frissons, nausées, oppression, tachycardie, céphalées, myalgies, ascension thermique (en particulier en début de traitement et lors de vitesse de perfusion rapide).
- *Occasionnels*: surcharge volémique (insuffisants cardiaques), aggravation d'une hyperviscosité (risques: doses élevées, perfusion rapide d'Ig intraveineuses, patients âgés avec baisse FE, maladie vasculaire préexistante, hypergammaglobulinémie, cryoglobulinémie, hypercholestérolémie).
- *Rares*: réaction anaphylactique grave (spécialement chez les patients avec déficit congénital asymptomatique en IgA), anémie, neutropénie, aggravation ou déclenchement d'une insuffisance rénale, événement thromboembolique, événements cardiovasculaires, méningite aseptique.

Les effets indésirables rénaux (élévation de la créatinine plasmatique, oligurie, insuffisance rénale aiguë) lors d'administration d'IVIG sont connus depuis plus de 20 ans. La majorité des cas rapportés est liée aux IVIG contenant du saccharose comme stabilisant, quoique quelques cas aient été rapportés avec le maltose ou le glucose. L'atteinte rénale est de type osmotique (nécrose tubulaire, dégénérescence vacuolaire, néphrose osmotique) telle que décrite lors d'administration de saccharose en 1940 déjà, et retrouvée après administration de mannitol, sorbitol, dextrans ou amidons. Les facteurs de risque pour le développement d'une insuffisance rénale après perfusion d'IVIG sont : atteinte préalable de la fonction rénale, diabète sucré, âge > 65 ans, déplétion volumique, sepsis, paraprotéïnémie, médicaments néphrotoxiques.

ques associés. L'administration de doses élevées, ou une vitesse de perfusion rapide, augmente la charge osmolaire rénale et représente un facteur de risque supplémentaire¹.

En France, 49 cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés entre 1992 et 1998, débutant 8 heures à 8 jours après le début du traitement (oligurie dans 80 % des cas, dialyse nécessaire dans 34% des cas); l'insuffisance rénale a persisté en moyenne 10 jours après l'interruption du traitement². Une étude suisse déjà ancienne a décrit une augmentation transitoire et réversible de la créatinine sérique, asymptomatique et sans modification du sédiment urinaire, chez 6 patients souffrant d'un syndrome néphrotique et traités par immunoglobulines iv³. Le centre régional de pharmacovigilance de Lausanne a reçu en 2005 une annonce d'insuffisance rénale survenue 5 jours après l'initiation d'un traitement par immunoglobulines, dont l'issue après arrêt a été favorable en quelques jours. Quatre autres cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés à Swissmedic en 2006, en association avec le Redimune® (lien de causalité estimé possible ou probable), un patient ayant également reçu de l'Octagam®.

Il est donc impératif de respecter strictement les recommandations de préparation, d'administration (vitesse initiale et durée de perfusion !) et de surveillance des IVIG.

Tableau 1. Utilisation des immunoglobulines intraveineuses

Indications comme traitement substitutif 4,5,6,7,8,9

DEFICITS CONGENITAUX SEVERES Agammaglobulinémie liée au sexe, Immunodéficience commune variable, Immunodéficience combinée sévère, Syndrome de Wiskott-Aldrich, etc.	INDICATION RECONNUE : diminue la fréquence et la gravité des épisodes infectieux, prolonge la survie. <i>Posologie</i> : 0.4 g/kg/mois; adapter selon dosage des IgG totales (viser 5 g/l en fin d'intervalle de dosage)
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 immunomodulateur¹⁰

ATTEINTES AIGUES SEVERES A-PRIORI RÉVERSIBLES Maladie de Kawasaki	INDICATION RECONNUE : diminue la fréquence et la gravité des complications. <i>Posologie</i> : (0.4 g/kg durant 4j) ou 2 g/kg en perfusion unique sur 8-12 heures
Purpura thrombopénique autoimmun aigu (ITP)	INDICATION RECONNUE : diminue la fréquence et la gravité des complications. Enfant: si taux plaquettes < 10x10 ⁹ /l * Adulte: si taux plaquettes < 20x10 ⁹ /l * * ou en présence d'une autre cause de risque hémorragique élevé <i>Posologie</i> : perfusion unique de 1g/kg (à répéter à J4 si plaquettes < 20000/mm ³)
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
ATTEINTES CHRONIQUES Polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante; neuropathie motrice multifocale; myasthénie grave. Anémie hémolytique; thrombopénie auto-immune 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 (modifié d'après ^{10,11,12,13,14})

liés au receveur	Facteurs de risque					
	liés au produit					
	Vitesse perf. + volume perfusé	Contenu en sucres	Contenu en sodium	Osmolalité	pH	[IgA]
Insuffisance cardiaque	*		*	*		
Insuffisance rénale	*	*	*	*		
Anti-IgA						*
Risque thrombo- embolique	*		*	*		
(Pré)diabète		*				
Population gériatrique	*	*	*	*		
Population pédiatrique	*		*	*	*	
Redimune [®]	dilution de 3-12% 0.5 à 2.5 ml/min	1.67 g saccha- rose / 1g prot.	< 20 mg dans lyophilisat	selon solvant et [IgG]	no data	traces
Endobuline S/D [®]	dilution ds NaCl 0.9% 0.5 à 15 ml/kg/h	45-55 mg/ml glucose	2-4 mg/ml	≥ 240 mOs- mol/kg	6.4- 7.2	≤ 0.05 mg/ml
Kiovig [®]	dilution à 5% ds G5% 0.5 à 6 ml/kg/h	pas de sucre	pas de sodium	240-300 mOsmol/kg	4.6- 5.1	≤ 0.14 mg/ml

Problèmes d'approvisionnement

Les immunoglobulines intraveineuses proviennent de dons de sang. Le Redimmune[®] est l'IVIG non spécifique actuellement recommandée aux HUG (pour des raisons essentiellement économiques) avec l'Endobuline[®] (qui sera remplacé par Kiovig[®] en mars 2007) en seconde intention et dans certaines indications pédiatriques. En raison d'une stagnation des dons 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 attendus en 2007 au niveau mondial, avec possibilité de rupture totale des stocks. Une réduction modérée de notre 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.

L'augmentation régulière de l'utilisation a été compensée ces dernières années par une bonne négociation des prix d'achat. Cependant, des hausses de prix de l'ordre de 20% sont annoncées pour 2007 en raison de la pénurie sur le marché mondial du sang, ce qui influera fortement sur les budgets des services utilisateurs. Une poursuite de cette tendance est prévisible pour les prochaines années. Une réduction de notre utilisation de l'ordre de 10% 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.

QUE FAUT-IL RETENIR ?

- Une pénurie au niveau mondial entraîne une menace de rupture d'approvisionnement en IVIG.
- Pour tous les médicaments, le respect des indications officiellement reconnues (= inscrites dans le compendium) est recommandé. Les IVIG sont de plus en plus fréquemment utilisées hors indications reconnues.
- Une limitation de l'usage des immunoglobulines intraveineuses aux indications reconnues permettra 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 !) et de surveillance des IVIG doivent être strictement respectées.

Références

- ¹ Chapman S Gilkerson K Davin T Pritzker M. Acute renal failure and intravenous immune globulin occurs with sucrose-stabilized, but not with D-sorbitol-stabilized formulation. *Ann Pharmacother.* 2004;38(12):2059-2067
- ² Gras V, Andrejak M, Decocq G. Acute renal failure associated with intravenous immunoglobulins. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999; 8 (Suppl 1) : S73-78
- ³ Schifferli J, Leski M, Favre H, Imbach P, Nydegger U, Davies K. High-dose intravenous IgG treatment and renal function. *The Lancet* 1991; 337: 457-458.
- ⁴ Mouthon L. Indications for intravenous immunoglobulins. *Presse Med* 2006; 35(4 Pt 2):714-719
- ⁵ Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization. *International Immunopharmacology* 2006; 6: 523– 527
- ⁶ Darabi K et al. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006; 46(5):741-753
- ⁷ Sacher RA. IVIG Advisory Panel. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108 (Suppl 4):S139-146
- ⁸ Kumar A. et al. Intravenous Immunoglobulin: Striving for Appropriate Use. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:185–198
- ⁹ Orange JS et al. Primary immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. 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 (Suppl 4):S525-553
- ¹⁰ Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug Insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology-therapeutic considerations and practical issues. *Nat Clin Practice Neurol* 2007; 3: 36-44.
- ¹⁰ Gelfand EW. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol* 2006; 6:592-599
- ¹¹ Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol* 2006; 6:535-542
- ¹² Compendium Suisse des Médicaments, Documed 2006
- ¹³ Kiovig[®] Fast Effective Care Monograph, information du fabricant, Baxter 2006
- ¹⁴ Informations téléphoniques Baxter

Remerciements : nous remercions la Commission permanente des médicaments du CHUV, qui a rédigé le document sur lequel se basent ces recommandations

Rédacteur responsable : Prof. Pierre DAYER, président de la Commission des médicaments HUG (COMED-HUG).

Comité de rédaction (membres de la COMED-HUG) : M. R. Avvenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Prof. P. Bonnabry (Pharmacie); Dr. P. Burkhard (Neurosciences cliniques); Prof. P. Dayer, Président (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. D. De Ziegler (Gynécologie-obstétrique); Dr. J. Desmeules (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. D. Didier (Imagerie et sciences de l'info. médicale); Prof C. Gabay (Médecine interne); Dr. Z. Gamulin (Anesthésie, pharmacologie et soins intensifs); Dr. E. Girardin (Pédiatrie); Mme H. Guisado (Direction des soins); Dr. O. Huber (Chirurgie); Mme M.-F. Métivier (Direction des soins); Dr. A. Pechère-Bertschi (Médecine communautaire et premier recours); Mme E. Pessati (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr. P. Schulz (Psychiatrie); Mme N. Vernaz (Pharmacie); Dr. N. Vogt (Réhabilitation et gériatrie)

Secrétariat de rédaction : Mme Florence Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, . Tél. (38) 29 932 – Fax (38) 29 940 – E-mail : florence.morel@hcuge.ch