

UTILISATION DES IMMUNOGLOBULINES (IVIG) EN NEONATOLOGIE

| NOM DE LA SPECIALITE | POSOLOGIE | PREPARATION STABILITE APRES RECONSTITUTION | MODE D'ADMINISTRATION | PARTICULARITES |
|--|--|---|---|--|
| <p>KIOVIG 10% (immunoglobulines ≥ 98% IgG, ≤ 0,14 IgA mg/mL, excipient : glycine)</p> <p>Flacon 2.5g, 5g (100 mg/mL = 10%)</p> <p>Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)</p>  | <p>0.5 à 1 g / kg en une dose unique</p> <p>Evt. répétition après 24h</p> | <p>Utilisation en principe non diluée (conc. 10%)</p> <p>Dilution possible avec G5%</p> <p>Stable 24h</p> | <p>Première utilisation Débit initial: 0.5 mL/kg/heure (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</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%)</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</p> <p>Consulter le protocole DEA</p> | <p>pH 4.6 à 5.1 Incompatible avec NaCl 0.9%</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> <p>Utiliser un filtre en ligne pour protéines PALL AEF1E 0.2 microns.</p> |
| <p>PRIVIGEN 10% (immunoglobulines ≥ 98% IgG, max 0.025 mg/mL IgA ; excipient : proline, sodium)</p> <p>Flacon 2.5 g (100 mg/mL = 10%)</p> <p>Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)</p>  | <p>0.5 à 1 g / kg en une dose unique</p> <p>Evt. répétition après 24h</p> | <p>Utilisation en principe non diluée (conc. 10%)</p> <p>Dilution possible avec G5%</p> <p>Stable 24h</p> | <p>1^{ère}, 2^e et 3^e utilisation Débit initial: 0.3 mL/kg/heure (conc. 10%) Sans réactions après 30 min : augmenter débit à 0.6 mL/kg/h Sans réactions après 1h : augmenter débit à 2.4 mL/kg/h</p> <p>4^e utilisation et suivantes (si bien toléré) Débit initial: 0.3 mL/kg/h (conc.10%). Sans réactions après 30 min : augmenter débit à 0.6 mL/kg/h Sans réactions après 1h : augmenter débit à 4.8 mL/kg/h.</p> <p>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</p> <p>Consulter le protocole DEA</p> | <p>pH 4.8 Teneur en sodium: < 1 mmol/L</p> <p>Osmolalité : 320 mOsm/kg</p> <p>Incompatible avec NaCl 0.9%</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> <p>Utiliser un filtre en ligne pour protéines PALL AEF1E 0.2 microns.</p> |

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 :

| | |
|---------------------------------------|---|
| Avant le début de traitement : | TA, FC, saturation, température + observation respiratoire et cutanée. Le patient doit être afebrile. |
| Pendant la perfusion: | TA, FC, saturation+ observation respiratoire et cutanée <ul style="list-style-type: none"> ○ Toutes les 15 minutes pendant la 1^{ère} heure ○ Puis toutes les 30 minutes pendant la 2^{ème} heure ○ Puis toutes les 60 minutes si traitement bien toléré |
| Après la perfusion : | TA, FC, saturation+ observation respiratoire et cutanée <ul style="list-style-type: none"> ○ A l'arrêt de la perfusion ○ Puis 60 minutes après l'arrêt de la perfusion |

En cas de réactions -> arrêter la perfusion et remplacer au besoin par du G5%, prévenir le médecin

La reprise de la perfusion doit être discutée avec le médecin

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:

Ces dernières années, la disponibilité des immunoglobulines sur le marché suisse est très restreinte. Par conséquent, il convient de réserver leur utilisation pour les patients dont 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 immuno-modulateur :

- thrombocytopénie foetale ou néonatale. Les immunoglobulines diminuent le nombre de transfusions de concentrés plaquettaires.
- iso-immunisation 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 auto-immune (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 Kiovig, elle est estimée à 41 jours chez l'enfant de moins de 12 ans et, pour le Privigen, à 31 jours (14 à 43) chez l'enfant de plus de 9 ans et l'adulte. 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 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'IVIIG sont légères et non anaphylactoïdes (douleurs, nausées, frissons, ...).

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.

- **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 (dans les 1 à 10 jours post-traitement)**:
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 Kiovig ou le Privigen ne contiennent pas de sucre au contraire des anciens produits comme l'Octagam ou le Redimune. Le Redimune contient du saccharose et l'Octagam du maltose. 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). 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'IgG (400-2000 mg/kg). La FDA a proposé de limiter le débit des solutions contenant du saccharose à 3mg saccharose/kg/min. L'IR aigue 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).
- **Événements 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 pro-coagulatoire. Ces produits contiennent toutefois en moyenne une plus forte concentration en iso-agglutinines (anti-IgA 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 anti-globuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Les annonces de réactions hémolytiques après l'utilisation de Kiovig ou de Privigen sont « rares » ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$).

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 »](#) et le [protocole d'administration des IVIG au DEA](#).

REFERENCES :

Swissmedic infos <http://www.swissmedicinfo.ch/> / Utilisation des immunoglobulines (IVIG) en Pédiatrie http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/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 2015-2016 / Neonatal Formulary 7, 7e Ed, London BMJ: 2015 et Online comments www.neonatalformulary.com/ / RCPCH (Royal college of paediatrics and child health). Medicines for Children, 2° Ed, London: RCPCH Publications, 2003 / Taketomo CK et al (Ed). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 22e Ed, Hudson: Lexi-Comp's, 2015 / 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/iris/>) / 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 - Assistance Pharmaceutique des HUG / Deepak L et al. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn : an updated systematic review and meta-analysis. ADC Fetal Neonatal Ed 2014 ; 99 :F325-F331