

## Utilisation des Immunoglobulines intraveineuses (IVIG) en pédiatrie

---

### IVIG de choix aux HUG

Depuis octobre 2017, les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) de référence aux HUG (**pour des raisons essentiellement économiques**) sont le **Kiovig®** et l'**Octagam®** qui ont remplacé le **Privigen®**. Toutes les IVIG sont jugées cliniquement équivalentes et ces deux produits doivent être prescrits dans toutes les situations où cela est possible.

Le Privigen® reste disponible pour les situations suivantes :

- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
- Patients traités de manière chronique qui ne souhaitent pas être switchés sur un autre produit.

Le Redimune® n'est plus disponible aux HUG.

**Pour l'enfant**, le Kiovig® est actuellement l'IVIG de premier choix en raison de son faible coût et de l'absence de sucre dans sa composition (Octagam® contient du maltose). Le Privigen® reste disponible en 2<sup>e</sup> choix et pour les situations indiquées ci-avant.

### Problèmes d'approvisionnement et coûts

Les immunoglobulines intraveineuses proviennent de dons de sang.

- ➔ Le coût de ces médicaments est élevé
- ➔ Leur approvisionnement est souvent limité, raison pour laquelle la Pharmacie des HUG tient en stock diverses références.

Les immunoglobulines humaines non spécifiques intraveineuses coûtent aux HUG 4'301'000.- Frs par an, soit environ 5% du budget annuel des médicaments (DEA 240'000 Frs en 2017).

En raison d'une stagnation des dons de sang et d'une nette augmentation de la consommation aux HUG, 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 des raisons économiques et 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.**

**Utilisation des IVIG en pédiatrie selon les indications** (! Liste non exhaustive qui peut varier selon les dernières données de la littérature et la reconnaissance par les autorités d'autorisation et de surveillance des produits thérapeutique -> ad avis spécialisés en cas de doute)

Ref : Swissmedicinfo ; Perez et al., 2017, ANSM 2018

<b>1. TRAITEMENT SUBSTITUTIF</b>	
<b>DEFICITS IMMUNITAIRE PRIMITIFS</b> Agammaglobulinémie liée au sexe, Immunodéficiences communes variables, Immunodéficiences combinées sévères, Syndrome de Wiskott-Aldrich, ...	INDICATION RECONNUE par Swissmedic : diminue la fréquence et la gravité des épisodes infectieux, prolonge la survie. <i>Posologie : 0.4-0.6 g/kg/mois; adapter selon dosage des IgG totales (viser au minimum 8 g/l en fin d'intervalle de dosage)</i>
Myélome ou <b>leucémie lymphoïde chronique (LLC)</b> avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes	INDICATION RECONNUE par Swissmedic <i>Posologie : 0.2-0.4 g/kg/mois</i>
<b>Infection congénitale par le VIH et souffrant d'infections récurrentes</b>	INDICATION RECONNUE par Swissmedic <i>Posologie : 0.2-0.4 g/kg/mois</i>
<b>HYPOGAMAGLOBULINEMIE</b> après <b>allogreffe de moelle osseuse</b>	INDICATION RECONNUE par Swissmedic: efficacité thérapeutique identique aux plasmaphérèses qui en constituent l'alternative de choix
Prématurité	<b>PAS D'INDICATION</b> pour la prophylaxie des infections.
<b>2. TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR</b>	
<b>a) ATTEINTES AIGUES</b>	
Maladie de <b>KAWASAKI</b>	INDICATION RECONNUE par Swissmedic: diminue la fréquence et la gravité des complications. <i>Posologie : 2 g/kg en dose unique sur 10 heures (en cas d'atteinte cardiaque, administrer 0.4 m/kg/j pendant 4 jours consécutifs)</i>
<b>PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE (ITP)</b> en présence de risque hémorragique important ou pour corriger le taux de plaquettes avant une opération	INDICATION RECONNUE par Swissmedic: diminue la fréquence et la gravité des complications. Enfant: si taux plaquettes <10x10 <sup>9</sup> /l * / Adulte: si taux plaquettes <20x10 <sup>9</sup> /l * * ou en présence d'une autre cause de risque hémorragique élevé <i>Posologie : perfusion unique de 0.8-1g/kg (à répéter à J4 si plaquettes &lt; 20000/mm<sup>3</sup>)</i>
<b>Neuropathie motrice multifocale (NMM)</b>	INDICATION RECONNUE par Swissmedic
<b>Syndrome de Guillain-Barré</b>	INDICATION RECONNUE par Swissmedic
<b>HYPOGAMAGLOBULINEMIE</b> après <b>allogreffe de moelle osseuse</b>	INDICATION RECONNUE par Swissmedic: efficacité thérapeutique identique aux plasmaphérèses qui en constituent l'alternative de choix
<b>Thrombocytopenies néonatales sévères</b> (en particulier lors de suspicions d'isoimmunisation plaquettaire)	<b>Effets bénéfiques établis:</b> Permet de réduire le nombre de transfusion de concentrés plaquettaires. <i>Posologie : 0.5 g/kg répétée ou 1 g/kg</i>
<b>Myasthénie grave</b> (crise myasthénique)	<b>Effets bénéfiques établis</b>
<b>Isoimmunisation rhésus ou ABO</b>	<b>Effets bénéfiques établis:</b> Permet de réduire le nombre d'exasanguino-transfusion. <i>Posologie : 0.5 g/kg répétée ou 1 g/kg</i>
<b>Traitement du rejet de greffe médié par Ac</b>	A envisager au cas par cas en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives
<b>Greffes de foie</b>	A envisager au cas par cas Lors de perte importante d'ascite causant une hypoglobulinémie chez des patients immunosupprimés. Diminue la fréquence et la gravité des épisodes infectieux.
<b>Syndrome de Lyell</b>	A envisager au cas par cas
<b>Autres :</b> hydrops fœtal, maladie hémolytique du nouveau-né, dermatomyosite juvénile, Prophylaxie des sujets non immuns à risque, après exposition à un cas confirmé de rougeole	A envisager au cas par cas

## b. ATTEINTES CHRONIQUES

Polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante, Neuropathie motrice multifocale, Myasthénie grave, Anémie hémolytique, Thrombopénie autoimmune chronique, Inhibiteur du facteur VIII, Dermatomyosite résistante aux stéroïdes, Syndrome opsonoclonus-myoclonus ataxia, Certaines formes d'épilepsies réfractaires aux traitements conventionnels, etc.	A envisager au cas par cas en traitement ponctuel (chirurgie, complication aiguë...) après discussion avec les spécialistes EN PRINCIPLE : 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.
--	---

Un protocole particulier pour l'utilisation des IVIG 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)

### Facteurs de risque de complications lors d'utilisation des IVIG

Les réactions systémiques liées à la perfusion d'IVIG surviennent dans 3% à 15% des cas. La majorité des effets indésirables courants (céphalées, fatigue, fièvre, frissons, nausées/vomissements, hypotension) sont liés à la vitesse de perfusion et peuvent se résoudre en ralentissant ou avec une mise en suspend de la perfusion.

La plupart des réactions d'IVIG sont légères et non anaphylactoïdes ; elles comprennent le mal de dos, la douleur abdominale, les nausées, les frissons, la rhinite, la fièvre de bas grade, les myalgies et les céphalées.

Certains effets indésirables plus rares mais plus sévères peuvent survenir de façon plus tardive (anaphylaxie et insuffisance rénale). Chez les patients à haut risque, il est recommandé de réduire le débit ou la dose journalière administrée.

Liés au receveur	Liés au produit					
	Vitesse perf. + volume perfusé (dose)	Contenu en sucres	Contenu en sodium	Osmolalité	pH	Conc. en IgA
Insuffisance cardiaque	*		*	*		
Insuffisance rénale <small>Dans les 1 à 10 j post traitement, majoritairement avec des préparations contenant du sucrose comme stabilisateur</small>	*	*	*	*		
Anti-IgA <small>Réactions anaphylactiques rares</small>						*
Risque thromboembolique <small>Dans les 24h suivant la perfusion</small>	*		*	*		
(Pré) diabète		*				
Population pédiatrique	*		*	*	*	
Kiovig® 10%	0.5 à 6 mL/kg/h	pas de sucre (stabilisateur : glycine)	pas de sodium	240-300 mOsm/kg	4.6-5.1	≤0.14 mg/mL
Privigen® 10%	0.3 à 4.8 (7.2 mL/kg/h lors de DPI)	pas de sucre (stabilisateur : L-proline)	< 1 mmol/L	320 mOsm/kg	4.8	max 0.025 mg/mL
Octagam® 10%	0.6 à 1.2 mL/kg/h (max 7.2mL/kg/h)	maltose		≥240 mosmol/kg	4.5 - 5	≤0.4 mg/mL
<b>Autre produit pour comparaison :</b> Redimune®	0.5 à 2.5 mL/min	1.67 g saccharose / 1g prot.	<20 mg par flacon	3% 500 mOsm/kg 6% 700 mOsm/kg	6	40 g / g de protéines

## Comparaison KIOVIG et PRIVIGEN

	KIOVIG	PRIVIGEN
<b>Conditionnement</b>	Flacon 2.5g, 5g, 10g, 20g <b>et 30g</b> (100 mg/mL = 10%)	Flacon 2.5g, 5g, 10g et 20g (100 mg/mL = 10%)
<b>Coûts HUG</b> (Patient 30 kg)	(0.4 g/kg = 12g) : env. 550 Frs	(0.4 g/kg = 12g) : env. 570 Frs
<b>Conservation</b>	Conserver à température ambiante	
<b>Reconstitution, stabilité après reconstitution ou ouverture</b>	Solution prête à l'emploi, stable à temp. ambiante	
<b>Dilution, stabilité après dilution</b>	Dilution avec <b>G5%</b> si nécessaire (conc. 50 mg/mL = 5%) A utiliser rapidement (pas d'agents conservateurs)	
<b>Particularités</b>	<b>Incompatible</b> avec NaCl 0.9% <b>Si Insuffisance rénale</b> : Pas de mesure particulière, ne contient pas de sucre <b>Changement de lot</b> : Il n'est pas nécessaire de diminuer la vitesse de perfusion si le patient tolère bien la perfusion	

## Préparation et administration des IVIG en pédiatrie et surveillance du patient :

Voir protocole détaillé à l'adresse [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/lqIV\\_protocoleDEA.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/lqIV_protocoleDEA.pdf)

**Références:** Comed Info, No 3, Avril 2007 / Consultation de pharmacologie et de toxicologie clinique 16.11.2015 / 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 on-line <http://swissmedicinfos.ch/> Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes ANSM Mai 2018/ Perez et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S):S1-S46.