

COMED – INFO

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS

Dans ce numéro

Immunoglobuline intraveineuse de référence : remplacement du Redimune® par Privigen®

EDITORIAL

Suite à une décision du bureau des COMED HUG-CHUV-HNe concernant les immunoglobulines non spécifiques (IVIG) de référence aux HUG, le Redimune® est remplacé par le Privigen®. Le Kiovig® restera stocké à la pharmacie des HUG comme alternative au Privigen® en cas d'intolérance documentée à ce dernier et pour pallier à d'éventuelles situations de pénurie, toujours possibles avec les produits dérivés du sang.

INDICATIONS DES IVIG

Les IVIG sont des immunoglobulines G (IgG) hautement purifiées, extraites du plasma humain et stabilisées. Selon le Compendium Suisse des médicaments, 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 thrombocytopénique immun (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 d'efficacité varient fortement selon les indications précitées (tableau 1).

Tableau 1. Utilisation des immunoglobulines intraveineuses (établie par les experts concernés des HUG)

Indications comme traitement substitutif ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

<p>DEFICITS CONGENITAUX SEVERES Agammaglobulinémie liée au sexe, Immunodéficience commune variable, Immunodéficience combinée sévère, Syndrome de Wiskott-Aldrich, Syndrome de Hyper IgM, Syndrome de Di George, Agammaglobulinémie (non liée à l'X), Ataxie – télangiectasie</p>	<p>INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies): diminue la fréquence et la gravité des épisodes infectieux, prolonge la survie. <i>Posologie : 0.4 g/kg/mois; adapter selon dosage des IgG totales (viser 5 g/l en fin d'intervalle de dosage)</i></p>
<p>DEFICITS ACQUIS DE L'IMMUNITE HUMORALE : Leucémie lymphatique chronique, Myélome multiple</p>	<p>INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies)</p>
<p>SIDA de l'enfant</p>	<p>INDICATION CONTROVERSEE (basée sur de petites études cliniques contrôlées) chez les enfants avec plus de 0.2 G/l de lymphocytes CD4.</p>
<p>Prématurité</p>	<p>PAS D'INDICATION pour la prophylaxie des infections.</p>

Indications comme traitement immunomodulateur ^{7, 8}

<p><u>ATTEINTES AIGUES SEVERES</u> A-PRIORI RÉVERSIBLES Maladie de Kawasaki</p>	<p>INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies) : diminue la fréquence et la gravité des complications. <i>Posologie : (0.4 g/kg durant 4j) ou 2 g/kg en perfusion unique sur 8-12 heures</i></p>
<p>Purpura thrombopénique autoimmun aigu (ITP)</p>	<p>INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies) : 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 Administré en cas de contre-indication aux stéroïdes, de nécessité d'obtenir une réponse rapide (en association avec les stéroïdes) ou d'hémorragies importantes nécessitant une réponse rapide. <i>Posologie : perfusion unique de 1g/kg (à répéter à J4 si plaquettes $< 20000/mm^3$)</i></p>
<p>Thrombocytopénies néonatales sévères (en particulier lors de suspicion d'isoimmunisation plaquettaire)</p>	<p>INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies): Permet de réduire le nombre de transfusions de concentrés plaquettaires. <i>Posologie : 0.5 g/kg répétée ou 1 g/kg</i></p>

Syndrome de Guillain-Barré	INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies) : efficacité thérapeutique identique aux plasmaphèreses qui en constituent l'alternative de choix.
Myasthénie grave (crise myasthénique)	INDICATION CONTROVERSEE (basée sur de petites études cliniques contrôlées)
Transplantation de moelle osseuse allogénique	INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies)
Isoimmunisation rhésus ou ABO	INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies): Permet de réduire le nombre d'exsanguino-transfusions. Posologie pédiatrique : 0.5 g/kg répétée ou 1 g/kg
Greffes de foie en pédiatrie	INDICATION RECONNUE (validée par les caisses maladies): 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.
Hypogammaglobulinémie secondaire à syndrome néphrotique, ou à entéropathie exsudative	INDICATION CONTROVERSEE (basée sur de petites études cliniques contrôlées)
ATTEINTES CHRONIQUES Polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante (CIDP), Neuropathie motrice multifocale, Dermatomyosite résistante aux stéroïdes Polymyosite	INDICATION CONTROVERSEE (basée sur de petites études cliniques contrôlées) 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...) EN PRATIQUE : Les IVIG sont le traitement de choix pour les neuropathies motrices multifocales et également reconnues comme efficaces pour les CIDP. Elles sont également un traitement de choix de la crise myasthénique et sont associées à moins d'effets secondaires (en termes de morbidité et mortalité) que les plasmaphèreses.
Déficit en CD4 idiopathique	INDICATION CONTROVERSEE (basée sur de petites études cliniques contrôlées)

Les indications officielles du Privigen® sont identiques à celles du Redimune® et du Kiovig®. **Toutefois, aucune donnée n'est disponible chez l'enfant pour le Redimune®. Les résultats d'études conduites chez l'enfant avec le Privigen® indiquent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire en pédiatrie** ⁹. Pour plus d'informations, un protocole particulier sur l'utilisation des immunoglobulines en néonatalogie est disponible à: http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/immunoglobulines_protocole.pdf.

SECURITE D'UTILISATION DES IVIG

Les effets indésirables signalés dans l'information produit en fonction de leur fréquence sont ¹⁰:

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 (IR), 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. L'atteinte rénale est de type osmotique (nécrose tubulaire, dégénérescence vacuolaire, néphrose osmotique). 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, paraprotéinémie, médicaments néphrotoxiques associés (tableau 2).

Tableau 2. IVIG et facteurs de risque (modifié d'après ^{12, 13})

<i>Facteurs de risque</i>						
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/min	1.67 g saccha- rose / 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
Privigen [®]	0.3 à 4.8 (- 7.2ml/kg/h lors de DPI)	pas de sucre	≤1 mmol/l	320 mOsmol/kg	4.8	Teneur max : 0,025 mg/ml

L'administration de doses élevées ou une vitesse de perfusion rapide augmente la charge osmolaire rénale et représente un facteur de risque supplémentaire¹¹. Il est donc impératif de respecter strictement les recommandations de préparation, d'administration (vitesse initiale et durée de perfusion!) et de surveillance des IVIG.

La majorité des cas d'atteinte rénale rapportés précédemment étaient liés aux IVIG contenant des sucres comme stabilisant¹¹. En effet, l'utilisation de sucres favorise la survenue de fuites interstitielles et osmotiques. Il est donc préférable d'utiliser chez les patients atteints d'une IR sévère ($Cl_{créat} < 30\text{ml/min}$) des IVIG stabilisées par un acide aminé (tableau 3).

Tableau 3. Comparaison galénique des IVIG¹³

	Privigen®	Kiovig®	Redimune®
Concentration d'IgG	10%	10%	3%, 6%
Stabilisateur	Acide aminé: proline	Acide aminé : glycine	Sucre : saccharose
Taux d'IgA	0.025 mg/ml 0.25 mg / g de protéines	< 0.14 mg/ml	0.7 mg/ml 40 mg/g de protéines
Osmolalité (mOsmol/kg)	320	240-300	690 en moyenne

D'autre part, chez les patients atteints d'une déficience en IgA, il est préférable d'administrer une IVIG présentant une teneur en IgA la plus faible possible afin de limiter la survenue de problèmes d'intolérance. C'est la raison pour laquelle le Kiovig® était préféré au Redimune® chez les patients déficients en IgA (tableau 3). Le Privigen®, dont le taux d'IgA est inférieur à celui du Kiovig®, est approprié à ce type de patients.

ECONOMICITE DES IVIG AUX HUG

La classe des immunoglobulines humaines non spécifiques a coûté aux HUG en 2010 environ CHF 2'000'000.-, soit près de 3% du budget annuel des médicaments.

Afin de limiter les dépenses médicamenteuses liées aux IVIG, la COMED HUG a décidé de référencer dans la liste des médicaments des HUG l'IVIG qui présente une évaluation probante en terme de rapport bénéfice-risque et qui est la plus économique, à savoir le **Privigen®**, dont le gramme est **18.6 % moins coûteux que celui du Kiovig®**.

Politique adoptée par la Commission des médicaments HUG :

- Le Redimune® est remplacé par le **Privigen®** comme **IVIG de référence aux HUG**. Le Kiovig®, qui est significativement plus coûteux, restera stocké à la pharmacie des HUG comme alternative pour les cas d'intolérance documentée au Privigen® et pour pallier à d'éventuelles situations de pénurie de Privigen®.
- Le Redimune® faisait l'objet de restrictions d'utilisation aux HUG chez :
 - les enfants (du fait du manque de données pédiatriques) ;
 - les patients souffrants d'IR sévère (du fait de l'utilisation dans sa formulation d'un stabilisateur glucidique favorisant les effets indésirables rénaux) ;
 - les patients atteints d'une déficience en IgA (du fait d'une teneur non négligeable en ce dernier).

Des études ont été conduites en pédiatrie avec le Privigen®; elles ont montré qu'aucune adaptation de posologie n'était nécessaire chez l'enfant. De plus, le Privigen® présente une faible teneur en IgA et contient un stabilisateur de nature non-glucidique mais protéique, qui n'induit pas de fuites interstitielles et osmotiques.

La COMED préconise donc d'utiliser le Privigen® comme IVIG de référence pour tous les patients des HUG y compris les enfants et les patients présentant une IR sévère ou une déficience en IgA.

- 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.

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

Comité de rédaction (membres de la COMED-HUG) : M. R. Avenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr Marius Besson (Médecine communautaire et premier recours); Prof P. Bonnabry (Pharmacie); Dr Ph. Brossard (Gynécologie-obstétrique); Dr P. Burkhard (Neurosciences cliniques); Dr J. Desmeules (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr D. Didier (Imagerie et sciences de l'info. médicale); Prof C. Gabay (Médecine interne); Mme C. Guegueniat Dupessey (Direction des soins); Mme H. Guisado (Direction des soins); Dr O. Huber (Chirurgie); Prof L. Kaiser (Méd. Laboratoire); Mme M.-F. Métivier (Direction des soins); Mme D. Mohadjerine (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr K. Posfay-Barbe (Enfant et Adolescent); Dr P. Schulz (Psychiatrie); Dr N. Vernaz (Pharmacie); Dr N. Vogt (Réhabilitation et gériatrie); Dr A. Wolff (Anesthésie, pharmacologie et soins intensifs).

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

Références

- ¹ Mouthon L. Indications for intravenous immunoglobulins. *Presse Med* 2006; 35(4 Pt 2):714-719
- ² Siegel J. Safety considerations in IGIV utilization. *International Immunopharmacology* 2006; 6: 523– 527
- ³ 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
- ⁴ Sacher RA. IVIG Advisory Panel. Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108 (Suppl 4):S139-146
- ⁵ Kumar A. et al. Intravenous Immunoglobulin: Striving for Appropriate Use. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:185–198
- ⁶ 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
- ⁷ Services des maladies infectieuses des HUG, Guide des thérapies anti-infectieuses, Edition 2009
- ⁸ 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.
- ⁹ Church JA, Borte M, Taki H, et al. Efficacy and safety of Privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. *Ped Asthma Allergy Immunol.* 2009;22(2):53-61
- ¹⁰ Comed info, N°1, avril 2007
- ¹¹ 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
- ¹² Privigen®, information du fabricant CSL Behring
- ¹³ Compendium suisse des médicaments on line 2010