

Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N° 3347

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 12 octobre 2018

Par Anne-Sophie HAVERLAN

Né(e) le 31 janvier 1990 à Bruges

**Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses au CHU de
Toulouse : impact d'un changement de spécialité sur l'incidence
des effets indésirables et mise en évidence des facteurs associés à
leur survenue via l'analyse des pratiques d'administration**

Thèse dirigée par Julien JOUGLEN

Examineurs :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

M. le Docteur Julien JOUGLEN

M. le Docteur Fabien DESPAS

M^{me} le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT

M. le Professeur Daniel ADOUE

Président

Directeur

Juge

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°3347

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 12 octobre 2018

Par Anne-Sophie Haverlan

Né(e) le 31 janvier 1990 à Bruges

**Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses au CHU de
Toulouse : impact d'un changement de spécialité sur l'incidence
des effets indésirables et mise en évidence des facteurs associés à
leur survenue via l'analyse des pratiques d'administration**

Thèse dirigée par Julien JOUGLEN

Examineurs :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

M. le Docteur Julien JOUGLEN

M. le Docteur Fabien DESPAS

M^{me} le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT

M. le Professeur Daniel ADOUE

Président

Directeur

Juge

Juge

Juge

Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien PHARMACOLOGIE
(01.10.2016 au 31.08.2018)

LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017 - 1^{er} janvier 2019)

Remerciements

A mon jury,

Au Docteur Julien Jouglen, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Tu as joué un rôle indispensable dans la mise en place et le suivi de cette étude. Réaliser ce travail avec toi était très agréable.

Au Docteur Fabien Despas, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie également d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions. Ton aide m'a été précieuse.

Au Professeur Daniel Adoue, vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury. Il était important à mes yeux de présenter ce travail à un médecin. Recevez ici toute ma reconnaissance.

Au Docteur Blandine Juillard-Condât, merci d'avoir accepté d'être dans mon jury. Je vous remercie également de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Au Professeur Franck Saint-Marcoux, vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A tous les pharmaciens rencontrés au cours de mes différents stages,

Agnès Courne de, Catherine Melin, Isabelle Malbec, Aude Berroneau, Xavier Darmé, Charlotte Laborde, Marion Castel-Molières, Elodie Divol, Florent Puisset et Anaïs Grand.

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Travailler avec vous était un plaisir.

A mes amis,

A mon meilleur ami, Julien. Tu m'as encouragé tout au long de mes études et tu t'es toujours intéressé à mon parcours. Merci pour ton soutien.

A mes amis de longue date, Marion, Arnaud, Loïc, Mathieu, Thomas.

A Alice, à toutes ces années d'étude et de colocation passées ensemble et à nos marches nordiques. Merci d'avoir toujours été présente.

A mon binôme de fac et amie, Gabie. A tous les bons moments que nous avons partagé durant ces nombreuses années d'études.

A mes plus belles rencontres au cours de l'internat, Vanessa, Lucie, Maud, Isabelle, Tiphaine.

J'espère que notre amitié durera encore longtemps, ainsi que nos escapades au soleil...

Un grand merci à toi Vanessa, pour tes compétences en statistique et ta relecture. Ton aide a été précieuse.

A mes co-internes, Martine, Quentin, Émilie, Bérangère, Marine, Amélie, Céline, Chloé, Corentin, Jean, Isabelle, Lorène, Pauline et Camille. Et aux autres internes que j'ai rencontrés au cours de mon internat, Marie-Céline, Pierre, Coline, Nicolas...

A ma famille,

A mes parents, merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté durant mes études.

Les valeurs que vous m'avez inculquées m'ont permis d'accomplir ce que je désirais et de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

A ma sœur et mon frère, à tous les moments que nous avons passés ensemble et qui m'ont donné l'énergie et le courage nécessaire à la réalisation de ce travail.

A mes grands-parents, ma marraine et mon parrain.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	16
I. Les immunoglobulines.....	17
I.1. Production	17
I.1.1. Les dons	17
I.1.2. Les étapes de fabrication réalisées par les laboratoires	17
I.1.2.1. Règlementation.....	17
I.1.2.2. Le fractionnement.....	18
I.1.2.3. L'élimination ou l'inactivation virale	19
I.1.2.3.1. Le risque infectieux	19
I.1.2.3.2. Méthodes d'inactivation/élimination virale.....	20
I.1.2.4. Tests réalisés sur le produit fini.....	20
I.2. Composition.....	20
I.2.1. Composition en immunoglobulines.....	20
I.2.2. Composition chimique	21
I.3. Mécanisme d'action	23
I.3.1. Rappel sur les anticorps.....	23
I.3.1.1. Structure	23
I.3.1.2. Rôle	23
I.3.2. Mécanisme d'action des IgIV dans le traitement à visée substitutive.....	24
I.3.3. Mécanisme d'action des IgIV dans les maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques.....	24
I.3.3.1. Blocage et modulation de l'expression des récepteurs Fcγ.....	24
I.3.3.2. Modulation du système du complément.....	24
I.3.3.3. Modulation de la libération et de la synthèse des cytokines par les monocytes et les lymphocytes	25
I.3.3.4. Modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose	25
I.3.3.5. Modulation de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques	25
I.3.3.6. Neutralisation des auto-anticorps circulants.....	25
I.3.3.7. Sélection de répertoire des lymphocytes B et T	26
I.3.3.8. L'épargne cortisonique.....	26
I.4. Pharmacocinétique	26
I.5. Indications	26
I.5.1. Historique.....	26
I.5.2. Indications AMM et hors AMM.....	27
I.5.3. Hiérarchisation des indications.....	27
I.6. Posologie et modalités d'administration	28
I.6.1. Posologie	28
I.6.1.1. Indications AMM	28
I.6.1.1.1. Indications substitutives.....	28
I.6.1.1.2. Indications immunomodulatrices	28
I.6.1.2. Indications hors AMM	29
I.6.2. Modalités d'administration	29
I.6.3. Traçabilité	30
I.7. Effets indésirables	30
I.7.1. Effets liés au débit de perfusion.....	30

I.7.2. Réactions d'hypersensibilité.....	30
I.7.3. Manifestations cutanées.....	31
I.7.4. Toxicité rénale.....	31
I.7.5. Méningite aseptique.....	31
I.7.6. Accidents thromboemboliques.....	32
I.7.7. Hémolyse.....	32
I.7.8. Modification des paramètres biologiques.....	32
I.7.9. Risque infectieux.....	32
I.7.10. Œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel (TRALI).....	33
I.8. Précautions d'emploi.....	33
I.8.1. Grossesse, allaitement, fertilité.....	33
I.8.2. Patients ayant un ou des facteurs de risque.....	33
I.9. Interactions médicamenteuses.....	33
I.10. Contre-indications.....	33
II. Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses au CHU de Toulouse : impact d'un changement de spécialité sur l'incidence des effets indésirables et mise en évidence des facteurs associés à leur survenue via l'analyse des pratiques d'administration.....	34
II.1. Contexte.....	34
II.1.1. Stratégie de l'ancien marché.....	34
II.1.2. Mise en place du nouveau marché.....	34
II.1.2.1. Stratégie d'achat.....	34
II.1.2.2. Nouvelle stratégie de prescription.....	35
II.1.2.3. Mesures d'accompagnements.....	35
II.2. Objectifs de l'étude.....	35
II.2.1. Objectif principal.....	35
II.2.2. Objectifs secondaires.....	35
II.3. Matériel et méthodes.....	36
II.3.1. Schéma de l'étude.....	36
II.3.2. Population de l'étude.....	36
II.3.3. Recueil de données.....	36
II.3.3.1. Principe.....	36
II.3.3.2. Documents mis en place.....	36
II.3.3.3. Organisation du recueil.....	37
II.3.3.3.1. Avant le début de l'étude.....	37
II.3.3.3.2. Pendant l'étude.....	38
II.3.3.4. Recueil et interprétation des données.....	38
II.3.4. Analyse.....	40
II.3.4.1. Critère d'analyse.....	40
II.3.4.2. Évaluation de l'impact du switch sur la survenue d'effets indésirables.....	40
II.3.4.3. Identification des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables.....	40
II.3.4.3.1. Choix des variables explicatives.....	40
II.3.4.3.2. Codage des variables.....	41
II.3.4.4. Analyse statistique.....	41
II.3.4.4.1. Logiciels.....	41
II.3.4.4.2. Méthodes.....	41
II.3.4.4.2.1. Description des populations.....	41
II.3.4.4.2.2. Comparaison des groupes.....	41

II.3.4.4.2.3. Identification des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables	42
II.4. Résultats	43
II.4.1. Répartition des profils de patients	43
II.4.2. Recueil et remplissage des fiches	43
II.4.3. Description de la population et des effets indésirables	46
II.4.3.1. Description de la population ayant présenté un effet indésirable	46
II.4.3.1.1. Caractéristiques liées au patient	46
II.4.3.1.2. Caractéristiques liées à la cure	46
II.4.3.2. Description des effets indésirables et de leur prise en charge	47
II.4.4. Évaluation de l'impact du switch sur la survenue d'effets indésirables	50
II.4.4.1. Première comparaison : Non switch vs Switch	50
II.4.4.1.1. Description et comparaison des populations	50
II.4.4.1.2. Analyse statistique de la survenue des effets indésirables	51
II.4.4.2. Deuxième comparaison : OOO + PPP vs OKK + PKK	51
II.4.4.2.1. Description et comparaison des populations	51
II.4.4.2.2. Analyse statistique de la survenue des effets indésirables	52
II.4.4.3. Troisième comparaison : OOO vs OKK	53
II.4.4.3.1. Description et comparaison des populations	53
II.4.4.3.2. Analyse statistique de la survenue des effets indésirables	54
II.4.5. Identification des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables	54
II.4.5.1. Prise en compte des effets indésirables survenus au cours de la cure C1 et/ou de l'intercure C1C2	54
II.4.5.2. Prise en compte des effets indésirables survenus au cours de la cure C1	57
II.4.5.3. Prise en compte des effets indésirables survenus au cours de l'intercure C1C2	57
II.4.6. Étude des pratiques d'administration des immunoglobulines dans les services	57
II.5. Discussion	59
II.5.1. Principe de l'étude	59
II.5.2. Évaluation de la méthodologie	59
II.5.2.1. Conception de la fiche de recueil	59
II.5.2.2. Organisation du recueil	59
II.5.2.3. Recueil et interprétation des données	60
II.5.2.3.1. Tolérance durant la cure et l'intercure	60
II.5.2.3.2. Hydratation et prémédication	60
II.5.2.3.3. Débits d'administration et utilisation de la pompe	61
II.5.2.3.4. Autres items	61
II.5.2.4. Analyse statistique	61
II.5.3. Discussion des résultats	62
II.5.3.1. Répartition des profils de patient	62
II.5.3.2. Recueil et remplissage des fiches	62
II.5.3.3. Description de la population et des effets indésirables	63
II.5.3.3.1. Description de la population ayant présenté un effet indésirable	63
II.5.3.3.2. Description des effets indésirables et de leur prise en charge	64
II.5.3.3.2.1. Pourcentage d'effets indésirables	64
II.5.3.3.2.2. Délai de survenue des effets indésirables	65
II.5.3.3.2.3. Nature des effets indésirables	65
II.5.3.3.2.4. Prise en charge des effets indésirables	65

II.5.3.3.2.5. Prévention des effets indésirables	66
II.5.3.4. Évaluation de l'impact du switch sur la survenue d'effets indésirables	66
II.5.3.4.1. Comparabilité des groupes.....	66
II.5.3.4.2. Analyse statistique	67
II.5.3.5. Impact des variables sur la survenue d'effets indésirables.....	69
II.5.3.5.1. Age.....	69
II.5.3.5.2. Sexe.....	69
II.5.3.5.3. Clairance rénale et insuffisance rénale.....	69
II.5.3.5.4. Diabète.....	70
II.5.3.5.5. Indication.....	70
II.5.3.5.6. Traitement de fond et nombre de médicament	71
II.5.3.5.7. Antécédents	71
II.5.3.5.8. Dose rapportée au poids	71
II.5.3.5.9. Dose journalière	72
II.5.3.5.10. Durée de la cure.....	72
II.5.3.5.11. Hydratation.....	73
II.5.3.5.12. Débit.....	73
II.5.3.5.13. Pompe.....	74
II.5.3.5.14. Prémédication	75
II.5.3.5.15. Immunoglobuline à la cure C1	75
II.5.3.5.16. Switch de spécialité.....	76
II.5.3.5.17. Immunoglobuline à la cure C-1	76
II.5.3.5.18. Pôle.....	76
II.5.3.5.19. Conclusion sur l'impact des variables.....	77
II.5.3.6. Analyse des pratiques d'administration dans les services.....	78
II.5.3.7. Actions d'amélioration des pratiques d'administration	79
Conclusion	81
Références bibliographiques.....	82
Annexes.....	91
Serment De Galien.....	108

Table des illustrations

Figure 1 : Taux de réception des fiches C1 (%).....	45
Figure 2 : Taux de réception des fiches C2 (%).....	45
Figure 3 : Immunoglobuline à la cure C1	46
Figure 4 : Immunoglobuline à la cure C-1.....	47
Figure 5 : Répartition des effets indésirables par système d'organe.....	49

Table des tableaux

Tableau 1: Composés extraits au cours des différentes étapes du fractionnement (3)	19
Tableau 2: Caractéristiques et procédés de fabrication des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses	22
Tableau 3: Débits d'administration des immunoglobulines polyvalentes	29
Tableau 4 : Répartition des profils de patients	43
Tableau 5: Taux de remplissage des fiches de recueil	44
Tableau 6 : Description et répartition des effets indésirables par système d'organe	48
Tableau 7: Caractéristiques des populations Non switch vs Switch	50
Tableau 8: Survenue d'effets indésirables, comparaison Non switch vs Switch	51
Tableau 9: Caractéristiques des populations OOO + PPP vs OKK + PKK	51
Tableau 10: Survenue d'effets indésirables, comparaison OOO + PPP vs OKK + PKK	52
Tableau 11: Caractéristiques des populations OOO vs OKK	53
Tableau 12: Survenue d'effets indésirables, comparaison OOO vs OKK	54
Tableau 13 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la survenue d'effet indésirable à la cure C1 et/ou intercure C1C2	55

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
C	Cure
CHU	Centre hospitalier universitaire
CVR	Voies respiratoires
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DIP	Déficit immunitaire primitif
EFS	Établissement français du sang
EI	Effet indésirable
EPPI	Eau pour préparation injectable
HDJ	Hôpital de jour
HTLV	Virus T lymphotrope humain
I3LM	Inflammation, infection, immunologie, locomoteur
IC	Intercure
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
Ig	Immunoglobuline
IgIV	Immunoglobuline intraveineuse
IV	Intraveineuse
IR	Insuffisance rénale
IRA	Insuffisance rénale aiguë
LCR	Liquide cébrospinal
LFB	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
MeDRA	Dictionnaire médical des affaires réglementaires

MDS	Médicaments dérivés du sang
NEURO	Neurosciences
NR	Non renseignée
N/D	Néphrotoxique et/ou diurétique
OKK	Octagam/Kiovig/Kiovig
OOO	Octagam/Octagam/Octagam
OR	Odds Ratio
PEDIA	Pédiatrie
PKK	Privigen/Kiovig/Kiovig
PPP	Privigen/Privigen/Privigen
PTI	Purpura thrombopénique idiopathique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SC	Sous-cutanée
TPHA	Treponema pallidum hemagglutination test
URO	Urologie, néphrologie, dialyse
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VO	Voie orale

Introduction

Les immunoglobulines (Ig) polyvalentes ont été utilisées pour la première fois dans le traitement d'un déficit immunitaire par Bruton en 1952, chez un patient atteint d'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Puis, ce n'est que dans les années 80 que l'effet bénéfique des Ig dans les maladies auto-immunes a été mis en évidence. La première observation a été faite par Imbach et al chez des patients atteints de purpura thrombopénique auto-immun.

Depuis, l'efficacité des Ig a été démontrée dans de nombreux déficits immunitaires primitifs ou secondaires ainsi que de nombreuses maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. En effet, bien que les autorisations de mise sur le marché (AMM) des immunoglobulines ne s'appliquent qu'à un très faible nombre d'indications, la pratique médicale ne cesse d'élargir leurs utilisations à d'autres pathologies.

La consommation croissante en immunoglobulines polyvalentes est problématique. En effet, depuis quelques années, il existe une pénurie mondiale entraînant de multiples tensions d'approvisionnements en Ig. Celles-ci impactent aujourd'hui la prise en charge médicale.

Tout d'abord, les médecins doivent se référer à une hiérarchisation des indications, élaborée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), afin de prioriser celles pour lesquelles les immunoglobulines sont nécessaires. De plus, les médecins doivent établir leur prescription en fonction des spécialités disponibles à l'hôpital, en s'adaptant aux ruptures successives de celles-ci. Ceci implique donc la prescription parfois d'une spécialité différente de celle que le patient reçoit habituellement.

Le changement, ou switch, de spécialité d'immunoglobuline polyvalente chez un patient donné n'est pas courant. En effet, la plupart des médecins craignent que ce changement entraîne des effets indésirables (EI) chez le patient. Très peu d'études sont retrouvées dans la littérature sur les conséquences du switch de spécialité sur la tolérance du patient. Cependant, face à la conjoncture actuelle, les médecins sont parfois contraints d'effectuer ce switch.

Ainsi, dans un contexte de changement de marché des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse, nous avons décidé de mener une étude prospective afin d'évaluer l'impact d'un changement de spécialité sur la survenue d'effet indésirable chez le patient. De plus, nous nous sommes intéressés aux facteurs associés à la survenue d'effets indésirables au décours de l'administration des IgIV. Enfin, nous avons analysé les pratiques d'administration dans les services dans le but de mettre en place des actions d'amélioration de celles-ci.

I. Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des médicaments dérivés du sang ou produits sanguins stables. Les produits sanguins stables répondent à la réglementation des médicaments depuis 1995 (1).

I.1. Production

I.1.1. Les dons

Les immunoglobulines proviennent soit d'un don de sang total, soit d'une plasmaphérèse.

Les dons peuvent se faire dans des centres agréés par les laboratoires ou dans des centres agréés par les autorités de santé. En France, seul l'Établissement français du sang (EFS) est autorisé à récupérer les dons, qui sont réalisés bénévolement.

Avant d'être utilisés, les plasmas doivent passer par une étape de qualification biologique.

La qualification biologique concerne l'ensemble des étapes mises en place pour valider la qualité et la sécurité du plasma. L'enjeu principal de cette étape est la détection des virus.

En France, la réglementation prévoit un dépistage systématique des marqueurs biologiques des infections virales causées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (anticorps anti-VIH 1, anti-VIH-2 et génome viral VIH-1), l'HTLV I-II (anti-HTLV-I, anti-HTLV-II), le virus de l'hépatite B (VHB) (anticorps anti-HBc, antigène HBs et génome viral VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) (anticorps anti-VHC et génome viral VHC). L'agent responsable de la syphilis (*Treponema pallidum*) est également dépisté sur chaque don par un test sérologique (TPHA). Enfin les anticorps antipaludéens et anti-trypanosoma cruzi sont recherchés chez les donneurs à risque, détectés lors de l'entretien pré-don.

Un don est conforme, dès lors que l'ensemble des tests de dépistage sont négatifs (2).

Une partie de ces dons est destinée à la fourniture de plasma matière première au Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) afin qu'il puisse fabriquer des médicaments dérivés du sang.

I.1.2. Les étapes de fabrication réalisées par les laboratoires

I.1.2.1. Réglementation

Les laboratoires doivent respecter la réglementation nationale des pays où se situent les sites de production. Pour les États-Unis, il s'agit des instructions de la FDA (Food and Drug Administration), du Clinical Laboratory Improvement Act (CLIA) et de l'Occupational Safety and Health Act (OSHA). En Europe, ce sont les instructions de l'EMA (European Medicines Agency) ainsi que celles des pays où sont situés les sites de production.

Par ailleurs, l'association des industriels PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association), a établi des standards de qualité supplémentaires pour garantir un approvisionnement sûr en plasma et protéines plasmatiques.

Les immunoglobulines doivent être produites dans des conditions rigoureuses et contrôlées.

L'obtention des médicaments dérivés du sang (MDS) se décompose en 3 types d'étapes :

- la décongélation de plasma (cryoprécipitation)
- les étapes d'isolement et de purification
- les étapes d'élimination/inactivation virale

L'association de ces différentes étapes permet l'obtention de dérivés plasmatiques de très haute pureté pour lesquels l'innocuité virale est maximale.

I.1.2.2. Le fractionnement

Le fractionnement du plasma est le procédé qui permet d'isoler, de purifier et de concentrer les protéines thérapeutiques du plasma humain. Il est réalisé sur des lots de l'ordre de 2000 à 4000L, soit environ 10000 dons.

Le fractionnement débute en principe par une cryoprécipitation, fondée sur une congélation du plasma à -70°C suivie d'une étape de décongélation à une température comprise entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+4^{\circ}\text{C}$.

Cette technique permet l'isolement :

- d'un cryoprécipité utilisé pour en extraire et purifier le facteur VIII, le facteur Willebrand et le fibrinogène
- d'un cryosurnageant, à partir duquel sont obtenues les autres protéines d'intérêt (complexe prothrombique, anti- thrombine III, immunoglobulines, albumine...)

L'extraction de ces différents composés est réalisée par une ou plusieurs étapes de fractionnement. Les méthodes utilisées sont :

- Le fractionnement de Cohn ou précipitation à l'éthanol qui consiste en des précipitations successives d'un mélange plasma - alcool en faisant varier la concentration d'éthanol, la force ionique, la température, le pH et la concentration en protéines.
- La chromatographie qui permet la purification des protéines du plasma grâce à une séparation sélective qui s'obtient par le choix du support chromatographique et des caractéristiques des tampons d'élution. Les principales méthodes utilisées sont l'exclusion stérique (gel filtration), l'échange d'ions et l'affinité.
- L'ultrafiltration qui est une technique de séparation membranaire utilisée pour éliminer les composants de faible poids moléculaire (sels, alcools) et qui permet la concentration des solutions de protéines en continu.
- La précipitation par les polyéthylènes glycois
- La précipitation à l'acide caprylique

Tableau 1: Composés extraits au cours des différentes étapes du fractionnement (3)

Procédé	Extraits
Précipitation à l'éthanol	Albumine, Immunoglobulines
Chromatographie par échange d'ions	Alpha-1 antitrypsine, antithrombine III, inhibiteur de la C1-esterase, thrombine, certaines immunoglobulines
Chromatographie d'affinité	Antithrombine III, facteur VIII et IX
Chromatographie d'exclusion de taille	Alpha-1 antitrypsine
Précipitation par polyéthylène glycol	Antithrombine III, alpha-1 antitrypsine, inhibiteur de C1-estérase, certaines immunoglobulines
Précipitation à l'acide caprylique	Albumine, immunoglobulines

I.1.2.3. L'élimination ou l'inactivation virale

I.1.2.3.1. Le risque infectieux

Divers agents infectieux pathogènes peuvent être présents dans le sang. Les agents bactériens et parasitaires, de même que les virus strictement intracellulaires, ne créent pas de risque infectieux pour les produits plasmatiques, en particulier du fait de leur destruction lors de la congélation du plasma et de leur élimination par les nombreuses étapes de filtration réalisées au cours du fractionnement.

Cependant, il subsiste le risque de transmission des virus extracellulaires dont les plus pathogènes transmissibles par les produits plasmatiques (en l'absence de traitements d'inactivation virale) sont le VIH, VHB et VHC.

Bien que tous les dons subissent la qualification biologique, la persistance d'un risque infectieux, qui est extrêmement faible aujourd'hui dans le cas d'une transfusion unitaire, prend des proportions exponentielles lors de la constitution d'un « pool » industriel de milliers de dons car l'introduction accidentelle d'un don infectieux pourrait, en théorie, conduire à la contamination de l'ensemble des produits qui dérivent du mélange.

Ainsi, des mesures sont mises en œuvre afin de réduire ce risque.

Tout d'abord, les lots de plasma sont contrôlés lors des premières étapes de fabrication (contrôle du surnageant de cryoprécipité) afin de confirmer l'absence des marqueurs sérologiques et/ou génomiques vis-à-vis du VIH, VHB, VHC, virus de l'hépatite A (VHA), et parvovirus B19. En cas de positivité vis-à-vis de l'un de ces marqueurs, le lot de plasma est détruit.

De plus, chaque produit plasmatique se voit appliquer au minimum deux procédés d'élimination ou d'inactivation virale.

I.1.2.3.2. Méthodes d'inactivation/élimination virale

Concernant les immunoglobulines, trois méthodes d'inactivation virale et une méthode d'élimination virale sont principalement utilisées.

Tout d'abord, l'inactivation par solvant détergent qui consiste en un traitement simultané pendant 6h à des températures comprises entre 24 et 37°C par un solvant organique, le tri (n-butyl) phosphate (TNBP) et un détergent, le cholate de sodium, le polysorbate 80 ou l'octoxynol. Cette technique est efficace seulement sur les virus enveloppés (4).

Deuxièmement, l'incubation à pH 4 en présence de traces de pepsine, efficace sur les virus enveloppés et non enveloppés (5)(6).

Troisièmement, la pasteurisation dont le principe est le chauffage en milieu liquide à 60°C durant 10h et qui permet d'éliminer les virus enveloppés ou non (7)

Enfin, la nanofiltration qui consiste à filtrer sur des membranes dont le diamètre des pores est de l'ordre de 15 à 35nm et qui est efficace sur tous les virus ainsi que sur l'agent de la maladie de Creutzfeld Jacob (8)(9).

De plus, certaines méthodes réalisées durant le fractionnement contribuent à l'élimination virale comme la précipitation de Cohn ainsi que la chromatographie.

I.1.2.4. Tests réalisés sur le produit fini

Les fabricants doivent définir, lot par lot, les caractéristiques générales et les données immunologiques de sécurité pour leurs produits.

La quantification des monomères et dimères d'IgG, des fragments de polymères, des agrégats, des impuretés (protéines, IgE, IgM), des IgA, des agglutinines anti-A et B, des anticorps anti-D ainsi que l'activité anticomplémentaire des activateurs de la prékallicréine doivent être ainsi réalisés.

La distribution des sous-classes d'IgG et le titre des anticorps vis-à-vis de la diphtérie, d'Haemophilus, du pneumocoque, du streptocoque, du virus de l'hépatite A et B, du cytomégalovirus, de l'herpès, du virus varicelle-zona, des oreillons, du parvovirus B19 et du polio 1 doivent être mesurés.

I.2. Composition

Comme vu précédemment, les procédés de fabrication diffèrent les uns des autres. Il en résulte ainsi des produits finis dont les caractéristiques ne sont par définition pas totalement superposables avec des compositions chimiques et en immunoglobulines différentes.

I.2.1. Composition en immunoglobulines

La répartition des sous-classes d'IgG n'est pas tout à fait la même selon les spécialités d'immunoglobulines (10).

De plus, les spécialités peuvent être réparties en trois catégories selon leur taux d'IgA :

- produit non déplété en IgA : Tegeline®
- produits dont la teneur en IgA est abaissée : Clairyg®, Flebogamma Dif®, Kiovig®, Octagam®, Privigen®
- produit ayant une très faible teneur en IgA : Gammagard®

Tableau 2: Caractéristiques et procédés de fabrication des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

	CLAIRYG®	FELBOGAMMADIF®	GAMMAGARD®	KIOVIG®	OCTAGAM®	PRIVIGEN®	TEGELINE®
Présentation	Liquide	Solution	Lyophilisé	Solution	Solution	Solution	Lyophilisé
Concentration	5%	5% ou 10%	5%	10%	5 ou 10%	10%	5%
Laboratoire	LFB	Novex Pharma	Shire	Shire	Octapharma	CSL BEHRING	LFB
Méthodes de fractionnement	-Fractionnement à l'éthanol -Précipitation acide caprylique -Chromatographie échangeuse d'anions -Chromatographie d'affinité -Ultrafiltration	-Fractionnement à l'éthanol -Précipitation aux polyéthylènes glycols -Chromatographie échangeuse d'anions	-Fractionnement à l'éthanol -Chromatographie échangeuse d'ions -Ultrafiltration	-Fractionnement à l'éthanol -Chromatographie échangeuse de cations -Chromatographie échangeuse d'anions -Ultrafiltration	-Fractionnement à l'éthanol -Chromatographie de partage -Ultrafiltration	-Fractionnement à l'éthanol -Précipitation acide caprylique -Chromatographie échangeuse d'anions -Chromatographie d'affinité	Fractionnement à l'éthanol
Méthodes d'inactivation/élimination virale	-Solvant-détergent -Nanofiltration	-Solvant-détergent -Incubation à pH4 -Pasteurisation -Nanofiltration	-Solvant-détergent	-Solvant-détergent -Nanofiltration -Incubation pH4	-Solvant détergent -Incubation à pH4	-Incubation à pH4 -Nanofiltration	-Incubation à pH4 -Nanofiltration
Distribution des sous-classes d'IgG	IgG1 55-67 IgG2 29-37 IgG3 1-4 IgG4 1-3	IgG1 66,6 IgG2 28,5 IgG3 2,7 IgG4 2,2	IgG1 > 56,9 IgG2 > 16,0 IgG3 > 3,3 IgG4 > 0,3	IgG1 ≥ 56,9 IgG2 ≥ 26,6 IgG3 ≥ 3,4 IgG4 ≥ 1,7	IgG1 62,6 ± 2,2 IgG2 31,1 ± 2,3 IgG3 6,1 ± 1,6 IgG4 1,2 ± 0,2	IgG1 67,8 IgG2 28,7 IgG3 2,3 IgG4 1,2	IgG1 50-68 IgG2 27-43 IgG3 2,6-4,2 IgG4 1,7-3,3
Teneur maximale en IgA	22µg/ml	50µg/ml (5%) 100µg/ml (10%)	2,2µg/ml	140µg/ml	200µg/ml (5%) 400µg/ml (10%)	25µg/ml	850µg/ml
Excipients	Mannitol Glycine Polysorbate 80	D-sorbitol	Albumine Glycine Glucose Macrogol 3350	Glycine	Maltose	L-proline	Saccharose Chlorure de sodium
Osmolarité	270-330	240-370	240-300	250-300	310-380	240-440	375
pH	4,6-5,0	5,1-6,0	6,4-7,2	4,6-5,1	5,1-6,0	4,6-5,0	6,5
Solvant	EPPI	EPPI	EPPI	EPPI	EPPI	EPPI	EPPI
Conservation	2-8°C	< 25°C	< 25°C	< 25°C	< 25°C	< 25°C	< 25°C

I.3. Mécanisme d'action

I.3.1. Rappel sur les anticorps

I.3.1.1. Structure

Les anticorps sont des glycoprotéines dénommées immunoglobulines.

La structure basale d'une Ig est un tétramère associant 2 chaînes lourdes H et 2 chaînes légères L. Ces 4 chaînes sont maintenues ensemble grâce à la présence de ponts disulfures intra-chaînes (entre les chaînes lourdes) et de ponts disulfures inter-chaînes (entre les chaînes légères et lourdes).

Il existe 5 classes ou isotopes de chaînes lourdes (μ , δ , γ , α ou ϵ) définissant ainsi les IgM, IgD, IgG, IgA, IgE et 2 classes de chaînes légères (κ ou λ).

Dans l'organisme, les immunoglobulines sont divisées en deux fragments par la papaïne : le fragment Fab (fragment antigène bindin) monovalent et le fragment Fc constant (Fc fragment cristallisable) (15).

I.3.1.2. Rôle

Les immunoglobulines sont douées d'une grande spécificité de reconnaissance des antigènes protéiques et polysaccharidiques. Le Fab a pour rôle la fixation de l'antigène tandis que le Fc se fixe aux récepteurs (RFc) à la surface de certaines cellules ou au complément dans le plasma.

Chaque classe d'immunoglobuline a un rôle bien défini dans l'immunité (15).

Ainsi les IgG, qui sont les anticorps les plus abondants, diffusent de manière importante dans le sang et les espaces extravasculaires. Ils activent le système du complément et ont une action antivirale et antibactérienne via la neutralisation et l'opsonisation. Ils ont également une action anti-tumorale par interaction avec les cellules NK.

Dans l'organisme, la répartition des 4 sous-classes d'IgG est la suivante : 66% IgG1, 23% IgG2, 7% IgG3, 4% IgG4. Chacune de ces sous-classes va assurer des fonctions légèrement différentes. Ceci est dû à leur affinités variables pour les différents récepteurs des fragments Fc, présents à la surface des cellules de l'immunité (monocytes, macrophages, neutrophiles...). De plus, seuls les IgG1, 3 et 4 passent la barrière placentaire.

Les IgM sont des anticorps agglutinants et neutralisants les virus et bactéries, ayant également un rôle dans l'activation du complément par la voie classique. Ils sont responsables de la réponse primaire.

Les IgA sont principalement retrouvées dans les muqueuses et la salive et représentent la première ligne de défense contre les bactéries et virus, appelée immunité locale.

Les IgE participent à la défense contre les parasites, en synergie avec les éosinophiles. De plus ils ont un rôle biologique fondamental dans l'hypersensibilité de type I.

Le mécanisme d'action des IgD est mal connu. Ils sont présents à la surface de la majorité des lymphocytes B et jouent le rôle de récepteur cellulaire pour les antigènes.

I.3.2. Mécanisme d'action des IgIV dans le traitement à visée substitutive

L'injection d'IgIV chez les patients atteints de déficits immunitaires primaires ou secondaire, où la production d'immunoglobulines est déficiente ou compromise, confère à ces derniers une protection passive polyclonale contre certains agents infectieux opportunistes.

En effet, comme vu précédemment, les immunoglobulines intraveineuses proviennent de 10000 dons ce qui leur permet de contenir aux alentours de 10^6 types d'anticorps spécifiques, en réponse aux agents infectieux pathogènes auxquels la population de donneurs a été exposée.

Ainsi, l'utilisation des IgIV a démontré un bénéfice dans la réduction des infections aiguës et chroniques dans de nombreux déficits immunitaires dont les plus fréquents sont l'agammaglobulinémie (16)(17)(18), l'hypogammaglobulinémie chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (19), de myélome multiple (20) (21) ou ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches (22). Enfin, les IgIV ont également démontré leur efficacité en cas de VIH congénital (23)(24)(25).

I.3.3. Mécanisme d'action des IgIV dans les maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques

I.3.3.1. Blocage et modulation de l'expression des récepteurs Fc γ

Au cours des cytopénies auto-immunes périphériques et notamment du PTI, il a été mis en évidence que l'effet thérapeutique des IgIV impliquait le blocage et la saturation des récepteurs des IgG (RFc γ) des macrophages spléniques par les fragments Fc des IgG perfusées.

Ce blocage a été mis en évidence par :

- la diminution de la clairance in vivo d'érythrocytes autologues recouverts d'anticorps anti-D (26)
- la diminution de la capacité des monocytes à former des rosettes in vitro en présence d'IgIV (27)
- l'effet bénéfique de l'administration de fragments d'IgG au cours du PTI de l'enfant (28)

Ainsi, le blocage des RFc γ par les fragments Fc des IgG perfusées conduirait à une inhibition de la phagocytose et de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (29) (30).

I.3.3.2. Modulation du système du complément

Les IgIV sont capables de moduler l'activation du système du complément in vitro et in vivo. L'effet bénéfique des IgIV au cours de la dermatomyosite corticorésistante pourrait s'expliquer par une diminution des dépôts de complexe d'attaque membranaire au niveau des capillaires endomysiaux après traitement (31). Ce mécanisme pourrait aussi intervenir au cours de la myasthénie et du syndrome de Guillain-Barré (32).

I.3.3.3. Modulation de la libération et de la synthèse des cytokines par les monocytes et les lymphocytes

Des études *in vitro* indiquent que les IgIV affectent directement la production des cytokines par les cellules T, les cellules B et les monocytes-macrophages.

Dans une culture de cellules mononucléées du sang périphérique, les IgIV ont montré une diminution de la production des interleukines IL2, IL3, IL4, IL5, IL10 (33).

Les IgIV modulent également la production des cytokines lymphocytaires T avec une diminution des cytokines TH1 que sont les IL2 et l'interféron gamma (IFN γ) tandis que leur effet sur la production des cytokines TH2 comme IL4, IL5, IL6 et sur les monokines comme IL8 et le facteur nécrosant des tumeurs (TNF alpha) sont discordants (34).

Dans une culture de monocytes purifiés, les IgIV se comportent comme des agents anti-inflammatoires en stimulant la production et la libération de l'antagoniste naturel de l'IL1, l'IL-1ra (35). De plus, elles inhibent la production de TNF alpha et IL1.

L'inhibition de la libération des cytokines monocytaires par les IgIV explique en partie les effets anti-inflammatoires des IgIV (36) en particulier dans le traitement de la maladie de Kawasaki, du syndrome de Guillain-Barré et du pemphigus vulgaire.

I.3.3.4. Modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose

Les IgIV inhibent la prolifération des cellules endothéliales *in vitro* (37) et induisent une apoptose accrue de ces cellules par la voie mitochondriale en présence de TNF α (38).

Elles entraînent également une majoration de l'apoptose des polynucléaires neutrophiles au cours de la maladie de Kawasaki (39) ainsi qu'une apoptose des cellules mononucléées circulantes *in vitro* (40).

Enfin, dans le syndrome de Lyell, les IgIV bloqueraient l'apoptose des kératinocytes en interagissant avec FasL (41).

I.3.3.5. Modulation de la maturation et de la fonction des cellules dendritiques

Une étude a montré que les IgIV entraînaient une inhibition de la maturation phénotypique et fonctionnelle des cellules dendritiques, associée à une diminution de l'expression des molécules de co-stimulation CD40, CD80, CD86 ainsi que des marqueurs de surface CD1a, CD11c, CD83 et HLA-DR (42). Ceci entraînerait un effet immunosuppresseur.

I.3.3.6. Neutralisation des auto-anticorps circulants

De nombreuses études ont mis en évidence que des anticorps anti-idiotypiques capables de neutraliser des auto-anticorps naturels ou associés à des maladies auto-immunes étaient présents dans les IgIV.

Les fragments F(ab')₂ d'IgIV neutralisent l'activité fonctionnelle des auto-anticorps et/ou inhibent la fixation des auto-anticorps aux auto-antigènes correspondants (43).

Ces anticorps anti-idiotypiques ont été détectés au cours des phases de rémission de nombreuses maladies auto-immunes comme la myasthénie (44), le syndrome de Guillain-Barré (45), les polyneuropathies démyélinisantes chroniques idiopathiques (45), les vascularites Anca-positives (46), le lupus érythémateux disséminé (47) ou l'hémophilie acquise (48).

I.3.3.7. Sélection de répertoire des lymphocytes B et T

Les IgIV peuvent exercer des effets suppressifs durables sur les clones T et B qui expriment un récepteur à l'antigène capable d'interagir avec les régions variables des IgG perfusées. Dans des modèles murins d'auto-immunité et chez les patients atteints de maladies auto-immunes, la fluctuation spontanée du titre des auto-anticorps est altérée comparativement à ce qui est observé chez les sujets sains (49). Les IgIV pourraient moduler les répertoires des auto-anticorps en restaurant les fluctuations normales des titres d'auto-anticorps chez les sujets ayant des affections auto-immunes (49,50).

Ainsi, les IgIV pourraient sélectivement activer une sous-population de cellules B et modifier leur répertoire au cours du PTI (51) et de la maladie de Kawasaki (52).

I.3.3.8. L'épargne cortisonique

Les IgIV ont un effet d'épargne cortisonique. Cet effet a été observé dans l'asthme (53,54), l'arthrite juvénile (55), les vascularites nécrosantes (56) et dans les maladies neuromusculaires inflammatoires (57). Les IgIV permettraient aussi de réduire la dose de corticoïdes administrée dans les maladies auto-immunes bulleuses de la peau (58) comme le pemphigus vulgaris (59) la pemphigoïde bulleuse (60) et le pemphigus foliaceus (61).

Les propriétés anti-inflammatoires des IgIV, en particulier leurs effets sur la production de cytokines et sur l'activation lymphocytaire, pourraient contribuer à l'épargne cortisonique.

I.4. Pharmacocinétique

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et entièrement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse. Après injection, le pic mesuré est quasi proportionnel à la dose administrée (31,62,63). Du fait de l'échange entre les compartiments intra et extravasculaires, ce pic est suivi d'une décroissance d'environ 20 à 30% dans les 24 premières heures avec un équilibre atteint entre le 3^e et 5^e jour (64,65). Puis la concentration plasmatique décroît selon une exponentielle inverse.

La demi-vie ainsi obtenue est de 18 à 32 jours avec des valeurs supérieures pour les IgG1, IgG2, IgG4 comparé à celle des IgG3 (63,66). Ces valeurs sont comparables chez les nouveau-nés et les adultes (67). Chez les patients atteints de DIP, les demi-vies des IgG semblent plus longues, 30 à 40 jours pour les IgG1, IgG2, IgG4 et 20 à 24 jours pour les IgG3 (63,68).

I.5. Indications

I.5.1. Historique

Les IgIV furent d'abord utilisées dans le traitement de déficits immunitaires primaires ou secondaires où la production d'immunoglobulines est déficiente ou compromise. L'utilisation des IgIV dans les maladies auto-immunes a débuté lorsqu'il fut démontré par Imbach et al (1981) que les IgIV pouvaient réduire rapidement la thrombopénie chez les enfants atteints de PTI résistant aux corticoïdes (69). Dès lors, les IgIV furent officiellement homologuées pour traiter le PTI ainsi que d'autres types de maladies auto-immunes.

I.5.2. Indications AMM et hors AMM

Actuellement, les autorisations de mise en marché des immunoglobulines ne s'appliquent qu'à un très faible nombre d'indications. Cependant, malgré le faible niveau de preuve de leur efficacité et de leur innocuité, la pratique médicale a élargi progressivement leur application à plus d'une centaine d'indications hors AMM, notamment en neurologie, en hématologie, en immunologie, en dermatologie et en rhumatologie. (Annexe 1)

En pratique, il existe 3 groupes d'indications :

-groupe 1 : indications conformes à l'AMM et aux recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de la Haute autorité de santé (HAS) ou de l'Institut National du Cancer

-groupe 2 : indications hors AMM validées scientifiquement (conférences de consensus, sociétés savantes, publications internationales, séries publiées, cas rapportés...) et indication à justifier par le prescripteur dans le dossier du patient

-groupe 3 : indications hors AMM non validées et sans donnée pertinente publiée

Pour les indications du groupe 2 et 3, le prescripteur doit faire un argumentaire dans le dossier du patient. Les indications du groupe 3 ne sont pas remboursées.

Enfin, les différentes spécialités n'ont pas toutes les mêmes indications AMM. Cependant, en pratique au CHU de Toulouse, toutes les spécialités sont considérées comme ayant les mêmes AMM.

I.5.3. Hiérarchisation des indications

Depuis 2009, l'ANSM a pris à son compte la proposition d'une hiérarchisation des indications de recours aux IgIV. Le 31 mai 2018, dans un contexte de forte tension d'approvisionnement, une actualisation de cette hiérarchisation a été mise à disposition des prescripteurs afin de rationaliser l'utilisation des IgIV et de garantir un accès pérenne et maîtrisé à ces traitements (70). (Annexe 2)

Cette hiérarchisation est constituée de trois catégories :

-Indications prioritaires

-Indications à réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en l'absence d'alternatives thérapeutiques

-Indications non prioritaires

De plus, l'ANSM a rappelé la nécessité d'une validation préalable de la prescription par un avis spécialisé ou un réseau de référence maladie rare.

I.6. Posologie et modalités d'administration

I.6.1. Posologie

I.6.1.1. Indications AMM

I.6.1.1.1. Indications substitutives

- Déficits immunitaires primitifs (DIP)

La posologie doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/L. Trois à six mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre. Les doses peuvent être augmentées en cas de persistance des infections.

La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg en dose unique, suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les 3 à 4 semaines. En général, la dose nécessaire pour atteindre un niveau résiduel de 5 à 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle entre les doses lorsque l'état d'équilibre est atteint varie de 2 à 4 semaines.

- Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires et infections bactériennes récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'au moins 4 à 6 g/l.

- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'au moins 5 g/l.

I.6.1.1.2. Indications immunomodulatrices

- Thrombocytopénie immune primaire (PTI)

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg administré le jour 1, cette dose peut être répétée dans les 3 jours
- 0,4 g/kg administré chaque jour pendant 2 à 5 jours

- Syndrome de Guillain Barré

La posologie est de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours.

- Maladie de Kawasaki

Des posologies de 1,6 à 2 g/kg doivent être administrées en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours, associé à de l'acide acétylsalicylique. Une dose unique de 2 g/kg peut être aussi réalisée.

- Neuropathie motrice multifocale (NMM)

Une dose de charge de 2 g/kg administrée en 2 à 5 jours doit être suivie d'une dose d'entretien de 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

Une dose de charge de 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours doit être suivie d'une dose d'entretien de 1 g/kg sur 1 à 2 jours toutes les 3 semaines.

- Rétinochoroïdite de Birdshot

Le traitement d'attaque est de 0,8 g/kg/j pendant 2 jours toutes les 4 semaines et pendant 4 à 6 mois. Si l'évolution est satisfaisante, la posologie des IgIV à chaque cure et la fréquence d'administration peuvent être diminuées. La dose d'entretien habituelle se situe à 0,6 g/kg/j, 2 jours de suite toutes les 4 à 10 semaines.

- Traitement des poussées aiguës de myasthénie

La posologie est de 1g/kg administré en un jour.

1.6.1.2. Indications hors AMM

Jusqu'au 29 décembre 2011, l'ANSM établissaient des protocoles thérapeutiques temporaires pour certaines indications hors AMM, dans lesquels étaient proposées les posologies. Depuis, il n'y avait aucun consensus pour les posologies des indications hors AMM et les médecins se basaient donc sur les publications. Cependant, le 31 mai 2018, des posologies minimales efficaces concernant les indications AMM et hors AMM ont été proposées par le groupe d'expert lors de la publication de la hiérarchisation des immunoglobulines. Le but était de réduire la quantité d'immunoglobuline consommée.

1.6.2. Modalités d'administration

Tableau 3: Débits d'administration des immunoglobulines polyvalentes

Spécialité	Débit initial (ml/kg/h)	Débit maximal (ml/kg/h)
CLAIRYG® 5%	1	4
FLEBOGAMMA DIF® 5%	0,6 à 1,2	6
FLEBOGAMMA DIF® 10%	0,6	4,8
GAMMAGARD® 5%	0,5	4
KIOVIG® 10%	0,5	6
OCTAGAM® 5%	1	5
OCTAGAM® 10%	0,6	7,2
PRIVIGEN® 10%	0,3	4,8
TEGELINE® 5%	1	4

La perfusion des IgIV doit commencer au débit initial recommandé. Si celui-ci est bien toléré, il peut être augmenté progressivement. C'est la tolérance du patient qui dicte le débit maximal de perfusion, qui peut être inférieur à celui recommandé par le fabricant.

Chez les patients atteints de DIP qui ont bien toléré le débit maximal, celui peut être augmenté à 7,2 pour Privigen® et 8 pour Kiovig®.

Une surveillance régulière des signes vitaux doit être réalisée.

I.6.3. Traçabilité

L'administration des médicaments dérivés du sang est soumise à la traçabilité (71).

La traçabilité est l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité ou d'une activité au moyen d'identifications enregistrées.

La traçabilité permet d'établir le lien entre le patient et le lot d'immunoglobuline, tout comme le lien qui a été au préalable établi entre le donneur et les lots d'immunoglobulines.

En cas de problème, cela permet :

- d'isoler les dons à partir desquels ont été fabriqués un lot donné d'immunoglobulines

- d'identifier les lots d'immunoglobulines fabriqués à partir d'un don donné, encore en stock ou administrés à des patients

I.7. Effets indésirables

I.7.1. Effets liés au débit de perfusion

Les manifestations liées au débit de perfusion sont l'asthénie, céphalées, frissons, fièvre, rougeur au visage, douleurs abdominales, douleurs au dos, nausées, vomissements, myalgies, hypotension (72).

Le mécanisme de ces manifestations serait l'activation du complément par les immunoglobulines agrégées ou des agents stabilisateurs des IgIV (73).

Ces effets indésirables cessent en général lors de la diminution du débit ou de l'arrêt de la perfusion (74). La prévention de ces effets indésirables sera discutée dans une prochaine partie.

I.7.2. Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité incluent des symptômes allant du simple rash à la réaction anaphylactique grave. Les manifestations les plus souvent observées sont rougeur du visage, sudation, dyspnée, hypotension, nausée, vomissements, collapsus vasculaire.

- Réactions liées aux anticorps anti-IgA

Ces réactions d'hypersensibilité sont rares et exceptionnellement sévères, restreintes aux patients présentant un déficit immunitaire primitif (75). Elles surviennent en cas de déficience en IgA avec présence d'anticorps de type IgG et IgE anti-IgA.

Chez les patients ayant un déficit en IgA, l'utilisation d'IgIV pauvre en IgA est recommandée (76).

- Autres réactions d'hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques ont été attribuées à la présence d'agrégats d'immunoglobulines, à des traces de pepsine ou à des bétalipoprotéines. Chez les patients hypogammaglobulinémiques ou agammaglobulinémiques, n'ayant jamais été traités ou dont la dernière administration remonte à plus de 8 semaines, peuvent survenir des réactions anaphylactiques, susceptibles d'induire un choc anaphylactique lorsque l'immunoglobuline est perfusée rapidement (77)

Chez ces patients, une surveillance accrue durant la perfusion doit être réalisée avec la disponibilité à proximité d'adrénaline et d'un corticoïde.

I.7.3. Manifestations cutanées

Il s'agit la plupart du temps d'éruptions eczématiformes, rash, prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse, érythème, exfoliation cutanée.

Elles surviennent 2 à 5 jours après l'initiation du traitement et peuvent durer jusqu'à 30 jours après son arrêt (32).

La présence d'anticorps dirigés contre l'antigène épidermique pourrait être impliqué (78)

Un traitement par corticoïdes locaux ainsi qu'une prémédication ultérieure par antihistaminique ou hydrocortisone est recommandée.

I.7.4. Toxicité rénale

Des cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV.

Bien que ces cas aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part (79).

En effet, le mécanisme généralement mis en cause est la pénétration de molécules de saccharose dans les cellules tubulaires, entraînant la formation de phagolysosomes susceptibles de libérer des enzymes cytotoxiques. Histologiquement, une vacuolisation et un œdème des cellules tubulaires proximales du rein, correspondant à une néphrose tubulaire osmotique ont été rapportés (80).

Les facteurs de risque ainsi que les moyens de prévention de l'insuffisance rénale aiguë seront discutés dans une prochaine partie.

I.7.5. Méningite aseptique

Cette complication caractérisée par des signes et des symptômes de méningisme et de fièvre peut se déclarer dans les 24h suivant la fin d'une prise d'IgIV à forte dose (81) L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) révèle la présence d'une hyperprotéinorachie, d'une leucocytose (neutrophile ou éosinophile) mais les cultures sont négatives.

En général les symptômes se résorbent spontanément dans les 3 à 5 jours et n'entraînent pas de séquelle. Une migraine sous-jacente est un facteur de risque (82), ce qui laisse supposer que le passage des IgG à travers la barrière hémato-encéphalique peut-être à l'origine d'une irritation endothéliale des méninges (81).

I.7.6. Accidents thromboemboliques

Il existe des preuves cliniques quant à l'existence d'un lien entre l'administration des IgIV et les accidents thromboemboliques tels que l'infarctus aigu du myocarde, une attaque vasculaire cérébrale, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde (83).

L'augmentation de la viscosité sanguine serait la cause principale de la survenue de thrombose sous IgIV (84) (85).

Les facteurs de risque ainsi que les moyens de prévention des accidents thromboemboliques seront discutés dans une prochaine partie.

I.7.7. Hémolyse

Quelques cas d'hémolyses, habituellement légères, sont décrits après perfusion (86). Ces observations s'expliqueraient par le transfert passif d'anticorps anti-ABO ou Rhésus dans les IgIV (81).

Bien que les directives de la Pharmacopée Européenne précisent que les titres d'anticorps anti-groupe sanguin ne dépassent pas 1/64 dans les IgIV, la plupart des fabricants veillent à assurer que ces titres n'excèdent pas 1/8.

Le risque de voir apparaître une hémolyse serait augmenté par la réalisation concomitante d'une transfusion sanguine (87).

I.7.8. Modification des paramètres biologiques

Des hyponatrémies (vraies) ont été rapportées après perfusion d'IgIV (88). Cependant, dans la plupart des cas, il s'agit de fausses hyponatrémies secondaires à la concentration de protéines sériques élevées dans le sérum au moment de la perfusion (89).

Après traitement par les IgIV, la vitesse de sédimentation peut augmenter jusqu'à six fois, probablement du fait de la formation accrue de rouleaux. Cette augmentation peut persister pendant 2 à 3 semaines après la perfusion (90).

Enfin, la présence d'anticorps dirigés contre différents agents pathogènes dans les IgIV est à l'origine de la positivation transitoire de certaines sérologies pendant une période pouvant aller jusqu'à 30 jours après la perfusion (91).

I.7.9. Risque infectieux

Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir du sang ou du plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que l'intégration d'étapes efficaces d'inactivation/élimination virale au processus de fabrication.

Malgré cela la possibilité d'une transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclue. Les cas de transmission du VIH, des virus de l'hépatite A, B ou du parvovirus B19 par les IgIV sont exceptionnellement rares (90). Cependant, plusieurs séries de cas d'hépatites C ont été décrites avant que les procédés d'inactivation virale ne soient systématiquement exigés dans la préparation des IgIV (92). Enfin, même si aucun cas n'a jusqu'alors été rapporté, le risque de transmission d'un prion n'est pas nul. A cet effet, un procédé de nanofiltration a été adjoint en 1998 aux méthodes d'inactivation.

De même, le risque de transmission du virus du Nil occidental est bas car les processus de fabrication inactivent les virus enveloppés (93).

1.7.10. Œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel (TRALI)

Évènement exceptionnel, il apparaît dans les 5 à 6h après la perfusion et se manifeste par une dyspnée, un œdème aigu du poumon, une fièvre et une hypotension.

Chez ces patients ont été mis en évidence des anticorps anti-polynucléaire neutrophile ainsi que dans le produit (94).

En cas de TRALI, une oxygénothérapie et un traitement par corticoïde doivent être initiés (95).

1.8. Précautions d'emploi

1.8.1. Grossesse, allaitement, fertilité

Bien qu'aucun effet indésirable sur le fœtus ou les possibilités de reproduction n'ait été rapporté, les immunoglobulines doivent être prescrites avec prudence chez les femmes enceintes ou allaitant. Il est avéré que les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement lors du troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né.

Les immunoglobulines sont sécrétées dans le lait et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre les agents pathogènes qui possèdent une porte d'entrée muqueuse.

L'expérience clinique suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu.

1.8.2. Patients ayant un ou des facteurs de risque

Les précautions d'emploi chez le sujet âgé ou chez les patients ayant des comorbidités seront discutées dans une prochaine partie.

1.9. Interactions médicamenteuses

L'administration d'IgIV peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (10). Après perfusion d'IgIV, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Si le patient a reçu ce type de vaccins au cours des 2 semaines précédant la perfusion, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel.

1.10. Contre-indications

Les IgIV sont contre-indiquées chez les patients ayant déjà manifesté des réactions systémiques anaphylactiques ou graves après administration de ce produit.

Chez les sujets ayant un déficit en IgA et qui sont porteurs d'anticorps anti-IgA, la seule IgIV qui n'est pas contre-indiquée est GAMMAGARD®.

II. Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses au CHU de Toulouse : impact d'un changement de spécialité sur l'incidence des effets indésirables et mise en évidence des facteurs associés à leur survenue via l'analyse des pratiques d'administration

II.1. Contexte

II.1.1. Stratégie de l'ancien marché

Au cours du marché 2016/2017 des immunoglobulines au CHU de Toulouse, les spécialités intraveineuses référencées étaient Privigen® 10%, Octagam® 5%, Tegeline® 5% et Gammagard® 5%.

La stratégie de prescription était alors la suivante : Tegeline® était réservée aux indications de neurologie, Gammagard® était prescrite chez les patients ayant acquis des anticorps anti-IgA et enfin pour toutes les autres indications, le prescripteur choisissait entre Privigen® et Octagam® en fonction de la concentration souhaitée et des antécédents du patient.

Cependant, au cours du marché 2016/2017, de nombreuses tensions d'approvisionnement sont venues modifier la stratégie de choix des prescripteurs en raison de l'indisponibilité temporaire des spécialités. En effet, Tegeline® a été contingentée pendant toute la durée du marché et en rupture en mars 2017 nécessitant un switch des patients de neurologie sous Privigen® ou Octagam®. Quant à Privigen®, elle a été en rupture en avril 2016 conduisant également à quelques switches sous Octagam®.

II.1.2. Mise en place du nouveau marché

II.1.2.1. Stratégie d'achat

Dans le cadre du changement de marché des immunoglobulines au 1^{er} janvier 2018 et suite aux problèmes d'approvisionnement au cours du marché 2016/2017, le CHU de Toulouse a décidé de changer sa stratégie d'achat. Un appel d'offre a été lancé avec un seul lot multi-attributaire permettant de répondre à trois objectifs principaux :

- conserver un marché local et non via la centrale d'achat
- assurer la sécurité d'approvisionnement en IgIV dans un contexte national et mondial tendu
- réaliser une performance économique vis-à-vis du marché précédent et de celui de la centrale d'achat

Les critères de choix étaient répartis de la manière suivante :

- critères qualité (pondération 60%) : données AMM et publications, composition, voies d'administration et étendue de la gamme
- critères économiques (pondération 40%)

Le rang 1 a été attribué au Kiovig® 10%, le rang 2 au Privigen® 10% mais le rang 3 n'a pas été pourvu engendrant la réalisation d'un second appel d'offre, attribué à l'Octagam® 5%.

Des marchés négociés ont été réalisés pour deux autres spécialités intraveineuses (IV), Tegeline® 5% et Gammagard® 5%, ainsi que pour les immunoglobulines sous-cutanées (SC).

II.1.2.2. Nouvelle stratégie de prescription

La stratégie de prescription a été modifiée à partir du 1^{er} janvier 2018.

En cas d'initiation chez un patient sans antécédent connue, il était demandé au médecin de prescrire en priorité Kiovig®. Cette spécialité pouvait être substituée par Privigen® en cas d'intolérance du patient. Le médecin prescrivait Tegeline® dans les indications de poussées aiguës de myasthénie et de rétinopathie de Birdshot. Enfin, Gammagard® devait être réservée aux patients ayant acquis des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

En cas de poursuite de traitement, il était demandé aux médecins de prescrire Kiovig® chez les patients préalablement traités par Privigen®. Concernant les patients préalablement traités par Octagam®, Tegeline® ou Gammagard®, le traitement devait être maintenu.

Enfin, pour les patients en rétrocession, aucune modification n'était à réaliser, de même que pour les patients sous immunoglobulines SC.

II.1.2.3. Mesures d'accompagnements

Afin d'accompagner au mieux ce changement de marché, plusieurs actions ont été réalisées avant que celui-ci ne démarre.

Une note d'information (Annexe 3) a été envoyée par messagerie électronique à tous les professionnels de santé. Cette note détaillait la nouvelle stratégie de prescription des immunoglobulines ainsi que l'information de la réalisation d'un travail de thèse en lien avec ce changement.

En parallèle, il a été demandé aux prescripteurs d'immunoglobulines et pour chacun de leur patient sous Privigen®, de valider de manière anticipée le switch vers Kiovig®. L'objectif principal était d'identifier en amont les patients ne devant pas changer de spécialité eu égard à des antécédents et d'anticiper les switches au moment de la délivrance. Cette information a été enregistrée dans les tableaux de suivi des patients afin qu'elle soit accessible à tous les pharmaciens.

II.2. Objectifs de l'étude

II.2.1. Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'impact du switch d'immunoglobuline, sur la survenue d'effet indésirable chez le patient.

II.2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- la mise en évidence des facteurs associés à la survenue des effets indésirables au décours de l'administration des immunoglobulines intraveineuses
- l'analyse des pratiques d'administration des IgIV
- la mise en place d'actions d'amélioration de ces pratiques

II.3. Matériel et méthodes

II.3.1. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective.

II.3.2. Population de l'étude

La population étudiée regroupait tous les patients hospitalisés ayant eu au minimum deux cures d'immunoglobuline intraveineuse pendant la période du recueil, du 1^e janvier au 15 avril 2018. Le critère d'inclusion d'un patient était la réception d'au moins une fiche de recueil pour ce patient.

II.3.3. Recueil de données

II.3.3.1. Principe

Les effets indésirables peuvent survenir de façon immédiate (au cours de l'administration) ou de façon retardée (de quelques heures à quelques jours après l'administration). Ainsi on distingue les effets indésirables survenant au cours de la cure (C) et ceux survenant au cours de l'intercure (IC). Les effets indésirables déclarés au cours de l'intercure (et donc dans la plupart des cas à domicile) ont été recueillis par le médecin lors de la consultation pour la cure suivante.

Par commodité, on nommera la cure avant le switch C-1, la cure du switch C1 et la cure suivante C2. De même, pour les patients n'ayant pas réalisé de switch, il sera désigné C-1 la dernière cure réalisée avant la période du recueil et C1, C2 respectivement la première et deuxième cure réalisées au cours du recueil.

Ainsi, lors de la cure C1 ont été recueillis les effets indésirables survenus au cours de la cure C1 et au cours de l'intercure C-1/C1. De même, lors de la cure C2 ont été recueillis les effets indésirables survenus au cours de la cure C2 mais également lors de l'intercure C1/C2.

II.3.3.2. Documents mis en place

- La fiche de recueil (Annexe 4)

La fiche de recueil a été conçue de manière à récupérer auprès des infirmiers et médecins toutes les informations qui auraient pu ne pas être tracées dans les dossiers informatisés. Ainsi, le nombre d'items à remplir a été limité autant que possible et ces derniers ont été rédigés de manière à ce que le temps nécessaire pour y répondre soit le plus réduit possible.

Les avis d'un médecin référent des IgIV ainsi que de quelques infirmières ont été recueillis afin d'optimiser la rédaction de cette fiche.

La fiche de recueil comportait 3 parties. La première partie comprenait les informations générales sur le patient et pouvait être remplie par l'infirmière ou le médecin. La deuxième partie était à remplir par l'infirmière, elle concernait les modalités d'administration et la tolérance durant la cure. Enfin la troisième partie, à remplir par le médecin, concernait les données médicales du patient et la tolérance durant l'intercure.

- Le document d'information patient (Annexe 5)

Ce document était remis aux patients qui effectuaient le switch. Il avait pour but d'expliquer à celui-ci le contexte de ce changement et de le rassurer concernant l'équivalence des deux spécialités.

- Le tableau de recueil

Toutes les informations contenues dans les fiches de recueil ainsi que les informations complémentaires recueillies dans les dossiers papiers ou informatisés, étaient enregistrées dans un tableau Excel.

Ces informations complémentaires étaient :

- des informations générales sur le patient ou des informations concernant les cures C1 et C2, non demandées dans les fiches de recueil

- des informations faisant l'objet d'item dans la fiche de recueil mais qui n'étaient pas complétées par le médecin ou l'infirmier

- des informations concernant la cure C-1 qui ne faisaient pas l'objet d'un recueil prospectif

II.3.3.3. Organisation du recueil

II.3.3.3.1. Avant le début de l'étude

Au cours du mois de décembre, les 12 services les plus consommateurs en immunoglobulines intraveineuses ont été rencontrés.

Ces services étaient répartis sur cinq pôles cliniques :

- I3LM: Hôpital de jour (HDJ) de rhumatologie, HDJ de médecine interne, Hospitalisation conventionnelle (HC) de rhumatologie

- CVR: HDJ et HC de pneumologie

- NEURO: HDJ de neurologie, HC de neurologie anti-inflammatoire

- PEDIA: HDJ de néphrologie pédiatrique, hémato-oncologie pédiatrique, endocrinologie pédiatrique et HC d'hémato-oncologie pédiatrique

- URO: HDJ de néphrologie adulte

Au cours de ces réunions, où étaient présents cadres et infirmiers, les points suivants étaient abordés :

- présentation de la nouvelle spécialité Kiovig® : patients éligibles au switch, modalités d'administration, remise du document d'information patient

- présentation de l'étude mise en place dans le cadre de ce switch : objectifs, durée, modalités de remplissage de la fiche de recueil

Pour les services effectuant des cures d'immunoglobulines de façon moins fréquente, un mail d'information concernant l'étude a été envoyé aux cadres. Dans ce mail étaient joints la fiche de recueil ainsi que le document d'information à remettre aux patients.

II.3.3.3.2. Pendant l'étude

Le recueil de données a commencé le 1^e janvier, date à laquelle le nouveau marché d'immunoglobuline débutait.

A l'aide des tableaux de suivi des patients de chaque pôle, était réalisé un planning notifiant pour chaque patient, le jour de la cure (pour les HDJ) ou le jour de fin de la cure (pour les hospitalisations sur plusieurs jours).

Ce planning, établi par semaine et par pôle, était transmis tous les vendredi (pour la semaine suivante) au pharmacien et interne en pharmacie concernés. Il permettait à ces derniers de suivre le recueil et de contacter si besoin les services pour les inciter à remplir les fiches.

Les fiches étaient recueillies par fax ou par courrier interne puis étaient enregistrées dans le tableau de recueil.

II.3.3.4. Recueil et interprétation des données

1° Les informations administratives telles que le service d'hospitalisation et la date de naissance étaient recherchées dans l'onglet administratif du dossier patient informatisé Orbis.

2° Tous les courriers concernant les cures C-1, C1, C2 étaient lus afin de compléter les informations suivantes : indication, taille, poids, traitement de fond, diabète, insuffisance rénale (IR) ainsi que la date, durée, spécialité et dose de chaque cure.

3° Les informations sur la tolérance étaient recueillies de la manière suivante :

-Tolérance durant la cure :

-Chez l'adulte : lecture des courriers médicaux

-le courrier mentionnait une bonne tolérance → 0

-le courrier mentionnait un effet indésirable → 1

-le courrier ne mentionnait rien → Non renseigné (NR)

-Chez l'enfant : consultation des courriers médicaux mais également de la feuille de suivi créée pour chaque cure et disponible dans le dossier papier du patient. Sur cette feuille de suivi était décrit par l'infirmière tout événement survenant durant la cure, même les effets indésirables les plus banaux (céphalée...)

-il n'y avait rien de noté sur la feuille de suivi et le courrier mentionnait une bonne tolérance ou ne mentionne rien → 0

-la feuille de suivi et/ou le courrier mentionnai(en)t un EI → 1

-la feuille de suivi ne pouvait pas être consultée et le courrier ne mentionnait rien → NR

-Tolérance durant l'intercure : lecture des courriers médicaux

-le courrier mentionnait l'absence d'évènement indésirable → 0

-le courrier mentionnait un effet indésirable → 1

-le courrier ne mentionnait rien → NR

4° Concernant l'hydratation, la prémédication et les débits d'administration.

-Chez l'adulte

La pancarte d'administration et les courriers médicaux étaient consultés.

Concernant l'hydratation et la prémédication :

-vues dans la pancarte (prescrites et/ou administrées) et/ou mentionnées dans le courrier du médecin → 1

-non vues dans la pancarte et non mentionnées dans le courrier médecin → NR

Le débit d'administration était récupéré dans la pancarte d'administration quand il était tracé.

-Chez l'enfant

La feuille de suivi papier et les courriers médicaux étaient consultés.

Concernant l'hydratation et la prémédication :

-mentionnées dans la feuille de suivi et/ou le courrier médical → 1

-non mentionnées dans la feuille de suivi et le courrier médical → 0

-la feuille de suivi ne pouvait pas être consultée et le courrier ne mentionnait rien →

NR

Le débit n'était jamais notifié dans la feuille de suivi ou le courrier médical.

5° Concernant l'utilisation d'une pompe

Aucune information ne pouvait être retrouvée, dans le dossier informatisé comme papier.

Cet item était donc codé de la manière suivante :

-services utilisant de manière systématique une pompe → 1

-services n'utilisant jamais de pompe → 0

-services utilisant de manière aléatoire une pompe → NR

6° Les tableaux de suivi des pôles permettaient de vérifier les informations suivantes : poids, indication, date, durée et dose prescrite.

7° Les résultats biologiques permettaient de récupérer le débit de filtration glomérulaire (DFG) (pour les sujets ≥ 15 ans) ainsi que la créatinine, à partir de laquelle était calculée la clairance de Cockcroft (pour les sujets de plus de 15 ans ayant un poids compris entre 40 et 100 kg) ou la clairance de Schwartz (pour les sujets de moins de 15 ans). Pour les sujets de plus de 15 ans ayant un poids ne permettant pas de calculer la clairance de Cockcroft, alors seul le DFG était gardé.

8° Les informations suivantes étaient rarement trouvées dans les courriers : antécédents d'intolérance aux immunoglobulines, hypovolémie, déshydratation, événement durant l'administration.

II.3.4. Analyse

II.3.4.1. Critère d'analyse

Le critère analysé était la survenue d'effet indésirable lors de la cure C1 et lors de l'intercure C1/C2.

II.3.4.2. Évaluation de l'impact du switch sur la survenue d'effets indésirables

Afin de répondre à l'objectif principal, les patients ayant changé de spécialité d'immunoglobuline à la cure C1 ont été comparés à ceux ayant gardé la même spécialité.

Plusieurs groupes de populations ont été constitués, afin de réaliser plusieurs comparaisons.

Pour la première comparaison, les patients sous Privigen® ou Octagam® à la cure C-1 ont été séparés en deux groupes : l'un rassemblait les patients ayant gardé la même spécialité à la cure C1 tandis que l'autre rassemblait les patients ayant changé de spécialité.

La deuxième comparait les patients n'ayant pas changé de spécialité sur l'ensemble des 3 cures à ceux chez qui la substitution par Kiovig® était réalisée à partir de la cure C1.

Enfin, dans la troisième, les patients sous Octagam® durant l'ensemble des 3 cures ont été comparés à ceux chez qui la substitution par Kiovig® a été réalisée à partir de la cure C1.

Pour chaque comparaison a tout d'abord été faite une description des populations puis une analyse statistique a été réalisée, comparant :

- le nombre d'événements indésirables (un événement indésirable regroupant un ou plusieurs effets indésirables) au cours de la cure C1

- le nombre d'événements indésirables au cours de l'intercure C1C2

- le nombre cumulé d'événements indésirables au cours de la cure C1 et intercure C1C2

- le nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs événements indésirables au cours de la cure C1 et/ou intercure C1C2

II.3.4.3. Identification des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables

II.3.4.3.1. Choix des variables explicatives

Les variables explicatives concernant le patient étaient le pôle de rattachement, l'âge, le sexe, le poids, la clairance rénale, la présence d'une insuffisance rénale, le diabète, l'indication, la prise ou non d'un traitement de fond, le nombre de médicaments néphrotoxiques et/ou diurétiques (N/D), un antécédent d'intolérance aux immunoglobulines.

Les variables explicatives concernant la cure étaient l'immunoglobuline à la cure C-1, l'immunoglobuline à la cure C1, la réalisation d'un switch, le type de switch, la durée de la cure, la dose par kg, la dose par kg et par jour, l'hydratation, l'utilisation d'une pompe, le débit initial, le débit final, la modification du débit au cours de l'administration, la survenue d'un événement durant la cure, la prescription d'une prémédication.

II.3.4.3.2. Codage des variables

- Variables concernant le patient

Ont été réparties en classes les variables suivantes :

-le pôle : CVR, I3LM, NEURO, PEDIA, URO

-l'âge : « ≤ 18 ans » et « > 18 ans »

-l'indication : « substitutive » et « immunomodulatrice »

Le sexe a été étudié sous la forme d'une variable qualitative dichotomique « homme » et « femme ».

Le poids, la clairance rénale et le nombre de médicaments N/D, ont été présentés sous la forme de moyenne.

Enfin, ont été analysés sous la forme de variables binaires l'insuffisance rénale, le diabète, le traitement de fond et l'antécédent d'intolérance.

- Variables concernant la cure

Ont été analysées sous la forme de variables binaires le switch à la cure C1, la prescription d'une hydratation (IV ou orale), la prescription d'une hydratation IV, l'utilisation d'une pompe, la modification du débit, la présence d'un évènement durant la cure, la prescription d'une prémédication.

Les variables « immunoglobuline à la cure C-1 » et « immunoglobuline à la cure C1 » étaient des variables qualitatives à plusieurs modalités.

La variable « type de switch » était répartie en quatre classes : « pas de switch », « switch Privigen® », « switch Octagam® », « première cure ».

Enfin, la durée de la cure, la dose par kg, la dose par kg et par jour, le débit initial et le débit final ont été présentés sous la forme de moyenne.

II.3.4.4. Analyse statistique

II.3.4.4.1. Logiciels

Les données ont été analysées sur les logiciels Excel® et Xlstat®.

II.3.4.4.2. Méthodes

II.3.4.4.2.1. Description des populations

Pour les descriptions de populations ont été calculés :

-variables qualitatives : effectifs et proportions

-variables quantitatives : moyennes et écarts-types

II.3.4.4.2.2. Comparaison des groupes

Les tests statistiques utilisés pour comparer les groupes ont été :

-pour les variables qualitatives : test du Khi² de Pierson ou test non paramétrique de Fisher exact en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5

-pour les variables quantitatives : test de Student

Le seuil de significativité était de 0,05.

II.3.4.4.2.3. Identification des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables

Le critère d'analyse était sous la forme d'une variable qualitative dichotomique, permettant l'utilisation de la méthode de régression logistique conditionnelle multivariée. Nous avons testé l'association entre la survenue d'effet indésirable et chaque variable explicative. La force de l'association a été estimée par des rapports de côtes ou odds-ratio (OR) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95%.

Une régression logistique univariée a tout d'abord été réalisée afin d'estimer le lien brut entre chaque facteur de risque et le critère d'analyse. Puis, les variables sélectionnées en univariée avec un seuil de significativité égal à 0,20 ($p < 0,20$) ont été introduites dans un modèle multivarié.

La méthode de pénalisation de Firth a été utilisée pour l'analyse univariée de certaines variables dont les écarts types étaient élevés par rapport à la moyenne du paramètre.

II.4. Résultats

II.4.1. Répartition des profils de patients

Le profil d'un patient est caractérisé par la ou les spécialités qu'il aura reçu à la cure C-1, C1 et C2. Par commodité, les spécialités seront désignées par leur première lettre : K pour Kiovig®, P pour Privigen®, O pour Octagam®. Le terme « Aucune » désigne l'absence de cure.

Au total, 78 patients ont été inclus dans l'étude.

Tableau 4 : Répartition des profils de patients

Spécialité C-1	Spécialité C1	Spécialité C2	Effectif
Aucune	K	K	3
Aucune	K	P	1
O	K	K	10
O	O	Aucune	1
O	O	O	13
O	O	P	4
O	P	O	1
O	P	P	3
P	K	K	34
P	K	Aucune	4
P	K	P	1
P	O	O	1
P	P	P	2

II.4.2. Recueil et remplissage des fiches

Tableau 5: Taux de remplissage des fiches de recueil

	Tous pôles n=78		Pôle CVR n=18		Pôle I3LM n=15		Pôle NEURO n=13		Pôle PEDIA n=28		Pôle URO n=4	
	C1 n=78	C2 n=73	C1 n=18	C2 n=17	C1 n=15	C2 n=15	C1 n=13	C2 n=10	C1 n=28	C2 n=27	C1 n=4	C2 n=4
Effectifs par cure	72 (92,3)	26 (35,6)	16 (88,9)	11 (64,7)	11 (73,3)	1 (6,7)	13 (100)	0 (0)	28 (100)	10 (37,0)	4 (100)	4 (100)
Fiches retournées, n (%)	72 (92,3)	26 (35,6)	16 (88,9)	11 (64,7)	11 (73,3)	1 (6,7)	13 (100)	0 (0)	28 (100)	10 (37,0)	4 (100)	4 (100)
Items complétés, n (%)												
Hydratation	70 (97,2)	24 (92,3)	16 (100)	11 (100)	11 (100)	1 (100)	12 (92,3)	-	28 (100)	9 (90)	4 (100)	2 (50)
Pompe	61 (84,7)	24 (92,3)	12 (75)	11 (100)	10 (90,9)	1 (100)	7 (53,8)	-	28 (100)	10 (100)	4 (100)	1 (25)
Débits	54 (75)	23 (88,5)	10 (62,5)	8 (72,7)	8 (72,7)	1 (100)	1 (7,7)	-	26 (92,9)	7 (70)	3 (75)	1 (25)
Évènement durant l'administration	59 (81,9)	23 (88,5)	14 (87,5)	9 (81,8)	11 (100)	1 (100)	6 (46,1)	-	24 (85,7)	8 (80)	4 (100)	2 (50)
EI durant la cure	58 (80,6)	23 (88,5)	14 (87,5)	9 (81,8)	9 (81,8)	0 (0)	1 (7,7)	-	24 (85,7)	8 (80)	4 (100)	2 (50)
Clairance rénale	26 (35,1)	10 (38,5)	16 (100)	10 (90,9)	7 (63,6)	0 (0)	1 (7,7)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antécédent d'intolérance	30 (41,7)	10 (38,5)	15 (93,8)	10 (90,9)	8 (72,7)	0 (0)	1 (7,7)	-	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)
Prémédication	28 (38,9)	10 (38,5)	13 (86,7)	9 (81,8)	9 (81,8)	0 (0)	1 (7,7)	-	0 (0)	0 (0)	4 (100)	2 (50)
Facteurs de risque d'IR	28 (38,9)	10 (38,5)	14 (87,5)	10 (90,9)	9 (81,8)	0 (0)	1 (7,7)	-	0 (0)	0 (0)	3 (75)	1 (25)
EI durant la cure précédente	29 (40,3)	10 (38,5)	14 (87,5)	10 (90,9)	9 (81,8)	0 (0)	1 (7,7)	-	0 (0)	1 (10)	4 (100)	1 (25)
EI depuis la dernière cure	29 (40,3)	10 (38,5)	14 (87,5)	10 (90,9)	9 (81,8)	0 (0)	1 (7,7)	-	0 (0)	1 (10)	4 (100)	1 (25)
Pourcentage global d'items complétés	59,6	61,9	86,4	88,4	82,6	36,4	23,1	-	42,2	40	84,1	31,8

Concernant le nombre de fiches reçues, les résultats sur l'ensemble des pôles montrent que la fiche de recueil C1 a été remplie pour 92,3% des patients contre 35,6% pour la fiche de recueil C2. Les résultats par pôle montrent que 100% des fiches de recueil C1 ont été reçues pour les pôles NEURO, PEDIA et URO contre 88,9% pour le CVR et 73,3% pour l'I3LM. Pour la fiche de recueil C2, elle a été reçue dans 100%, 64,7%, 37%, 6,7% et 0% des cas respectivement pour les pôles URO, CVR, PEDIA, I3LM et enfin NEURO.

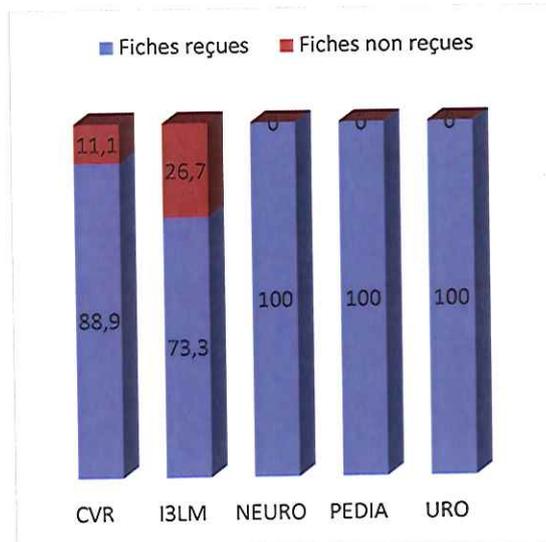


Figure 1 : Taux de réception des fiches C1 (%)

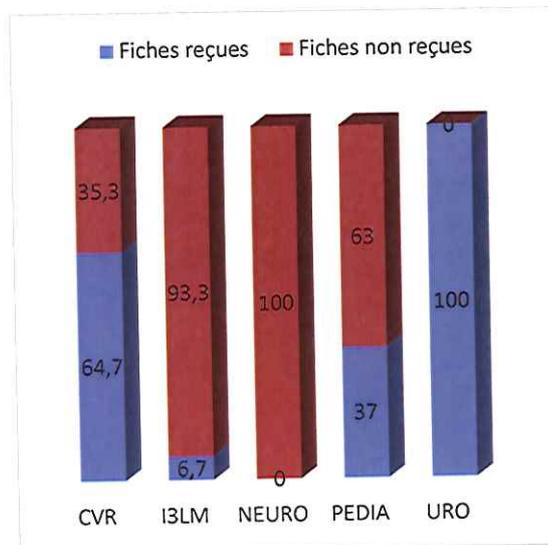


Figure 2 : Taux de réception des fiches C2 (%)

De plus, le taux de remplissage moyen des items pour l'ensemble des pôles est de 59,6 et 61,9% respectivement pour les fiches C1 et C2. Les résultats par pôle varient de 23,1 à 86,4% pour la fiche C1 et de 31,8 à 88,4% pour la fiche C2.

Enfin, concernant le remplissage des différents items, les résultats sur l'ensemble des pôles montrent des taux pour la fiche C1 variant de 75% à 97,2% pour les items de la deuxième partie (celle remplie par l'infirmière) contre 35,1 à 41,7% pour les items de la troisième partie (celle remplie par le médecin). Quant à la fiche C2, le taux de remplissage varie de 88,5 à 92,3% pour les items de la deuxième partie contre 38,5% pour les items de la troisième partie.

II.4.3. Description de la population et des effets indésirables

II.4.3.1. Description de la population ayant présenté un effet indésirable

II.4.3.1.1. Caractéristiques liées au patient

Sur les 78 patients ayant reçu la cure C1, 15 (19,2%) ont déclaré un ou plusieurs effets indésirables durant la cure et/ou l'intercure. 73,3% étaient âgés de plus de 18 ans et 53,3% étaient des femmes. Concernant leurs comorbidités, leur clairance moyenne était de 111,64 ml/mn, 6,7% avaient une insuffisance rénale et 26,7% avaient un diabète. De plus, 80% des patients avaient un traitement de fond et leur nombre moyen de médicaments N/D était de 1,53.

L'indication de traitement était pour 53,3% d'entre eux à visée immunomodulatrice et pour les 46,7% restants à visée substitutive.

Les patients provenaient pour 40,0% d'entre eux du pôle NEURO, 33,3% du pôle CVR et 26,7% du pôle PEDIA.

Enfin, 37,5% d'entre eux avaient un antécédent d'intolérance aux immunoglobulines.

II.4.3.1.2. Caractéristiques liées à la cure

L'immunoglobuline administrée à la cure C1 était Kiovig® chez 11 patients (73,3%), Octagam® chez 3 patients (20,0%) et Privigen® chez un patient (6,7%). Le pourcentage de patients ayant présenté un ou des effets indésirables par spécialité reçue à C1 était 20,8% pour le Kiovig®, 15,8% pour l'Octagam® et 16,7% pour le Privigen®.

L'immunoglobuline administrée à la cure précédente était Octagam® chez 8 patients (53,3%), Privigen® chez 3 patients (20%) et 4 patients (26,7%) n'en avaient pas reçu. Le pourcentage de patients ayant présenté un ou des effets indésirables par spécialité reçue à C-1 était 25,0% pour l'Octagam®, 7,1% pour Privigen® et 100% pour ceux n'en ayant pas reçu.

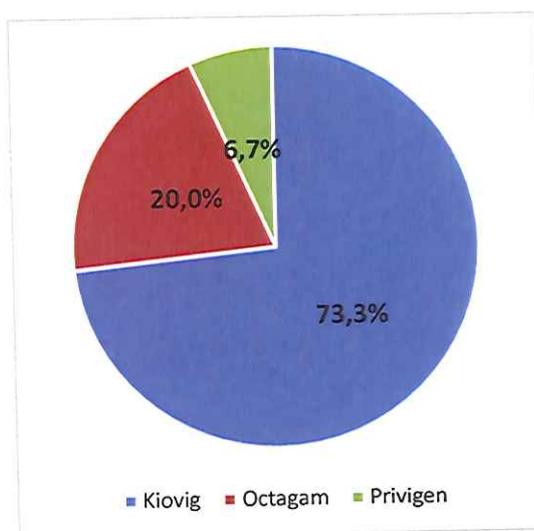


Figure 3 : Immunoglobuline à la cure C1

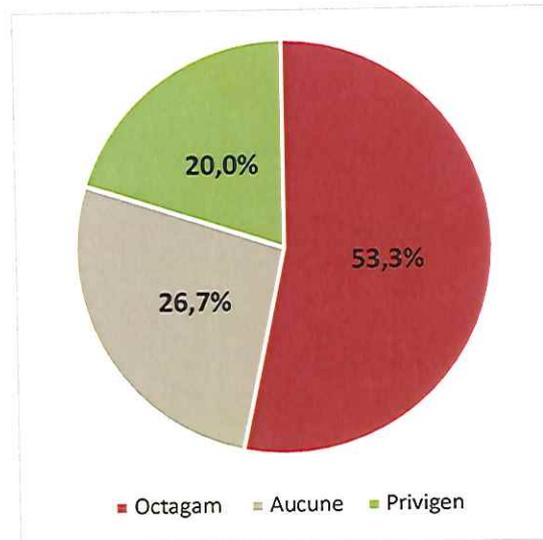


Figure 4 : Immunoglobuline à la cure C-1

Les profils étaient répartis de la manière suivante : 20% n'avaient pas réalisé de switch, 20% avaient réalisé un switch à partir de Privigen® et 33,3% à partir d'Octagam®, 26,7% recevaient leur première cure.

La durée de la cure était en moyenne de 2,53 jours et la dose rapportée au poids de 1,15 g/kg. 86,7% des patients avaient reçu une hydratation dont 73,3% une hydratation IV.

60% des cures avaient été administrées par pompe avec un débit initial et final moyens respectivement de 0,06 mg/kg/h et 0,24 mg/kg/h. Une modification du débit durant l'administration avait été faite dans 100% des cas.

Enfin, 57,1% des patients avaient reçu une prémédication.

II.4.3.2. Description des effets indésirables et de leur prise en charge

Parmi les 15 patients ayant présenté un effet indésirable, 6 (40,0%) ont présenté un ou des EI durant la cure, 8 (53,3%) durant l'intercure et enfin un patient (6,7%) durant la cure et l'intercure.

Au total, 14 effets indésirables durant la cure et 13 durant l'intercure ont été déclarés. Le nombre d'effets indésirables par patient variait de 1 à 5 pendant la cure avec une moyenne par patient de 2,0 et de 1 à 3 pendant l'intercure avec une moyenne par patient de 1,4. Sur l'ensemble cure et intercure, le nombre moyen d'effets indésirables par patient était de 1,8.

Selon le dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA), il y a eu 3 affections de la peau et des tissus mous, 7 affections du système nerveux, 7 affections gastro-intestinales, 2 affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, 1 affection vasculaire et enfin 7 troubles généraux et anomalies au site d'administration.

Un seul effet indésirable a été grave selon la définition de pharmacovigilance, entraînant une ré-hospitalisation le lendemain de l'administration. Il s'agissait d'un syndrome méningé associant fièvre, céphalée et vomissement chez une enfant de trois ans. L'évolution a été favorable sous traitement symptomatique.

Tableau 6 : Description et répartition des effets indésirables par système d'organe

Effets indésirables	Nombre de patient
Affections de la peau et du tissu sous-cutanée	3
Prurit	1
Érythème	2
Affections du système nerveux	7
Malaise	1
Maux de tête	6
Affections gastro-intestinales	7
Douleur abdominale	1
Nausée	4
Vomissement	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	2
Bronchospasme	1
Oppression thoracique	1
Affections vasculaires	1
Hypotension	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7
Asthénie	2
Douleur	1
Fièvre	2
Frisson	1
Syndrome pseudo-grippal	1
Total général	27

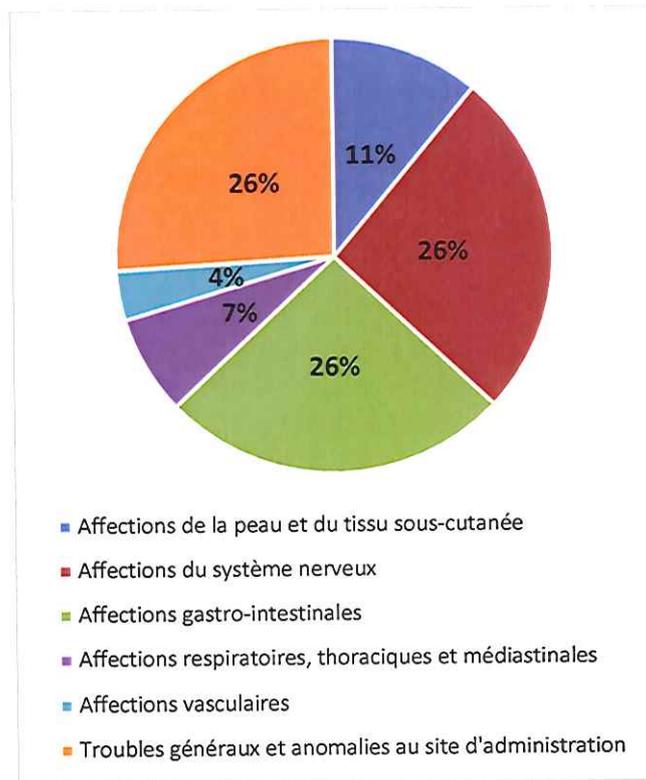


Figure 5 : Répartition des effets indésirables par système d'organe

Concernant les 7 événements indésirables déclarés durant la cure, 2 ont nécessité un arrêt temporaire de l'administration avec une reprise à débit plus faible et un autre une simple réduction de débit. Dans les 3 cas, le débit initial était supérieur à celui recommandé dans le RCP. De plus, une hydratation IV avait été prescrite chez 6 patients. Enfin, 2 patients avaient un traitement symptomatique prescrit en « si besoin », dont l'administration n'a pas pu être vérifiée et chez 2 autres patients, la prescription et l'administration d'un traitement symptomatique ont été réalisées suite à la survenue de l'effet indésirable.

Concernant les 9 événements indésirables déclarés durant l'intercure, le délai d'apparition a été de quelques heures pour 7 patients, de 48h pour un patient et d'une semaine pour un autre patient. La durée de l'évènement indésirable a été de moins de 24h chez 3 patients, de 48 à 72h chez 3 patients et de plus de 72h chez 3 patients. De plus, une hydratation IV avait été prescrite chez 5 patients. Enfin, un traitement préventif avait été prescrit chez 2 patients dont un a été administré de façon certaine. La prise d'un traitement symptomatique à domicile n'a pas pu être étudiée.

II.4.4. Évaluation de l'impact du switch sur la survenue d'effets indésirables

II.4.4.1. Première comparaison : Non switch vs Switch

II.4.4.1.1. Description et comparaison des populations

Tableau 7: Caractéristiques des populations Non switch vs Switch

Caractéristiques, m ± σ ou n (%)	Groupe 1 : Non switch n=20	Groupe 2 : Switch n=54	p-value
Concernant le patient			
Age (années)	21,00 ± 26,69	49,59 ± 24,55	< 0,0001
Sexe ratio M/F	1	1,16	0,983
Poids (kg)	40,30 ± 23,17	63,86 ± 23,08	0,0002
Clairance (ml/mn)	159,74 ± 65,49	93,60 ± 52,22	< 0,0001
Insuffisance rénale	0 (0)	9 (17)	0,102
Diabète	3 (15)	6 (11)	0,698
Indication substitutive	15 (75)	36 (67)	0,685
Traitement de fond	17 (85)	45 (85)	1,000
Nombre de médicaments N/D	1,80 ± 1,67	1,98 ± 1,79	0,696
Antécédent d'intolérance	4 (57)	7 (19)	0,058
Concernant la cure C1			
Durée (jours)	1,10 ± 0,45	1,80 ± 1,48	0,043
Dose/kg (g/kg)	0,69 ± 0,37	0,88 ± 0,68	0,254
Dose/kg/j (g/kg/j)	0,63 ± 0,24	0,51 ± 0,25	0,072
Hydratation IV et/ou VO	5 (25)	43 (80)	< 0,0001
Pompe	20 (100)	38 (75)	0,014
Débit initial (g/kg/h)	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,04	0,248
Débit final (g/kg/h)	0,26 ± 0,08	0,28 ± 0,16	0,708
Débit progressif	18 (100)	23 (77)	0,036
Évènement	0 (0)	4 (10)	0,297
Prémédication	2 (10)	16 (36)	0,061

Concernant les caractéristiques du patient, les patients du groupe 2 étaient significativement plus âgés que ceux du groupe 1 (49,59 vs 21,00, $p < 0,0001$) et leur poids moyen était également plus élevé (63,86 vs 40,30, $p=0,0002$). Au contraire la clairance rénale était significativement plus élevée dans le groupe 1 (159,74 vs 93,60, $p < 0,0001$). Les autres critères n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Concernant les caractéristiques de la cure C1, les valeurs étaient significativement plus élevées dans le groupe 2 pour la durée de la cure (1,80 vs 1,10, $p=0,043$) et l'hydratation (80% vs 25%, $p < 0,0001$). Au contraire, les résultats étaient significativement plus élevés dans le groupe 1 pour l'utilisation de la pompe (100% vs 75%, $p=0,014$) et la modification du débit (100% vs 77%, $p=0,036$). Les autres critères n'étaient pas significativement différents.

II.4.4.1.2. Analyse statistique de la survenue des effets indésirables

Tableau 8: Survenue d'effets indésirables, comparaison Non switch vs Switch

n (%)	Non switch n=20	Switch n=54	p-value
Cure C1	2 (10)	4 (7)	0,659
Intercure C1C2	2 (10)	4 (7)	0,659
Cure C1 + Intercure C1C2	4 (10)	8 (7)	0,735
Patients avec EI C1 et/ou C1C2	3 (15)	8 (15)	1,000

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les quatre variables.

Ainsi, les patients qui ont changé de spécialité à la cure C1 n'ont pas présenté d'avantage d'effets indésirables que ceux n'ayant pas changé de spécialité.

II.4.4.2. Deuxième comparaison : OOO + PPP vs OKK + PKK

II.4.4.2.1. Description et comparaison des populations

Tableau 9: Caractéristiques des populations OOO + PPP vs OKK + PKK

Caractéristiques m ± σ ou n (%)	Groupe 1 : OOO + PPP n=15	Groupe 2 : OKK + PKK n=44	p-value
Concernant le patient			
Age (années)	8,60 ± 4,67	46,43 ± 25,16	< 0,0001
Sexe ratio M/F	0,88	1,09	0,939
Poids (kg)	31,54 ± 17,45	61,92 ± 23,83	< 0,0001
Clairance (ml/mn)	179,45 ± 56,67	95,59 ± 56,30	< 0,0001
Insuffisance rénale	0 (0)	8 (18)	0,100
Diabète	3 (20)	4 (9)	0,360
Indication substitutive	12 (80)	34 (77)	1,000
Traitement de fond	12 (80)	35 (81)	1,000
Nombre de médicaments N/D	1,53 ± 1,77	2,05 ± 1,88	0,359
Antécédent d'intolérance	3 (100)	7 (21)	0,017
Concernant la cure C1			
Durée (jours)	1 ± 0	1,36 ± 1,01	0,173
Dose/kg (g/kg)	0,66 ± 0,25	0,72 ± 0,58	0,672
Dose/kg/j (g/kg/j)	0,66 ± 0,25	0,53 ± 0,27	0,121
Hydratation IV et/ou VO	2 (13)	33 (75)	< 0,0001
Pompe	15 (100)	36 (86)	0,325
Débit initial (g/kg/h)	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,03	0,162
Débit final (g/kg/h)	0,28 ± 0,08	0,28 ± 0,15	0,904
Débit progressif	14 (100)	22 (79)	0,083
Évènement	0 (0)	2 (5,88)	1,000
Prémédication	2 (13)	11 (30,55)	0,297

Concernant les caractéristiques du patient, les patients du groupe 2 étaient significativement plus âgés que ceux du groupe 1 (46,43 vs 31,60, $p < 0,0001$) et leur poids était plus élevé (61,92 vs 31,54, $p < 0,0001$). Au contraire les patients du groupe 1 présentaient une clairance significativement plus élevée (179,45 vs 95,59, $p < 0,0001$) et avaient d'avantage d'antécédents d'intolérances que ceux du groupe 2 (100% vs 21%, $p=0,017$). Les autres critères n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Concernant les caractéristiques de la cure C1, l'hydratation était plus fréquente dans le groupe 2 (75% vs 13%, $p < 0,0001$). Les autres critères n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

II.4.4.2.2. Analyse statistique de la survenue des effets indésirables

Tableau 10: Survenue d'effets indésirables, comparaison OOO + PPP vs OKK + PKK

n (%)	OOO + PPP n=15	OKK + PKK n=44	p-value
Cure C1	2 (13)	2 (5)	0,265
Intercure C1C2	2 (13)	4 (9)	0,638
Cure C1 + Intercure C1C2	4 (13)	6 (7)	0,273
Patients avec EI C1 et/ou C1C2	3 (20)	6 (14)	0,680

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les quatre variables.

Ainsi, les patients chez qui la substitution par Kiovig® à la cure C1 a été réalisée n'ont pas présenté d'avantage d'effets indésirables que ceux n'ayant pas changé de spécialité sur l'ensemble des 3 cures.

II.4.4.3. Troisième comparaison : OOO vs OKK

II.4.4.3.1. Description et comparaison des populations

Tableau 11: Caractéristiques des populations OOO vs OKK

Caractéristiques m ± σ ou n (%)	Groupe 1 : OOO n=13	Groupe 2 : OKK n=10	p-value
Concernant le patient			
Age (années)	7,77 ± 3,98	51,30 ± 26,80	< 0,0001
Sexe ratio M/F	0,63	1,5	0,414
Poids (kg)	27,02 ± 12,39	62,61 ± 26,18	0,012
Clairance (ml/mn)	188,00 ± 50,53	111,01 ± 58,41	0,006
Insuffisance rénale	0 (0)	1 (10)	0,435
Diabète	2 (15)	1 (10)	1
Indication substitutive	11 (85)	6 (60)	0,341
Traitement de fond	10 (77)	8 (80)	1
Nombre de médicaments N/D	1,62 ± 1,79	2,30 ± 2,28	0,448
Antécédent d'intolérance	2 (100)	3 (43)	0,152
Concernant la cure C1			
Durée (jours)	1,00 ± 0	2,20 ± 1,60	0,017
Dose/kg (g/kg)	0,65 ± 0,24	1,07 ± 0,76	0,087
Dose/kg/j (g/kg/j)	0,65 ± 0,24	0,49 ± 0,16	0,112
Hydratation IV et/ou VO	1 (8)	8 (80)	0,001
Pompe	13 (100)	5 (56)	0,017
Débit initial (g/kg/h)	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,03	0,306
Débit final (g/kg/h)	0,25 ± 0,01	0,14 ± 0,09	0,001
Débit progressif	12 (100)	5 (100)	1
Évènement	0 (0)	2 (29)	0,137
Prémédication	2 (15)	5 (50)	0,169

Concernant les caractéristiques du patient, les patients du groupe 2 étaient significativement plus âgés que ceux du groupe 1 (51,30 vs 7,77, $p < 0,0001$) et leur poids était plus élevé (62,61 vs 27,02, $p=0,012$). Au contraire les patients du groupe 1 présentaient une clairance significativement plus élevée (188,00 vs 111,01, $p=0,006$). Les autres critères n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Concernant les caractéristiques de la cure C1, le groupe 2 présentait des valeurs significativement plus élevées pour la durée de la cure (2,20 vs 1,00, $p=0,017$) ainsi que pour l'hydratation (80% vs 7,69%, $p=0,001$). Cependant le débit final était significativement plus faible dans ce groupe (0,14 vs 0,25, $p=0,001$). Enfin, l'utilisation de la pompe était plus fréquente dans le groupe 1 (100% vs 56%, $p=0,017$).

II.4.4.3.2. Analyse statistique de la survenue des effets indésirables

Tableau 12: Survenue d'effets indésirables, comparaison OOO vs OKK

n (%)	OOO n=13	OKK n=10	p-value
Cure C1	2 (15)	2 (20)	1,000
Intercure C1C2	2 (15)	2 (20)	1,000
Cure C1 + Intercure C1C2	4 (15)	4 (20)	0,713
Patients avec EI C1 et/ou C1C2	3 (23)	4 (40)	0,650

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les quatre variables.

Ainsi les patients ayant reçu Kiovig® à partir de la cure C1 n'ont pas présenté d'avantage d'effets indésirables que ceux ayant reçu Octagam® durant les 3 cures.

II.4.5. Identification des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables

II.4.5.1. Prise en compte des effets indésirables survenus au cours de la cure C1 et/ou de l'intercure C1C2

Analyse univariée

Les variables significativement associées à la survenue d'effets indésirables au décours de l'administration de la cure C1 avec un seuil de significativité de 0,20 étaient : le pôle, le diabète, l'indication, l'immunoglobuline administrée à la cure C-1, le type de switch, le switch à partir d'Octagam® ou Privigen®, la durée de la cure, la dose par kg, l'hydratation, l'utilisation de la pompe, la présence d'un évènement, la prescription d'une prémédication.

La fréquence de survenue d'effets indésirables augmentait significativement chez les patients provenant du pôle NEURO (OR=26,87 ; IC 95% [1,20 ; 600,00]) et chez les patients dont l'immunoglobuline à la cure C-1 était Octagam® (OR=3,92 ; IC 95% [1,04 ; 15,26]).

De plus, les patients avaient d'avantage d'effets indésirables lorsqu'ils réalisaient leur première cure (OR=101,62 ; IC 95% [3,23 ; 3198,94]) ou lorsqu'ils switchaient à partir d'Octagam® par rapport à ceux qui switchaient à partir de Privigen® (OR=6,85 ; IC 95% [1,38 ; 34,14]).

L'absence d'utilisation d'une pompe pour l'administration des Ig augmentait significativement le nombre d'effets indésirables (OR=3,71 ; IC 95% [1,07 ; 12,87]) ainsi que l'apparition d'un évènement durant la cure (OR=8,81 ; IC 95% [1,27 ; 61,32]).

Enfin, la dose rapportée au poids (OR=1,38 ; IC 95% [1,02 ; 5,04]) et la durée de la cure (OR=1,54 ; IC 95% [1,09 ; 2,19]) étaient significativement plus élevées chez les patients ayant présenté un effet indésirable.

Analyse multivariée

Aucune variable n'était significativement associée à la survenue d'effets indésirables au décours de l'administration de la cure 1.

Tableau 13 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la survenue d'effet indésirable à la cure C1 et/ou intercure C1C2

Variables m ± σ ou n (%)	Survenue d'effet indésirable à la cure C1 et/ou à l'intercure C1C2		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OUI n=15	NON n=63	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Concernant le patient						
Pôle				0,017		
I3LM	0 (0,0)	15 (23,8)	Référence		Référence	
CVR	5 (33,3)	13 (20,6)	12,63 (0,58-275,28)		3,90 (0,09-163,25)	0,475
NEURO	6 (40,0)	7 (11,1)	26,87 (1,20-600,00)		0,35 (0,01-365,07)	0,767
PEDIA	4 (26,7)	24 (38,1)	5,69 (0,26-124,29)		7,45 (0,26-212,71)	0,241
URO	0 (0,0)	4 (6,4)	3,44 (0,04-273,30)		6,98 (0,02-3141,77)	0,533
Age (années)				0,676		
18 ans et moins	4 (26,7)	23 (36,5)	Référence			
Plus de 18 ans	11 (73,3)	40 (63,5)	1,58 (0,45-5,54)			
Sexe				0,825		
Femme	8 (53,3)	29 (46,0)	Référence			
Homme	7 (46,7)	34 (54,0)	0,75 (0,24-2,31)			
Poids (kg)	61,27 ± 26,64	57,42 ± 24,69	1,01 (0,98-1,03)	0,594		
Clairance (ml/mn)	111,64 ± 57,48	110,04 ± 62,94	1,00 (0,99-1,01)	0,932		
Insuffisance rénale				1		
Non	14 (93,3)	55 (87,3)	Référence			
Oui	1 (6,7)	8 (12,7)	0,49 (0,06-4,26)			
Diabète				0,097		
Non	11 (73,3)	56 (90,3)	Référence		Référence	
Oui	4 (26,7)	6 (9,7)	3,39 (0,82-14,05)		2,28 (0,36-14,26)	0,38
Indication				0,067		
Immunomodulatrice	8 (53,3)	17 (27,0)	Référence		Référence	
Substitutive	7 (46,7)	46 (73,0)	0,33 (0,11-1,04)		0,25 (0,02-3,50)	0,305
Traitement de fond				0,44		
Non	3 (20,0)	8 (12,9)	Référence			
Oui	12 (80,0)	54 (87,1)	0,56 (0,13-2,35)			
Nombre de médicaments N/D	1,53 ± 1,46	1,98 ± 1,80	0,87 (0,61-1,23)	0,371		
Antécédent d'intolérance				0,391		
Non	5 (62,5)	28 (77,8)	Référence			
Oui	3 (37,5)	8 (22,2)	2,10 (0,41-10,75)			

Variables m ± σ ou n (%)	Survenue d'effet indésirable à la cure C1 et/ou à l'intercure C1C2		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OUI n=15	NON n=63	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Concernant la cure						
Immunoglobuline C-1				0,00012		
Privigen	3 (20,0)	39 (61,9)	Référence			
Octagam	8 (53,3)	24 (38,1)	3,92 (1,04-15,26)			
Aucune	4 (26,7)	0 (0,0)	101,62 (3,23-3198,94)			
Immunoglobuline C1				0,896		
Privigen	1 (6,7)	5 (7,9)	Référence			
Octagam	3 (20,0)	16 (25,4)	0,94 (0,08-11,15)			
Kiovig	11 (73,3)	42 (66,7)	1,31 (0,14-12,39)			
Switch				1		
Non	3 (27,3)	17 (27,0)	Référence			
Oui	8 (72,7)	46 (73,0)	0,99 (0,23-4,15)			
Type de switch				0,00014		
Pas de switch	3 (20,0)	17 (27,0)	Référence		Référence	
Switch à partir de Privigen	3 (20,0)	37 (58,7)	0,47 (0,09-2,35)		0,35 (0,03-4,27)	0,409
Switch à partir de Octagam	5 (33,3)	9 (14,3)	2,89 (0,58-14,36)		1,88 (0,14-24,86)	0,631
Première cure	4 (26,7)	0 (0,0)	45,02 (1,40-1450,32)		15,35 (0,19-1228,47)	0,222
Switch Privigen ou Octagam				0,021		
Switch à partir de Privigen	3 (37,5)	37 (80,4)	Référence			
Switch à partir de Octagam	5 (62,5)	9 (19,6)	6,85 (1,38-34,14)			
Durée de la cure (jours)	2,53 ± 1,89	1,48 ± 1,19	1,54 (1,09-2,19)	0,008	1,27 (0,31-5,27)	0,739
Dose (g/kg)	1,15 ± 0,74	0,78 ± 0,59	1,38 (1,02-5,04)	0,041	0,67 (0,04-10,88)	0,776
Dose journalière (g/kg/j)	0,50 ± 0,17	0,55 ± 0,26	0,97 (0,16-6,29)	0,475		
Hydratation IV ou VO				0,128		
Oui	13 (86,7)	39 (61,9)	Référence		Référence	
Non	2 (13,3)	24 (38,1)	0,30 (0,07-1,29)		0,16 (0,01-1,98)	0,154
Hydratation IV				0,238		
Oui	11 (73,3)	33 (52,4)	Référence			
Non	4 (26,7)	30 (47,6)	0,40 (0,11-1,39)			
Pompe				0,064		
Oui	9 (60,0)	51 (85,0)	Référence		Référence	
Non	6 (40,0)	9 (15,0)	3,71 (1,07-12,87)		2,16 (0,01-371,27)	0,769
Débit initial (mg/kg/h)	0,06 ± 0,03	0,05 ± 0,03	1,01 (0,98-1,03)	0,827		
Débit final (mg/kg/h)	0,24 ± 0,09	0,28 ± 0,14	0,98 (0,96-1,02)	0,446		
Modification débit				0,574		
Oui	6 (100,0)	36 (83,7)	Référence			
Non	0 (0,0)	7 (16,3)	0,37 (0,02-8,95)			
Évènement				0,039		
Non	8 (72,7)	47 (95,9)	Référence			
Oui	3 (27,3)	2 (4,1)	8,81 (1,27-61,32)			
Prémédication				0,176		
Non	8 (57,1)	41 (77,4)	Référence		Référence	
Oui	6 (42,9)	12 (22,6)	2,56 (0,74-8,84)		2,73 (0,39-19,12)	0,311

II.4.5.2. Prise en compte des effets indésirables survenus au cours de la cure C1

(Annexe 6)

Analyse univariée

Les variables significativement associées à la survenue d'effets indésirables au cours de l'administration de la cure C1 avec un seuil de significativité de 0,20 étaient : le diabète, l'immunoglobuline à la cure C-1, le type de switch, le switch à partir d'Octagam® ou de Privigen®, l'hydratation IV, le débit final et la présence d'un évènement.

La fréquence de survenue d'effets indésirables augmentait significativement chez les patients ayant un diabète (OR=6,58 ; IC 95% [1,27 ; 34,04]), chez les patients ayant réalisé un switch à partir d'Octagam® par rapport à ceux ayant réalisé un switch à partir du Privigen® (OR=10,64 ; IC 95% [1,02 ; 112,65]) et chez les patients ayant présenté un évènement durant la cure (OR=21,00 ; IC 95% [2,61 ; 169,20]).

Analyse multivariée

Le diabète était la seule variable significativement associée à la survenue d'effets indésirables (OR=15,62 ; IC 95% [1,72 ; 141,82]).

II.4.5.3. Prise en compte des effets indésirables survenus au cours de l'intercure C1C2

(Annexe 7)

Analyse univariée

Les variables significativement associées à la survenue d'effets indésirables au cours de l'intercure C1C2 avec un seuil de significativité de 0,20 étaient : le pôle, l'indication, l'antécédent d'intolérance, l'immunoglobuline à la cure C-1, le type de switch, la durée de la cure, la dose rapportée au poids, l'utilisation d'une pompe.

La fréquence de survenue d'effets indésirables augmentait significativement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunoglobuline à la cure C-1 (OR=60,00 ; IC 95% [4,15 ; 867,99]).

Analyse multivariée

Aucune variable n'était significativement associée à la survenue d'effet indésirable au décours de l'administration de la cure 1.

II.4.6. Étude des pratiques d'administration des immunoglobulines dans les services

Parmi tous les services rencontrés en décembre, neuf ont participé au recueil. Il s'agissait des hôpitaux de jour de pneumologie, rhumatologie, médecine interne, néphrologie adulte et pédiatrique, hémato-oncologie pédiatrique et enfin endocrinologie pédiatrique ainsi que l'hôpital conventionnelle de neurologie anti-inflammatoire et de pneumologie. A l'issue de l'étude, chaque service a été interrogé sur ses pratiques générales d'administration des immunoglobulines.

- Utilisation de la pompe

L'utilisation de la pompe était systématique dans tous les services sauf l'hôpital de jour de médecine interne qui l'utilisait qu'en cas de disponibilité et la neurologie inflammatoire qui ne l'utilisait jamais du fait de l'administration d'autres traitements dont l'utilisation de la pompe était prioritaire.

- Débit d'administration

Un débit progressif était effectué par tous les services sauf la neurologie inflammatoire.

Pour les services de pneumologie, le débit était progressif lors des premières administrations puis constant chez les patients recevant des immunoglobulines de manière chronique. Mais « depuis l'arrivée de la nouvelle spécialité Kiovig®, un débit progressif était utilisé de manière systématique ».

Certains services utilisaient les abaques mis à disposition par les laboratoires, il s'agissait de l'HDJ hémato-oncologie, des services de rhumatologie et des services de pneumologie.

En HDJ endocrinologie et en dialyse adulte, le médecin prescrivait le débit en fonction du poids.

En dialyse pédiatrique, le débit était calculé en fonction du poids et de la spécialité. Il était doublé toutes les 30mn ou toutes les 15mn « si le patient était habitué ».

En neurologie inflammatoire le débit constant était « réglé » à une goutte toutes les 3 à 4 secondes.

- Hydratation

Concernant l'hydratation, une hydratation IV était faite de manière systématique en neurologie inflammatoire et « quasi-systématique » en HC pneumologie.

En HDJ hémato-oncologie, elle était prescrite par le médecin en cas d'effet indésirable à la cure précédente.

Dans les hôpitaux de jour de médecine interne, pneumologie, rhumatologie et endocrinologie, l'hydratation IV était « non systématique, faite seulement si prescription ».

Enfin, en dialyse pédiatrique et adulte, il n'y avait pas d'hydratation IV réalisée.

Lorsqu'une hydratation IV était réalisée, le soluté utilisé était du plasmalyte pour les HDJ hémato-oncologie et endocrinologie, du NaCl 0,9% pour les services de pneumologie et le service de neurologie inflammatoire et enfin du NaCl 0,9% ou du Glucose 5% pour les HDJ médecine interne et rhumatologie. Le volume administré était de 250, 500 ou 1000 ml selon les services et les spécialités.

Concernant l'hydratation orale, elle était stimulée de manière systématique pour tous les services sauf le service de dialyse adulte où elle était restreinte à un ou deux verres. Pour le service d'HDJ endocrinologie, elle était surtout stimulée en cas d'absence d'hydratation IV.

II.5. Discussion

II.5.1. Principe de l'étude

La survenue d'effets indésirables due au switch aurait pu être mise en évidence selon une étude avant/après, en comparant la survenue d'effets indésirables chez un même patient aux cure C-1 et C1. Pour réaliser un recueil prospectif de la cure C-1, celui-ci aurait alors dû commencer début décembre, ce qui a été impossible à réaliser en raison d'un temps nécessaire à la rencontre des services et à la mise en place de la fiche de recueil.

Un recueil rétrospectif des informations de la cure C-1 a été réalisé à partir des dossiers informatiques et papiers. Cependant, de nombreuses informations concernant l'administration étaient manquantes engendrant un pourcentage d'items « non renseignés » très important. De plus, le recueil des effets indésirables était bien moins exhaustif, notamment dû à l'absence de la source d'information qu'étaient les infirmières. Ainsi, les résultats comparant la survenue d'effets indésirables de la cure C1 à la cure C-1, auraient été biaisés avec un risque de trouver, à tort, une proportion d'effets indésirables plus importante à la cure C1.

En raison de l'inclusion dans l'étude de patients ayant réalisé un switch à la cure C1 et de patients n'ayant pas réalisé de switch, il a donc été décidé de comparer la survenue d'effets indésirables lors de cette cure chez ces deux populations. Les données du recueil utilisées pour cette comparaison étaient l'administration et la tolérance à la cure C1, recueillies grâce à la fiche de recueil C1 ainsi que la tolérance durant l'intercure C1C2, recueillies grâce à la fiche de recueil C2. L'étude, initialement prévue pour deux mois, a finalement duré quatre mois, en raison de certaines intercures plus longues et de switches retardés.

II.5.2. Évaluation de la méthodologie

II.5.2.1. Conception de la fiche de recueil

La fiche de recueil était conçue de manière à récupérer toutes les informations qui auraient pu être absentes du dossier informatisé patient et notamment des courriers médicaux.

Les modalités d'administration étaient à remplir par l'infirmière, qui était la personne la plus à même de connaître ces informations. De même, la tolérance durant la cure était aussi complétée par l'infirmière, dont la surveillance régulière du patient durant l'administration permettait de détecter au mieux la survenue d'effet indésirable.

Au contraire, certains des items à remplir par le médecin concernaient les effets indésirables durant l'intercure ou la cure précédente. En effet le médecin, au cours de son entretien avec le patient, interrogeait celui-ci sur le déroulement de l'intercure et la survenue ou non d'un événement particulier. De même, un patient étant souvent suivi au long cours par le même médecin, celui-ci était le plus à même de savoir si la cure précédente s'était bien déroulée.

II.5.2.2. Organisation du recueil

- Avant l'étude

Les réunions avec les services se sont révélées indispensables. En effet tout d'abord il était important de présenter la nouvelle spécialité Kiovig® aux infirmières afin de répondre à leurs interrogations concernant notamment les modalités d'administration. De plus, la présentation

de l'étude était nécessaire afin d'expliquer aux infirmières les modalités et l'intérêt du bon remplissage des fiches de recueil.

Ces réunions étaient réalisées lors des transmissions de service, afin de réunir le plus d'infirmières possible.

Les services d'hémato-oncologie adulte, bien que consommateurs importants d'IgIV, n'ont pas été rencontrés et n'ont pas participé à l'étude.

- Pendant l'étude

Par manque de temps, le suivi du recueil n'a pas été réalisé pour la plupart des pôles. En effet, seul le pôle CVR a participé activement au recueil en missionnant un externe tous les vendredi matin pour récupérer les fiches dans les services.

La récupération des fiches s'est faite par fax ou courrier comme prévu initialement, sauf pour le pôle CVR dont les fiches étaient récupérées en main propre.

II.5.2.3. Recueil et interprétation des données

Les dossiers médicaux informatiques et papiers étaient consultés afin de compléter les informations manquantes dans les fiches de recueil, de récupérer celles qui n'étaient pas demandées dans ces fiches ou encore de vérifier les informations complétées par l'infirmière ou le médecin. En effet, comme vu précédemment dans la partie résultats, aucun item n'était rempli à 100% engendrant un travail de consultation des dossiers systématique.

Certaines informations nécessitaient une interprétation dont nous allons discuter les risques d'erreurs.

II.5.2.3.1. Tolérance durant la cure et l'intercure

Le risque principal lié au recueil de la tolérance, était la survenue d'un effet indésirable méconnu du personnel (infirmière ou médecin) ou d'un effet indésirable connu mais non reporté dans le dossier du patient. L'item était donc codé « 0 » ou « NR » à tort.

Concernant la tolérance durant la cure, chez l'enfant contrairement à chez l'adulte, l'item était codé « 0 » et non « NR » en l'absence d'information sur la feuille de suivi et le courrier. En effet, comme expliqué dans la méthodologie du recueil, la feuille de suivi contenait de nombreuses données sur le déroulement de la cure. Ainsi, le risque était considéré comme minime qu'un effet indésirable ait eu lieu sans aucune retransmission dans l'un des deux documents.

Finalement, le croisement des deux sources (fiche de recueil et dossier médical) a permis d'obtenir aucun « NR » concernant la tolérance durant la cure. Ce résultat était bien moins satisfaisant pour la tolérance durant l'intercure, codée « NR » pour 59% des patients. Cette proportion étant très importante, nous verrons plus tard que ces « NR » ont été pris en compte comme « absence d'effet indésirable » pour la réalisation des tests statistiques.

II.5.2.3.2. Hydratation et prémédication

- Chez l'adulte

Concernant l'hydratation, celle-ci était codée « 1 » à partir du moment où elle était prescrite, qu'elle apparaisse sur la pancarte comme administrée ou non. En effet, après consultation des infirmières sur les modalités d'administration, il en est ressorti que l'hydratation était

réalisée de manière systématique à partir du moment où elle était prescrite. Cependant, l'administration de celle-ci n'était pas forcément tracée sur le logiciel Orbis.

A l'inverse, certains services réalisaient de manière systématique une hydratation, sans que celle-ci ne soit forcément prescrite dans le logiciel Orbis. Ainsi, si aucune hydratation n'était prescrite ou mentionnée dans le courrier alors, afin de ne pas comptabiliser ces cas comme de réelles absences d'hydratation, l'information était notée « NR ».

Ont été considérés comme prémédication, tout traitement prescrit et administré afin de prévenir la survenue d'un effet indésirable chez le patient ainsi que tout traitement prescrit en « si besoin » et administré qu'en cas de survenue de l'effet indésirable.

La traçabilité de l'administration n'étant pas réalisée de manière systématique, seule la prescription était prise en considération. De même que pour l'hydratation, si aucune prémédication n'était prescrite ou mentionnée dans le courrier, alors l'information était codée « NR ». En effet, on peut supposer que l'administration chez le patient d'un traitement symptomatique tel que le paracétamol en cas de céphalée puisse dans certains cas avoir été faite sans la réalisation d'une prescription dans Orbis.

- Chez l'enfant

De même que pour les effets indésirables, l'absence de mention d'une prémédication ou hydratation sur les deux documents, feuille de suivi et courrier médical, était codée « 0 » en raison d'un risque minime que l'un d'eux ait pu être réalisé sans aucune traçabilité.

II.5.2.3.3. Débits d'administration et utilisation de la pompe

Le débit d'administration était très rarement tracé dans le logiciel Orbis et jamais tracé sur la feuille de suivi. Ainsi, la plupart des informations manquantes dans les fiches de recueil n'ont pas pu être complétées.

L'utilisation de la pompe a été complétée avec les informations recueillies lors de l'enquête auprès des infirmières sur les pratiques d'administration. Le risque d'erreur était considéré comme faible en raison de pratiques bien ancrées dans les services ayant utilisé ou non de la pompe.

II.5.2.3.4. Autres items

Les informations qui n'étaient pas retrouvées dans les dossiers médicaux étaient codées « NR ». Les variables hypovolémie et la déshydratation n'ont pas été analysées en raison d'un taux d'information recueilli dans les fiches très faible et d'une impossibilité de vérifier cette information dans les dossiers médicaux.

II.5.2.4. Analyse statistique

Concernant l'analyse multivariée, le seuil de significativité choisi pour l'intégration des variables était 0,20. Cependant, trois variables ont été exclues de l'analyse multivariée malgré une p-value inférieure à ce seuil. Il s'agissait tout d'abord des variables « switch Privigen® ou Octagam® » et « immunoglobuline à la cure C-1 ». En effet ces variables étaient trop liées à celle nommée « type de switch », entraînant une impossibilité d'estimer certains coefficients.

La troisième variable non utilisée était « évènement ». En effet, l'analyse qualitative de cette variable a révélé que sur les cinq cas, trois concernaient les modifications d'administration

réalisées suite à la survenue d'effet indésirable et deux n'avaient pas été renseignées. Cette variable reflète donc plutôt une conséquence et non une cause de la survenue d'effet indésirable et ne représente aucun intérêt dans l'analyse multivariée. Elle ne fera d'ailleurs pas l'objet d'une discussion ultérieure.

II.5.3. Discussion des résultats

II.5.3.1. Répartition des profils de patient

Le nombre de profils de patient était très important. En effet, lors de la mise en place du marché, il était prévu que les nouveaux patients reçoivent du Kiovig®, que les patients sous Privigen® passent sous Kiovig® et que les patients sous Octagam® restent sous Octagam®.

Cependant, le début du marché a été rythmé par de nombreuses tensions d'approvisionnement. La plus importante a été la rupture d'Octagam® entraînant le switch de certains patients sous Kiovig® ou Privigen®. Mais des tensions sur ces deux spécialités ont également eu lieu, provoquant des switches dont la nature dépendait des spécialités disponibles le jour où le patient recevait sa cure.

De plus, deux patients sont restés sous Privigen® du fait d'antécédents de mauvaise tolérance, entraînant un refus de la part du médecin et du patient de réaliser un switch.

Enfin, un patient n'ayant jamais reçu d'immunoglobuline a déclaré un effet indésirable sous Kiovig® à la cure C1, entraînant un switch sous Privigen® à la cure C2.

La diversité des profils s'est présentée à la fois comme un avantage et un inconvénient dans la réalisation de l'étude. En effet, l'inconvénient était la diminution des effectifs de chaque profil étudié, réduisant ainsi la puissance des tests statistiques. Cependant, en l'absence de problème d'approvisionnement, les deux profils avec des effectifs suffisants pour réaliser des tests statistiques auraient été PKK et OOO, populations dont la comparabilité aurait été discutable, du fait du choix initial du médecin de la prescription d'Octagam® ou de Privigen® à la cure C-1. Au contraire, la rupture en Octagam® a engendré la création d'un profil non attendu, OKK ainsi comparable au profil OOO. De même ce profil OKK a pu être couplé au profil PKK afin de les comparer aux deux profils réunis PPP et OOO. Le deuxième avantage était la possibilité d'étudier de manière plus globale deux types de populations : ceux réalisant un switch à la cure C1 à ceux ne réalisant pas de switch. Cette étude permettait de regrouper tous les profils afin d'obtenir à la fin des effectifs satisfaisants. Seuls les patients n'ayant pas reçu d'immunoglobuline à la cure C-1 n'ont pas été inclus. Enfin, la diversité des profils a permis d'ajouter des variables à la régression logistique telles que le type d'immunoglobuline aux cures C-1 et C1 et le type de switch.

II.5.3.2. Recueil et remplissage des fiches

Le remplissage de la première partie de la fiche de recueil n'a pas été étudié car celle-ci contenait des informations qui étaient collectées de manière systématique à partir des tableaux de suivi des pôles.

Le pourcentage de fiches reçues était bien meilleur pour la fiche C1 que pour la fiche C2. Ceci peut facilement s'expliquer par une lassitude au fil des semaines, du personnel médical et paramédical à remplir la fiche de recueil.

De plus, pour une fiche de recueil reçue, tous les items n'étaient pas remplis de manière systématique. En effet, en moyenne pour l'ensemble des pôles, seulement un peu plus de la

moitié des items étaient remplis avec des taux comparables pour la fiche C1 et C2. Le remplissage des items était très variable selon les pôles. Le pôle CVR avait les meilleurs taux de remplissage avec des résultats proches pour la fiche C1 et C2. Le pôle I3LM et URO ont montré des taux de remplissage bien meilleurs pour la fiche C1 que pour la fiche C2. Le pôle pédiatrie a maintenu le même taux de remplissage pour les deux fiches. Enfin, le pôle NEURO avait le taux de remplissage le plus faible.

Enfin, les items de la deuxième partie (remplie par l'infirmière) étaient bien plus complétés que ceux de la troisième partie (remplie par le médecin), que ce soit pour les fiches C1 ou C2. La faible participation des médecins au remplissage des fiches peut s'expliquer tout d'abord par leur absence à la réunion de présentation de l'étude, du fait de l'horaire non adapté et d'un manque de communication. De ce fait, malgré la note de service courant décembre les informant de la mise en place d'un travail de thèse en lien avec le changement de marché des immunoglobulines, les médecins découvraient souvent de manière fortuite ces fiches de recueil. De plus, celles-ci étaient la plupart du temps rangées dans la salle de soins des infirmières, qui après les avoir complétées, ne les transmettaient pas de manière systématique au médecin qui oubliait alors de compléter sa partie.

Comme évoqué précédemment, un travail important de consultation des dossiers médicaux a été réalisé afin de compléter les informations manquantes dans les fiches. Au final, la plupart des items ont pu être complétés à 100% ou presque. Seuls quatre items n'ont pas pu atteindre ce taux, il s'agissait du débit (68%), antécédent d'effet indésirable (58%), évènement durant la cure (77%) et enfin prémédication (86%).

II.5.3.3. Description de la population et des effets indésirables

II.5.3.3.1. Description de la population ayant présenté un effet indésirable

Caractéristiques liées au patient

La plupart des patients ayant présenté un effet indésirable étaient des adultes. La répartition était équivalente entre les hommes et les femmes. Très peu de patients avaient une insuffisance rénale mais plus d'un quart des patients avaient un diabète. La majorité des patients avaient un traitement de fond.

Les indications substitutives ou immunomodulatrices étaient réparties de manière équilibrée.

La plupart des patients provenaient du pôle NEURO, suivi du pôle CVR puis PEDIA. Enfin, un peu plus d'un tiers avaient un antécédent d'intolérance aux IgIV.

Caractéristiques liées à la cure

Concernant la spécialité reçue par les patients à C1, la plupart étaient sous Kiovig®, suivi d'Octagam® puis de Privigen®. Les patients sous Kiovig® étaient ceux ayant présenté le plus d'effets indésirables, suivi de Privigen® et Octagam®.

Ce résultat est à interpréter avec prudence. En effet, lors de la réunion réalisée dans les services, l'étude présentée était celle de la survenue d'effets indésirables lors du switch sous la nouvelle spécialité Kiovig®. Ainsi, on peut facilement imaginer que les infirmières et médecins aient été plus attentifs à la survenue d'effets indésirables chez les patients recevant du Kiovig® par rapport à ceux recevant du Privigen® ou de l'Octagam®. Le ressenti des patients, souvent habitués à recevoir la même immunoglobuline, a pu être aussi influencé par ce changement.

Concernant la spécialité reçue par les patients à C-1, la plupart étaient sous Octagam®, suivi de ceux qui n'en avaient pas reçu puis de Privigen®. Les patients qui n'avaient pas reçu d'immunoglobuline à la cure C-1 étaient des patients effectuant leur toute première cure. Tous ces patients ont présenté un effet indésirable. De plus, les patients ayant reçu Octagam® à C-1 ont présenté plus d'effets indésirables que ceux ayant reçu Privigen®.

Sur l'ensemble des patients ayant présenté un effet indésirable, la plupart était des patients ayant réalisé un switch, suivi de ceux qui recevaient leur première cure puis de ceux n'ayant pas changé de spécialité.

La durée moyenne de la cure ainsi que la dose étaient relativement élevées. La plupart des patients avaient reçu une hydratation. Un peu plus de la moitié des administrations avaient été réalisées avec une pompe et les débits moyens étaient conformes aux RCP. Enfin, un peu plus de la moitié des patients avaient reçu une prémédication.

II.5.3.3.2. Description des effets indésirables et de leur prise en charge

II.5.3.3.2.1. Pourcentage d'effets indésirables

Dans la plupart des études de tolérance, les effets indésirables considérés comme liés à l'administration des IgIV sont ceux survenant dans les 72h après le début de la perfusion. Dans notre cas, un seul effet indésirable est apparu au-delà des 72h. On peut donc considérer que 14 patients soit 17,9% ont présenté un ou des effets indésirables liés à l'administration des IgIV.

Dans la grande majorité des études, les patients sont suivis pendant plusieurs mois et reçoivent plusieurs cures. Les données qui en ressortent sont donc le pourcentage de patients ayant eu au moins un effet indésirable et le pourcentage de cures associées à la survenue d'effet indésirable. Évidemment, la multiplication des cures chez le patient, augmente son risque de présenter au moins un effet indésirable au décours de l'une d'entre elles. Ceci se traduit donc par un pourcentage élevé de patient ayant eu au moins un effet indésirable alors que le pourcentage de cures associées à la survenue d'effet indésirable reste faible.

Dans notre cas, une seule cure a été réalisée par patient et donc notre pourcentage de patients ayant eu au moins un EI au décours de la cure est égal au pourcentage de cures associées à la survenue d'effets indésirables.

Ce pourcentage est comparable à ceux retrouvés dans les études de tolérance des différentes spécialités. En effet, dans l'étude de phase III du Privigen®, 21% des cures étaient associées à la survenue d'effet indésirable dans les 72h suivant la cure (96). Pour l'Octagam®, ce pourcentage était de 14,5% (97). Concernant le Kiovig®, une étude menée sur 88 patients traités dans différentes indications, retrouvait que 9,9% des cures étaient associées à la survenue d'effet indésirable (98).

Ce pourcentage peut varier de façon importante selon les études. Ceci s'explique par leur hétérogénéité concernant les paramètres suivants : populations étudiées, indications de traitement, doses utilisées, modalités d'administration... Le rôle de ces différents paramètres dans la survenue des effets indésirables sera discuté dans une prochaine partie.

II.5.3.3.2.2. Délai de survenue des effets indésirables

Les effets indésirables étaient répartis de façon quasiment égale entre la cure et l'intercure.

En effet, le pourcentage de cures accompagnées d'effets indésirables survenus au cours de l'administration ou au cours de l'intercure étaient respectivement de 9,0 et 11,5%. De même, respectivement 52% et 48% des effets indésirables sont survenus durant la cure et l'intercure.

On distingue les EI immédiats, qui surviennent durant l'administration, et les EI retardés qui surviennent après l'administration. Les EI immédiats sont ceux liés au débit de perfusion, les réactions d'hypersensibilité, le TRALI et parfois l'urticaire. Les autres effets indésirables surviennent de manière retardée (99).

II.5.3.3.2.3. Nature des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent était le mal de tête (7,7% des patients, 22,2% des effets indésirables). Dans la plupart des études de tolérance, cet effet indésirable est le plus courant. Ainsi, dans une étude réalisée par Varga et al sur le Kiovig®, 38% des patients présentaient un mal de tête et celui-ci représentait 17,5% des effets indésirables (100).

Concernant les autres effets indésirables, tous étaient décrits dans la littérature. D'après les RCP, ils survenaient de manière fréquente ou très fréquente sauf l'oppression thoracique qui était peu fréquente et le bronchospasme qui n'était pas mentionné. Cependant, celui-ci fut retrouvé dans l'étude de tolérance réalisée par Dashti-Khavidaki et al, chez un patient atteint de déficit immunitaire commun variable (74).

Les paramètres biologiques n'ont pas été recueillis. Comme vu précédemment, les perturbations biologiques les plus fréquentes sont l'hyponatrémie et l'hémolyse. Ainsi, en pratique, les patients réalisant des bilans biologiques de manière régulière, l'observation d'un tel EI aurait été notifiée dans le courrier médical.

II.5.3.3.2.4. Prise en charge des effets indésirables

Le RCP recommande un arrêt ou une réduction du débit d'administration en cas de survenue d'effets indésirables. Ceci a été fait chez trois patients soit 3,8% des cures, en raison d'effet indésirable trop important, ce qui a permis une résolution des symptômes dans les trois cas. Cette fréquence d'arrêt ou de réduction de débit est un peu plus élevée que celle retrouvée dans la littérature et notamment dans l'étude de Stein et al sur le Privigen®, au cours de laquelle 2% des administrations ont été interrompues ou ralenties suite à un EI (96). Cependant, dans les deux cas, cela représente une minorité des patients.

Le RCP recommande une hydratation concomitante à l'administration des immunoglobulines. Parmi les 15 patients ayant eu un EI, 11 avaient reçu une hydratation. La pratique d'une hydratation chez les patients est très diverse. Dans la plupart des études, celle-ci n'est pas mentionnée et dans d'autres, une hydratation est réalisée de manière systématique. Le rôle de l'hydratation dans la prévention de la survenue d'effets indésirables sera discuté dans une prochaine partie.

Dans le RCP, aucune recommandation particulière n'est décrite pour la prise en charge médicamenteuse des EI. Dans notre cas, trois patients ont reçu un traitement symptomatique de manière certaine, ce qui représentait 18,8% des événements indésirables. Cependant, d'autres patients avaient une prescription en « si besoin » dont

l'administration n'a pas pu être vérifiée et surtout, la prise en charge des EI à domicile n'a pu être recueillie. Il semble logique, au vu de la nature des EI, que la prise d'un traitement symptomatique ait été plus fréquente. Dans une étude réalisée par Palabrica et al, 47% des EI avaient nécessité un traitement symptomatique dont 53% du paracétamol, 41% d'antihistaminique et 6% de corticoïde (101). L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a également été retrouvée dans de nombreuses publications (102).

II.5.3.3.2.5. Prévention des effets indésirables

Le RCP ne mentionne pas la nécessité de prescrire un traitement en prévention de la survenue d'effets indésirables. Parmi les 15 patients, deux avaient une prescription d'un traitement préventif dû à la présentation d'un effet indésirable durant l'intercure précédente.

Dans de nombreuses études, la prescription d'un traitement préventif est seulement réalisée en cas d'antécédent d'intolérance et parfois chez les patients effectuant leur première cure (103) (104).

II.5.3.4. Évaluation de l'impact du switch sur la survenue d'effets indésirables

II.5.3.4.1. Comparabilité des groupes

1^e comparaison : Non switch vs Switch

Concernant les caractéristiques générales des populations, le groupe 1 présentait un âge et un poids inférieurs ainsi qu'une clairance rénale supérieure au groupe 2. Ceci s'explique par le fait que 80% des patients du groupe 1 étaient des enfants, pour lesquels le switch n'avait pas été accepté par les médecins par crainte de la survenue d'effets indésirables.

Concernant les caractéristiques de la cure C1, la durée moyenne était inférieure dans le groupe 1. En effet, 75% des patients de ce groupe étaient traités pour une indication substitutive, dont la cure s'effectue sur une seule journée, contrairement aux indications immunomodulatrices dont la cure est réalisée sur plusieurs jours.

Le pourcentage de patients ayant reçu une hydratation était supérieur dans le groupe 2. En effet, tous les enfants du groupe 1 étaient hospitalisés dans le service d'hémo-oncologie où la prescription d'une hydratation n'était réalisée qu'en cas d'EI à la cure précédente.

L'utilisation de la pompe était supérieure dans le groupe 1. Effectivement, tous les services utilisaient une pompe de manière systématique sauf deux services et aucun des patients de ces deux services n'étaient dans le groupe 1.

Enfin, le pourcentage de débit progressif était supérieur dans le groupe 1. En effet, comme vu précédemment, seul le service de neurologie administrait les Ig selon un débit constant or il n'y avait pas de patients de neurologie dans le groupe 1.

Ces différences significatives pourraient remettre en question la comparabilité de ces deux groupes. Cependant, ceci est discutable. Tout d'abord, nous verrons que le poids, l'âge et l'utilisation de la pompe ne sont pas des variables influençant la survenue d'effets indésirables. La clairance est également une variable liée à l'âge et doit donc être interprétée avec le pourcentage d'insuffisance rénale, qui n'est pas significativement différent dans les deux groupes. Concernant la durée de la cure, la littérature semble montrer qu'elle n'influence pas la survenue d'effet indésirable. L'interprétation du débit progressif est

délicate en raison d'un nombre important de données manquantes dans le groupe 2. Cependant la réalisation moins fréquente d'un débit progressif dans ce groupe serait en faveur d'une augmentation de la survenue d'effet indésirable. Enfin, l'hydratation, moins répandue dans le groupe 1, augmenterait les effets indésirables dans ce groupe.

2e comparaison : OOO + PPP vs OKK + PKK

Dans le groupe 1, tous les patients étaient des enfants du service d'hémo-oncologie. Ainsi, l'âge, le poids, la clairance et l'hydratation étaient significativement différents pour les mêmes raisons que celles précédemment évoquées. La variable « antécédent d'intolérance » est difficilement interprétable en raison d'un nombre important de données manquantes.

L'impact de l'âge, du poids et de la clairance sur la survenue d'effets indésirables, est discutable pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment. Finalement, seules les variables « antécédent d'intolérance » et « hydratation », dont les pourcentages sont respectivement supérieurs et inférieurs dans le groupe 1, pourraient augmenter la survenue d'effets indésirables dans ce groupe.

3e comparaison : OOO vs OKK

Dans le groupe 1, tous les patients étaient des enfants du service d'hémo-oncologie. Ainsi, l'âge, le poids, la clairance et l'hydratation étaient significativement différents pour les mêmes raisons que celles précédemment évoquées. La durée de la cure était inférieure dans le groupe 1. En effet, 11 patients étaient traités pour une indication substitutive et deux patients pour un PTI, dont les cures sont réalisées sur une journée. Au contraire dans le groupe 2, quatre patients étaient traités pour une indication immunomodulatrice dont les cures ont été réalisées sur plusieurs jours. Le débit final était inférieur dans le groupe 2. Ce résultat est à interpréter avec prudence puisque seules cinq valeurs de débit final étaient renseignées. Cependant il semblerait qu'un débit plus faible ait été réalisé chez ces patients en prévention de la survenue d'effets indésirables due au switch. Enfin, l'utilisation de la pompe était systématique en hémo-oncologie expliquant le pourcentage élevé du groupe 1, alors que celui du groupe 2 était relativement faible dû à la présence de patients de neurologie.

L'impact de l'âge, du poids, de la clairance, de la durée et de la pompe sont discutables pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment. Finalement, seuls l'hydratation moins fréquente et le débit supérieur dans le groupe 1, pourraient augmenter la survenue d'effets indésirables dans ce groupe.

II.5.3.4.2. Analyse statistique

La première comparaison était la plus exhaustive en termes de profils de patients puisque seuls les patients n'ayant jamais reçu d'immunoglobuline à la cure C-1 étaient exclus. La deuxième comparaison était plus restrictive puisque seuls les switches de Privigen® ou Octagam® à Kiovig® étaient pris en compte. Cela permettait d'évaluer plus spécifiquement le switch vers la nouvelle spécialité de référence au CHU et donc celui le plus fréquent. Enfin, la dernière analyse était la plus ciblée puisqu'elle comparait des patients ayant reçu la même spécialité à la cure C-1, Octagam®. Malheureusement, la même comparaison avec

Privigen® n'a pas pu être réalisée en raison d'un nombre de patients trop restreint dans le groupe n'ayant pas réalisé de switch.

Pour les trois comparaisons, aucune différence significative n'a été mise en évidence. Les patients ayant changé de spécialité à la cure C1 n'avaient pas plus d'effets indésirables que ceux n'ayant pas changé.

Dans la littérature, aucune étude telle que celle-ci n'a été retrouvée.

Dans une étude réalisée par Matamoros et al, 35 patients atteints d'immunodéficience primaire ou secondaire, ont reçu deux cures de Flebogamma Dif® 5% puis ont été randomisés en deux groupes : l'un continuait à recevoir le dosage 5% tandis que l'autre recevait le dosage 10% (105). Avant randomisation, 4,3% des perfusions ont été associées à la survenue d'au moins un effet indésirable. Après randomisation, aucun effet indésirable n'a été retrouvé dans le groupe 5% tandis que 9,6% des perfusions du groupe 10% ont été accompagnées d'au moins un effet indésirable. La survenue d'effet indésirable n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p=0,057$).

Une étude similaire a été réalisée par Kuitwaard et al, dans laquelle 27 patients atteints de DIP traités par Gammagard® 5%, ont été randomisés en deux groupes : l'un continuait à recevoir la même spécialité tandis que l'autre recevait du Kiovig® 10% (106). La survenue d'effet indésirable n'était pas significativement différente entre les deux groupes sauf pour les frissons qui étaient plus fréquents dans le groupe Kiovig® ($p=0,03$).

Dans la première étude, seule la concentration changeait alors que dans la deuxième étude, la spécialité et la concentration étaient différentes. Cette deuxième étude s'apparente plus particulièrement à la comparaison des groupes OOO/OKK, l'Octagam® étant dosé à 5% et le Kiovig® à 10%. Dans ces deux études, une augmentation de la survenue d'effets indésirables a été observée mais celle-ci était minime.

Enfin, une étude de tolérance a été réalisée chez huit enfants atteints d'immunodéficience primaire, lors de l'administration d'une nouvelle spécialité, Privigen® (107). Ces huit patients avaient été choisis en raison de leurs antécédents d'effets indésirables sous l'ancienne spécialité. Quatre d'entre eux recevaient ainsi de manière systématique une prémédication. Le débit initial était inférieur aux recommandations puis augmenté progressivement en fonction de la tolérance du patient. Durant les six mois de l'étude, trois patients ont présenté un effet indésirable dont deux lors de la première administration. A la fin de l'étude, aucun patient ne nécessitait de prémédication et le débit moyen était supérieur à celui réalisé avec la spécialité précédente.

Cette étude montre que chez des patients ayant des intolérances aux IgIV, un changement de spécialité peut au contraire s'avérer bénéfique, d'autant plus si celui-ci est réalisé avec précaution.

L'ensemble de ces études ont montré qu'un changement de spécialité peut être réalisé avec sécurité. Cependant, il est préférable d'accompagner ce changement de mesures visant à prévenir la survenue d'effets indésirables. Celles-ci doivent être choisies au cas par cas, selon le profil des patients, comme nous le verrons dans la prochaine partie.

II.5.3.5. Impact des variables sur la survenue d'effets indésirables

Bien que toutes les variables avec un seuil de significativité inférieure à 0,20 aient été intégrées dans l'analyse multivariée, nous considérerons dans la discussion que seules les variables dont la p-value est inférieure ou égale à 0,05 en analyse univariée et/ou multivariée sont significativement associées à la survenue d'effets indésirables.

II.5.3.5.1. Age

L'âge n'est pas ressorti comme une variable significativement associée à la survenue d'effets indésirables.

Ce résultat est concordant à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, dans l'étude de Dashti-Khavidaki et al où 99 patients âgés de 2 à 57 ans ont reçu un total de 3004 perfusions, aucune association entre l'âge et la survenue d'effet indésirable n'a été mise en évidence (74). Ce constat a été également fait dans l'étude de Brennan et al où 459 patients âgés de 2 à 88 ans ont été suivis pendant 2 ans (104).

Certaines études se sont plus particulièrement intéressées aux âges extrêmes. Ainsi, Gelmont et al a réalisé une étude randomisée dans laquelle 383 patients âgés de 50 à 89 ans recevaient soit du placebo soit des IgIV (108). Aucune augmentation significative de la survenue d'effet indésirable n'a été mise en évidence entre les deux groupes. De même, dans l'étude de Kaba et al, où 115 patients âgés de 1 à 18 ans ont été suivis pendant un an, 25,2% des patients ont présenté au moins un effet indésirable (109). Ce résultat était comparable à celui retrouvé chez les adultes.

II.5.3.5.2. Sexe

Le sexe n'était pas une variable significativement associée à la survenue d'effet indésirable. Ceci a également été mis en évidence dans l'étude de Kaba et al chez les enfants ainsi que dans l'étude réalisée par Stangel et al sur 59 patients (109) (110).

II.5.3.5.3. Clairance rénale et insuffisance rénale

Les variables clairance rénale et insuffisance rénale n'étaient pas significativement associées à la survenue d'effet indésirable. Ainsi, les patients dont la fonction rénale est altérée ne présenteraient pas plus d'effets indésirables que les patients avec une fonction rénale normale.

L'effet indésirable principalement étudié chez les patients à fonction rénale altérée, est la survenue d'une insuffisance rénale aigue. Il a en effet été démontré que le risque d'insuffisance rénale aigue était plus important chez les sujets ayant une insuffisance rénale préexistante (111). Concernant les autres effets indésirables, seule une étude a été retrouvée. Dans celle-ci, réalisée par Jordan et al, 100 patients hémodialysés étaient randomisés en deux groupes : l'un recevait des immunoglobulines et l'autre un placebo (Albumine 0,1%). La fréquence d'effets indésirables était similaire dans les deux groupes (112).

Enfin, aucune étude comparant la survenue d'effets indésirables chez les patients à fonction rénale normale et altérée, n'a été retrouvée.

Dans les RCP, il est recommandé d'administrer les Ig au minimum de la dose et du débit de perfusion possible chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aigue.

II.5.3.5.4. Diabète

Le diabète apparaît comme une variable significativement associée à la survenue d'effets indésirables lors de la cure. Selon l'analyse multivariée, le risque de présenter un effet indésirable serait multiplié par 16 chez les patients atteints de diabète.

Sati et al a démontré que le diabète était un facteur de risque de survenue d'une insuffisance rénale aigue suite à l'administration d'immunoglobulines (111).

De plus, Ramirez et al a mis en évidence dans une étude rétrospective que le diabète était également un facteur de risque de la survenue d'évènement thromboembolique ($p < 0,001$) (113).

Cependant, à la base, les patients diabétiques ont un risque plus élevé de présenter une insuffisance rénale aigue ou un évènement thrombotique. Il semble donc logique que ces deux effets indésirables, connus des immunoglobulines polyvalentes, surviennent plus fréquemment chez ces patients.

Enfin, aucune étude n'a été retrouvée concernant l'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables « communs » chez les patients diabétiques. Dans notre cas, les patients ont présenté des nausées, malaise, frisson, céphalée, hypotension, oppression et asthénie.

II.5.3.5.5. Indication

La survenue d'effets indésirables en fonction de l'indication était à la limite de la significativité pour les résultats prenant en compte la cure et l'intercure ($p=0,067$), avec un pourcentage supérieur pour l'indication immunomodulatrice.

Dans l'étude de Blazek et al, parmi les 88 patients, 39 étaient traités pour déficit immunitaire primitif et 49 pour maladie auto-immune dont 26 PTI, 14 Guillain-barré et 9 Kawasaki. Le pourcentage d'effets indésirables par cure, était supérieur chez les patients traités pour maladie auto-immune par rapport à ceux traités pour immunodéficience primaire (98). La revue de littérature de Stiehm, met également en avant une survenue d'effet indésirable plus importante chez les patients atteints de maladies auto-immunes (114). A l'inverse, dans l'étude de Kaba et al, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les indications substitutives et immunomodulatrices (109).

Concernant les indications immunomodulatrices, Blazek et al a également mis en évidence un pourcentage de patients ayant un ou plusieurs effets indésirables, significativement supérieur pour le PTI (46,2%), comparé à Guillain barré (21,4%) et Kawasaki (0%) (98). A l'inverse, dans l'étude de Sherer et al, 56 patients étaient traités pour une maladie auto-immune et il n'a pas été mis en évidence de relation entre la nature de la maladie et l'apparition d'effets indésirables (115).

Les résultats sont donc controversés concernant le lien entre l'indication et la tolérance. Cependant, la survenue d'effet indésirable plus importante chez les patients traités pour une indication immunomodulatrice, pourrait s'expliquer pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ces indications nécessitent des doses supérieures à celles utilisées pour les indications substitutives. De plus, les patients traités pour immunodéficience sont des patients traités au long cours, or les effets indésirables surviennent d'avantage lors des premières administrations. Ces deux points seront discutés ultérieurement.

II.5.3.5.6. Traitement de fond et nombre de médicament

Les variables traitement de fond et nombre de médicaments ne sont pas ressortis comme significativement associées à la survenue d'effets indésirables.

Le rôle des traitements associés dans la survenue d'effet indésirable a surtout été étudié pour le risque thrombotique et rénal. Le risque d'évènement thromboembolique serait majoré par les anticorps monoclonaux, les diurétiques et les immunosuppresseurs tandis que les anti-thrombotiques et antiagrégants plaquettaires auraient un rôle protecteur (113). Concernant le risque d'insuffisance rénale aigue, il serait majoré par les médicaments néphrotoxiques et diurétiques (79).

II.5.3.5.7. Antécédents

Il n'a pas été mis en évidence que les patients ayant présenté un effet indésirable lors d'une cure précédente, avait plus de risque d'en présenter de nouveau.

Cette observation n'est pas en accord avec celle de Sherer et al qui a mis en évidence que la survenue d'effets indésirables à la première cure était significativement associée à la survenue d'effets indésirables aux cures suivantes (115). Un constat similaire a été observé dans une étude réalisée par Malbran et al où 1395 perfusions ont été administrées chez 28 patients (103). Ceux qui étaient prémédiqués pour avoir déjà eu des effets indésirables, en ont finalement présenté d'avantages que ceux qui n'étaient pas prémédiqués car n'ayant jamais eu d'effets indésirables ($p=0,0004$).

D'après la littérature, un antécédent d'intolérance semble donc être associé à un risque plus important de présenter un effet indésirable aux cures suivantes. Dans notre étude, la réalisation du recueil sur une seule cure n'était pas suffisant pour mettre en évidence une telle association.

II.5.3.5.8. Dose rapportée au poids

La dose rapportée au poids était significativement supérieure chez les patients ayant présenté un effet indésirable, pour l'étude prenant en compte les effets indésirables survenus lors de la cure et/ou intercure ($p=0,041$). De plus, cette variable semble d'avantage influencer la survenue d'effet indésirable lors de l'intercure ($p=0,051$) que lors de la cure ($p=0,471$).

L'imputabilité d'une forte dose dans la survenue de certains effets indésirables a été démontrée dans la littérature.

Tout d'abord, dans l'étude de Winston et al, 612 patients ont été randomisés en 3 groupes en fonction de la dose : 100 mg/kg, 250 mg/kg et 500 mg/kg. Au total, 8505 perfusions ont été réalisées. Les maux de tête étaient significativement plus fréquents chez les patients dont la dose était de 500 mg/kg ou 250 mg/kg comparé à la dose 100 mg/kg ($p=0,015$). De plus, Gerstenblith et al a réalisé une revue de littérature sur la survenue d'eczéma sous IgIV. Les 64 cas trouvés étaient des patients traités pour une indication immunomodulatrice dont les posologies étaient comprises entre 1,5 et 2 g/kg. De même, une revue de littérature des cas d'hémolyses induites par IgIV a été réalisée par Desborough et al. Parmi les 62 cas, 60 avaient reçu une dose supérieure ou égale à 2 g/kg. Enfin, dans l'étude de Bharath et al ou encore Sekul et al, tous les patients ayant développé une méningite aseptique avaient reçu des doses comprises entre 1 et 2 g/kg.

Dans toutes ces études, une forte dose était considérée comme un facteur de risque de la survenue de chacun de ces effets indésirables.

Certaines études au contraire ont souhaité démontrer qu'une dose plus importante n'était pas forcément liée à une augmentation de la survenue d'effets indésirables. Ainsi, Eijkhout et al a mené une étude randomisée en crossover chez des patients atteints d'hypogammaglobulinémie, qui comparait deux dosages différents, 300 ou 600 mg/kg chez l'adulte et 400 ou 800 mg/kg chez l'enfant (116). L'incidence et le type d'effet indésirable n'a pas différencié de manière significative entre les deux dosages. De même, dans une étude randomisée réalisée par Gelmont et al, 262 patients âgés de 50 à 89 ans et atteints d'Alzheimer, ont reçu soit 200 mg/kg soit 400 mg/kg d'immunoglobuline toutes les deux semaines pendant 18 mois (108). Le pourcentage de perfusions associées à la survenue d'au moins un effet indésirable et le pourcentage de patients ayant eu au moins un effet indésirable au cours de l'étude, étaient similaires dans les deux groupes.

Selon la littérature, une forte dose d'IgIV augmenterait le risque de survenue de certains effets indésirables tels que les maux de tête, l'eczéma, l'hémolyse et la méningite aseptique. Au contraire, pour des posologies faibles (inférieures à 1 g/kg), ce lien n'a pas été mis en évidence.

II.5.3.5.9. Dose journalière

La dose journalière rapportée au poids n'était pas significativement associée à la survenue d'effets indésirables.

Pour certaines indications, le RCP recommande une répartition de la dose totale sur deux à cinq jours. Ainsi, la dose journalière peut être plus ou moins importante pour un même patient. Il est alors intéressant de savoir si l'augmentation de la dose journalière entraîne une augmentation de la survenue d'effets indésirables.

Ainsi, une méta-analyse sur 28 études randomisées a comparé différentes modalités d'administration des IgIV dans la maladie de Kawasaki (117). Les comparaisons étudiées étaient : 1g/kg/j pendant 2j versus 2g/kg en une fois, 1g/kg/j pendant 1-2j versus 400mg/kg/j pendant 4-5j, 2g/kg/j en une fois versus 400mg/kg/j pendant 4-5j. Aucune différence significative de survenue d'effet indésirable n'a été mise en évidence pour les trois comparaisons.

Cependant, Ramirez et al, dans une étude comprenant 300 patients ayant reçu des IgIV pendant trois ans, a démontré que la dose journalière rapportée au poids était significativement supérieure chez les patients ayant présenté un événement thromboembolique ($p < 0,001$) (113). L'augmentation du risque thromboembolique avec la dose journalière a largement été démontré dans la littérature (102). La répartition de la dose sur plusieurs jours permettrait de diminuer ce risque (99).

Dans la littérature, l'augmentation de la survenue d'effets indésirables avec la dose journalière a donc été mis en évidence pour le risque thrombotique mais n'a pas été retrouvée pour les autres effets indésirables.

II.5.3.5.10. Durée de la cure

La durée de la cure apparaît comme une variable significativement associée à la survenue d'effets indésirables. Ce résultat est particulièrement significatif pour l'étude prenant en

compte les patients ayant eu un effet indésirable au décours de la cure ($p=0,008$) mais aussi pour l'étude prenant en compte seulement les effets indésirables de l'intercure (0,045).

La durée de la cure est fortement liée à la dose totale sur la cure. En effet, les posologies les plus importantes sont celles des indications immunomodulatrices dont les cures se déroulent rarement sur une seule journée mais souvent sur deux à cinq jours. Dans notre étude, la dose rapportée au poids était significativement supérieure chez les patients ayant présenté un effet indésirable. Il semble logique que la durée de la cure soit également supérieure chez ces patients.

D'après la méta-analyse vue précédemment, à dose égale, une durée de cure plus longue ne semble pas associée à une augmentation des effets indésirables (117).

La durée de la cure serait donc ressortie significative dans cette étude car associée à une dose importante mais d'après la littérature, elle ne semblerait pas liée à la survenue d'effet indésirable.

II.5.3.5.11. Hydratation

Les variables hydratation (IV ou VO) et hydratation IV n'étaient pas significativement associées à la survenue d'effets indésirables.

Les RCP recommandent une hydratation appropriée avant le début de la perfusion. La réduction de certains types d'effets indésirables grâce à une hydratation appropriée a été étudiée.

Ainsi, l'étude de Mignona et al a mis en évidence une diminution du risque thromboembolique grâce à l'administration concomitante d'une hydratation et d'aspirine ou héparine (118).

De plus, une revue de littérature réalisée par Thomby et al exposait l'efficacité de différentes stratégies permettant de réduire l'incidence des maux de tête (119). Parmi elles, l'hydratation était utilisée.

Enfin, de nombreuses revues de littératures et retours d'expériences ont mis en avant l'efficacité d'une pré-hydratation dans la prévention de l'insuffisance rénale induite par les immunoglobulines. Cette pré-hydratation est d'autant plus importante si le patient présente des facteurs de risque d'insuffisance rénale aigue tels qu'une fonction rénale déjà altérée, une déshydratation, un âge avancé, un diabète sucré, une hypertension, un sepsis, un traitement néphrotoxique ou diurétique (120)(114)(121)(122)(102).

L'hydratation IV semble donc indispensable pour certaines catégories de patients : ceux ayant des antécédents de maux de tête et ceux présentant un facteur de risque d'insuffisance rénale aigue ou d'évènement thromboembolique. Pour les autres patients, une hydratation renforcée par voie orale est cependant importante, bien qu'elle n'ait jamais été vraiment étudiée.

II.5.3.5.12. Débit

La variable débit n'est pas ressortie comme significativement associée à la survenue d'effets indésirables.

Dans l'étude de Dashti-Khavidaki, parmi les 3004 perfusions, 216 (7,2%) ont été accompagnées d'effets indésirables (74). La cause principale était un débit supérieur aux recommandations (24% des cas). Parmi les 216 effets indésirables, 80% ont été résolus par

une simple diminution de débit, 7,4% ont nécessité une interruption de l'administration ainsi qu'un traitement symptomatique et enfin 6,5% ont nécessité une diminution du débit ainsi qu'un traitement symptomatique.

Dans l'étude de Bagdasarian et al, 42 hommes en bonne santé ont été randomisés en trois groupes définis par un débit à l'équilibre de 2,4, 3,6 ou 4,8 ml/kg/h (123). Six patients ont présenté un effet indésirable : cinq dont le débit à l'équilibre était de 4,8 et un dont le débit était de 3,6.

Dans une étude réalisée par Bussel et al, 28 patients atteints de PTI ont reçu chacun trois cures d'immunoglobulines (124). Le débit initial, de 0,6 ml/kg/h, était augmenté progressivement à 4,6, 6,6 ou 8,4 ml/kg/h respectivement pour chacune des cures réalisées. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les trois débits d'administration.

Il est fortement établi qu'un débit progressif doit être réalisé lors de l'administration des immunoglobulines (125). D'après les RCP, ce débit peut être augmenté en fonction de la tolérance du patient jusqu'à 4,8 ml/kg/h et chez les patients atteints de DIP, jusqu'à 7,2 ou 8 ml/kg/h selon les spécialités (10).

Dans la plupart des études de tolérance, un débit trop élevé est identifié comme étant la cause principale de la survenue d'effet indésirable, comme dans l'étude de Dashti-Khavidaki et al. Cependant, les conclusions peuvent être contradictoires concernant les études comparant l'administration des immunoglobulines à différents débits. Pour exemples, les études cités ci-dessus : Bagdasarian et al a mis en évidence une survenue plus importante d'effet indésirable chez les patients ayant le débit le plus élevé tandis que Bussel et al n'a retrouvé aucune différence significative entre les différents débits utilisés.

La plupart des revues de littératures semblent tout de même s'accorder sur l'existence d'un lien entre le débit d'administration et le risque de survenue d'effets indésirables. Ce lien est d'autant plus renforcé que de nombreuses études ont montré que la prise en charge des effets indésirables par la réduction du débit ou l'interruption momentanée de l'administration, permettait dans la plupart des cas une résolution des symptômes (74).

Le débit d'administration doit donc être progressif et adapté au cas par cas, selon la pathologie et la tolérance du patient. L'augmentation au-delà des recommandations accroît le risque de présenter un effet indésirable.

II.5.3.5.13. Pompe

La survenue d'effets indésirables au décours de la cure était multipliée par 3,7 chez les patients dont l'administration avait été réalisée sans pompe.

L'utilisation d'une pompe pour administrer les immunoglobulines n'est pas obligatoire et dans la littérature, peu d'études précisent l'usage ou non de celle-ci.

Dans une étude prospective réalisée par Bichuetti-Silva et al, la tolérance a été étudiée au cours de 1765 perfusions d'immunoglobulines réalisées sans pompe (126). Seulement 2,15% des perfusions ont été accompagnées d'effets indésirables. Cependant, tous les patients recevaient une pré-hydratation et le débit de perfusion était inférieur à 0,24 g/kg/h (soit 2,4 ml/kg/h pour une Ig 10%) pour 50% des patients. Malgré la mise en place de mesures préventives pour réduire la survenue d'effet indésirable, cette étude montrait qu'un débit réglé manuellement n'était pas un facteur de risque.

Dans notre cas, parmi les 15 patients dont l'administration avait été réalisée sans pompe, 13 provenaient du pôle NEURO. Or, comme nous le verrons ultérieurement, ces patients étaient plus à risque de présenter un effet indésirable pour d'autres raisons.

II.5.3.5.14. Prémédication

Comme souligné précédemment, la variable prémédication englobait à la fois les traitements prescrits en prévention de la survenue d'effet indésirable mais aussi les traitements prescrits en « si besoin », c'est-à-dire administrés qu'en cas de survenue d'effets indésirables chez le patient. La prescription d'une prémédication n'est pas apparue comme une variable significativement associée à la survenue d'effets indésirables.

Nous discuterons ici de la vraie prémédication.

Le rôle de la prémédication dans la prévention de la survenue des effets indésirables est difficile à évaluer. En effet, l'administration d'une prémédication est, la plupart du temps, réalisée soit chez les patients recevant des immunoglobulines pour la première fois, soit chez les patients ayant un antécédent d'intolérance. Or, ces populations sont plus à risque de présenter un effet indésirable que les autres, même sous prémédication.

Aucune étude randomisée n'a été réalisée afin de démontrer l'efficacité d'une prémédication. Cependant, Souayah et al a réalisé une étude rétrospective de tolérance chez 424 patients dont 276 avaient reçu une prémédication par paracétamol, diphenidramine ou dexaméthasone (127). L'incidence d'effets indésirables était significativement plus faible chez les patients ayant reçu une prémédication par rapport à ceux n'en n'ayant pas reçu ($p=0,02$).

De plus, l'efficacité de la mise en place d'une prémédication chez des patients ayant une intolérance aux immunoglobulines, a largement été démontrée. Pour exemple, dans l'étude en crossover de Roberton et al, 10 enfants intolérants aux immunoglobulines ont reçu une injection de méthylprednisolone vingt minutes avant le début de l'administration (128). Le nombre de perfusions interrompues suite à la survenue d'effets indésirables et la sévérité de ces derniers, étaient significativement inférieurs lors de l'association à la méthylprednisolone ($p=0,05$ et $0,01$).

L'efficacité d'une prémédication pour réduire la survenue d'effets indésirables a donc largement été démontrée dans la littérature.

II.5.3.5.15. Immunoglobuline à la cure C1

La survenue d'effets indésirables n'était pas associée à la spécialité reçue.

Cette même conclusion a été retrouvée dans la plupart des publications. Pour exemple, dans l'étude de Brennan et al, 13508 cures ont été réalisées chez 459 patients avec six spécialités différentes (104). Aucune différence significative de survenue d'effets indésirables n'a été mise en évidence entre ces six spécialités.

Seule la survenue d'IRA semble être plus fréquente avec les spécialités contenant un sucre et notamment du saccharose (121). L'utilisation d'une spécialité sans sucre est recommandée chez les patients ayant un insuffisance rénale préexistante (129).

II.5.3.5.16. Switch de spécialité

Le switch (tous types) n'était pas significativement associé à la survenue d'effets indésirables.

La comparaison du switch à partir d'Octagam® au switch à partir du Privigen®, s'est révélée significative. Concernant l'étude prenant en compte tous les effets indésirables, l'incidence était multipliée par 6,9 pour les patients qui réalisaient un switch à partir d'Octagam® comparés à ceux qui réalisaient un switch à partir du Privigen®.

Les patients qui étaient sous Privigen®, passaient sous Kiovig®. Les patients qui étaient sous Octagam®, passaient sous Privigen® ou Kiovig®. Dans le premier cas, une IgIV 10% était substituée par une autre IgIV 10% alors que dans le deuxième cas, une IgIV 5% était substituée par une IgIV 10%. Le changement de concentration a pu jouer un rôle dans la survenue d'effets indésirables.

Aucune étude comparant un switch d'une immunoglobuline 10% vers 10% à un switch d'une immunoglobuline 5% vers 10% n'a été retrouvée dans la littérature. Cependant, d'après notre étude et celles citées précédemment, il semblerait que le risque de survenue d'effet indésirable soit plus important chez les patients changeant de concentration par rapport à ceux gardant la même concentration.

Enfin, la variable « type de switch » était significative dans l'étude prenant en compte tous les effets indésirables et celle prenant en compte les EI de l'intercure. Seuls les patients réalisant leur première cure avaient un risque plus élevé de présenter un effet indésirable par rapport à ceux ne réalisant pas de switch (OR=45). De nombreuses études ont montré que le risque de survenue d'effets indésirables était majoré lors de la première administration. C'est le cas de l'étude de Dashti-Khavidaki dans laquelle 99 patients ont été suivis depuis leur première cure et pendant 13 ans (74). Le taux d'effets indésirables lors de leur première cure a été comparé à celui des cures suivantes. Ces taux étaient respectivement de 16,2 et 6,9%. La différence était significative ($p=0,0009$).

II.5.3.5.17. Immunoglobuline à la cure C-1

L'absence d'immunoglobuline à la cure C-1 multipliait le risque d'effet indésirable par 100 et 60 respectivement pour les études prenant en compte les EI survenus au décours de la cure ou lors de l'intercure. Cette observation a déjà été discutée dans le paragraphe précédent.

Les patients ayant reçu Octagam® à la cure C-1 ont présenté 3,9 fois plus d'EI que ceux ayant eu Privigen® à cette même cure. Parmi les 8 patients concernés, 5 avaient réalisé un switch, expliquant en partie ce résultat. Concernant les 3 autres, l'un avait des antécédents d'effets indésirables, un autre un débit relativement élevé mais le dernier n'avait pas de facteur de risque.

II.5.3.5.18. Pôle

Concernant cette variable, le pôle I3LM a été désigné comme référence en raison de l'absence de survenue d'effet indésirable. Pour ce pôle, l'absence d'effet indésirable à la cure n'est pas dû à la qualité du recueil. En effet le taux de remplissage de la fiche C1 était très satisfaisant. Cependant, aucun item concernant la tolérance n'a été rempli pour la fiche C2, expliquant probablement en partie l'absence de recueil d'EI à l'intercure.

Le pôle NEURO était significativement associé à la survenue d'effets indésirables au décours de la cure avec un OR égal à 26,9.

Ceci peut s'expliquer par le fait que ce pôle présentait plusieurs des facteurs de risques analysés précédemment : les indications étaient toutes immunomodulatrices générant des doses rapportées au poids élevées (de 1,65 à 2,19 g/kg), le débit n'était pas progressif et enfin 5 des 13 patients avaient réalisé un switch d'une Ig 5% vers une Ig 10%.

Ce cumul de facteurs de risques, permet probablement d'expliquer la survenue plus importante d'effets indésirables chez ces patients.

II.5.3.5.19. Conclusion sur l'impact des variables

La confrontation des résultats de l'étude à l'analyse de la littérature a permis de mettre en évidence l'existence ou non d'une association entre chacune de ces variables et la survenue d'effets indésirables.

Concernant les caractéristiques du patient, l'âge et le sexe ne seraient pas associés à la survenue d'effet indésirable. A l'inverse, les antécédents du patient ainsi que certaines familles de traitements pourraient influencer l'apparition d'effets indésirables. Ainsi, une insuffisance rénale préexistante, un diabète ou la prescription de médicaments néphrotoxiques et diurétiques, augmenteraient le risque d'insuffisance rénale aigue sous IgIV. De plus, le diabète augmenterait le risque d'évènement thrombotique lié aux IgIV. Enfin, un antécédent d'intolérance à une IgIV entrainerait un risque plus important de présenter un effet indésirable.

La spécialité administrée n'aurait pas d'influence sur la survenue d'effets indésirables sauf sur l'IRA qui serait plus fréquente en cas d'utilisation d'une spécialité contenant un sucre comme stabilisant.

Un changement de spécialité serait associé à un risque un peu plus important de survenue d'effets indésirables. Cependant, ce risque semble d'avantage être lié au changement de concentration qu'à la spécialité elle-même. De plus, certaines études ont également démontré qu'un changement de spécialité effectué en connaissance de cause et en respectant les modalités d'administrations, n'était pas accompagné de plus d'effets indésirables.

Les patients effectuant leur première cure seraient plus à risque de présenter un effet indésirable.

Une forte dose d'IgIV augmenterait le risque de survenue de certains effets indésirables tels que les maux de tête, l'eczéma, l'hémolyse, la méningite aseptique et le risque thromboembolique. En parallèle, les patients traités pour une indication immunomodulatrice auraient tendance à présenter plus d'effets indésirables que ceux traités pour une indication substitutive. Les variables « dose » et « indication » sont fortement liées étant donné que les fortes doses (1-2 g/kg) sont réalisées dans les indications immunomodulatrices alors que les faibles doses (0,2 à 0,8 g/kg) sont utilisées dans les indications substitutives. Ainsi, la survenue d'effets indésirables serait d'avantage liée à la dose qu'à l'indication elle-même. Enfin, la durée de la cure ne semble pas liée à la survenue d'EI.

Concernant les modalités d'administration, la réalisation d'une hydratation IV a démontré son efficacité dans la prévention des maux de tête, de l'IRA et de l'évènement thromboembolique. De plus, la prescription d'une prémédication diminue de façon

considérable la survenue des effets indésirables « communs ». Enfin, l'absence de débit progressif ou un débit supérieur aux recommandations augmente la survenue d'effet indésirable. L'utilisation d'une pompe est fortement recommandée afin de faciliter le contrôle de ce débit. Cependant, en l'absence de pompe, il a été démontré qu'un réglage manuel du débit en respectant les recommandations, n'entraînait pas plus d'effet indésirable.

II.5.3.6. Analyse des pratiques d'administration dans les services

- Débit

Dans certains services, les infirmières sont autonomes dans la réalisation du débit, en s'aidant des abaques ou des référentiels tels que le Vidal. Dans d'autres services, c'est le médecin qui prescrit le débit, probablement en s'aidant de ces mêmes référentiels.

Tous les services effectuent un débit progressif sauf la neurologie inflammatoire et l'HDJ de pneumologie. L'analyse du recueil a révélé en effet que seuls ces deux services n'avaient pas effectué de débit progressif. Concernant le débit final, aucune valeur supérieure aux recommandations n'a été retrouvée.

Le débit d'administration est donc effectué dans le respect des recommandations au CHU de Toulouse, mise à part pour les deux services n'effectuant pas de débit progressif.

- Pompe

La plupart des services utilisent une pompe de manière systématique. L'HDJ de médecine interne utilise une pompe si celle-ci est disponible. Cependant, même sans pompe, ce service respecte toujours les recommandations de débit d'administration des IgIV.

Le service de neurologie inflammatoire n'utilise jamais de pompe et effectue un débit constant chez tous les patients. La réalisation d'un débit progressif sans pompe génère un travail très important pour les infirmières. En effet, selon les bonnes pratiques, tout débit réglé manuellement doit être vérifié 15mn après. Or, pour administrer les IgIV selon un débit progressif, il est recommandé d'augmenter ce débit toutes les 30mn. L'infirmière est donc sollicitée toutes les 15mn jusqu'à l'atteinte du débit maximal.

Comme évoquée précédemment, l'absence de débit progressif chez les patients du pôle NEURO, pourrait expliquer en partie la survenue plus fréquente d'effets indésirables chez ces patients.

- Hydratation

Les pratiques sont très diverses concernant l'hydratation. Pour cinq services, une hydratation est réalisée sur prescription du médecin. Dans un de ces services, le critère de prescription est la survenue d'un effet indésirable à une cure précédente. Pour les quatre autres, les médecins n'ayant pas été consultés, les critères sont inconnus. L'absence d'hydratation dans les services de dialyse est conforme aux recommandations.

Comme évoqué précédemment, l'hydratation IV est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë. Une analyse a été réalisée sur l'ensemble des services mise à part les deux services de dialyse. Parmi les 71 patients, 27

n'ont pas reçu d'hydratation IV à la cure C1 dont 21 présentaient un ou plusieurs facteurs de risque. En effet, 3 patients avaient un diabète, 4 étaient âgés de plus de 65 ans et enfin 19 avaient au moins un médicament néphrotoxique ou diurétique. Chez ces 21 patients, la prescription d'une hydratation IV aurait été appropriée afin de réduire le risque d'IRA. A défaut, une bonne hydratation orale aurait été nécessaire, or seuls 6 patients ont été incités à boire de l'eau. Ce résultat n'est pas en adéquation avec les informations recueillies auprès des infirmières. En effet, tous les services affirmaient stimuler l'hydratation orale de manière systématique.

Le soluté utilisé pour l'hydratation IV est variable selon les services. Le plasmalyte, NaCl 0,9% et Glucose 5% sont utilisés. Dans le RCP, aucune précision n'est faite concernant la nature du soluté mais dans la littérature, l'utilisation de NaCl est recommandée (102)(120)(130).

II.5.3.7. Actions d'amélioration des pratiques d'administration

L'analyse des modalités d'administration au CHU de Toulouse a permis de mettre en évidence que certaines pratiques n'étaient pas tout à fait conformes aux recommandations du RCP et/ou de la littérature.

Ces pratiques pourraient être optimisées de plusieurs manières.

Tout d'abord, l'installation de pompes dans le service de neurologie inflammatoire et si possible l'HDJ de médecine interne, faciliterait le travail des infirmières.

De plus, une campagne d'information auprès des infirmières et médecins serait nécessaire. Premièrement, une intervention auprès des infirmières permettrait de leur mettre à disposition les abaques des débits d'administration pour chaque spécialité et de leur rappeler la nécessité de respecter un débit progressif, notamment en neurologie inflammatoire et en HDJ de pneumologie.

De même, il semble nécessaire de rappeler aux médecins les enjeux de la prescription d'une hydratation IV chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë et d'évènement thromboembolique. Celle-ci pourrait également être prescrite de manière systématique chez les patients ayant une forte dose, chez ceux ayant des antécédents d'intolérance ainsi que chez ceux changeant de spécialité ou effectuant leur première cure.

L'intégration de l'hydratation IV dans les protocoles informatiques de prescription des IgIV pourrait être proposée aux médecins. De même, un traitement antalgique et anti-nauséeux pourraient y être associés. Ces traitements, prescrits en « si besoin », ne seraient administrés qu'en cas de survenue d'un EI chez le patient. Néanmoins, chez ceux présentant une intolérance récurrente, l'administration systématique d'une prémédication pourrait être envisagée.

Enfin, il serait judicieux de renforcer l'information du patient concernant le risque de survenue d'effets indésirables durant l'intercure et de lui prodiguer des conseils quant à la prise en charge de ces EI.

Conclusion

Aujourd'hui, les IgIV sont indispensables à la prise en charge de certaines pathologies. Dans le contexte régulier de tensions d'approvisionnement sur ces spécialités, le prescripteur peut être contraint de réaliser un switch d'immunoglobuline.

Contrairement à ce qui a été retrouvé dans la littérature, notre étude n'a pas mis en évidence d'augmentation de la survenue d'effet indésirable chez les patients ayant réalisé un changement de spécialité. L'augmentation du risque de survenue d'effets indésirables serait d'avantage lié à une différence de concentration qu'à la spécialité elle-même.

De même que le switch, il a été démontré que certains facteurs de risque et antécédents du patient ainsi que plusieurs paramètres liés à la cure, influençaient la tolérance du patient.

Ces facteurs doivent être pris en compte dans le choix des modalités d'administration des IgIV. En effet, leur impact sur la survenue d'effets indésirables peut être réduit par la mise en œuvre de mesures préventives.

Celles-ci comprennent tout d'abord la réalisation d'une hydratation chez les patients présentant un risque d'évènement thrombotique ou d'insuffisance rénale aiguë, chez ceux réalisant un changement de spécialité ou effectuant leur première cure ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'intolérance. De plus, les IgIV doivent être administrées selon un débit progressif et sans dépasser les valeurs maximales recommandées. Pour cela, l'utilisation d'une pompe est préférable. Enfin, la prescription d'une prémédication chez les patients présentant de manière fréquente une intolérance, peut être envisagée.

Au CHU de Toulouse, les modalités d'administration sont dans l'ensemble relativement satisfaisantes. Cependant, les mesures permettant de diminuer le risque d'effet indésirable ne sont pas toujours respectées. La mise en place d'actions d'amélioration des pratiques en lien avec les résultats de notre étude, permettrait de diminuer ce risque.

Références bibliographiques

1. Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. Code de la santé publique.
2. Article D1221-6 du 1 juillet 2013 relatif aux analyses et tests de dépistage pratiqués dans le cadre de la qualification biologique du don du sang. Code de la santé publique.
3. Husson MC. Médicaments dérivés du sang. 1997;XVIII(2-3):58-110.
4. Roberts PL, Dunkerley C, Walker C. Virus reduction in an intravenous immunoglobulin by solvent/detergent treatment, ion-exchange chromatography and terminal low pH incubation. *Biologicals*. sept 2012;40(5):345-52.
5. Terpstra FG, Parkkinen J, Tölö H, et al. Viral safety of Nanogam, a new 15 nm-filtered liquid immunoglobulin product. *Vox Sang*. janv 2006;90(1):21-32.
6. Poelsler G, Berting A, Kindermann J, et al. A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: virus and prion reduction capacity. *Vox Sang*. avr 2008;94(3):184-92.
7. Uemura Y, Yang YH, Heldebrant CM, et al. Inactivation and elimination of viruses during preparation of human intravenous immunoglobulin. *Vox Sang*. 1994;67(3):246-54.
8. Troccoli NM, McIver J, Losikoff A, et al. Removal of viruses from human intravenous immune globulin by 35 nm nanofiltration. *Biologicals*. déc 1998;26(4):321-9.
9. Truchot L, Amaud T, Bloy C, et al. CJD PrPsc removal by nanofiltration process: application to a therapeutic immunoglobulin solution (Lymphoglobuline). *Biologicals*. sept 2006;34(3):227-31.
10. Vidal 2018: le dictionnaire. In: 94^e éd. Paris;
11. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2017;139(3S):S1-46.
12. Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy*. nov 2005;25(11 Pt 2):78S-84S.
13. McCue JP, Hein RH, Tenold R. Three generations of immunoglobulin G preparations for clinical use. *Rev Infect Dis*. août 1986;8 Suppl 4:S374-381.
14. Schwartz RS. Overview of the biochemistry and safety of a new native intravenous gamma globulin, IGIV, pH 4.25. *Am J Med*. 23 oct 1987;83(4A):46-51.
15. Kolopp-Sarda M-N. Les immunoglobulines et leurs fonctions [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE>
16. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH. Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol*. janv 1982;22(1):60-7.
17. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. mai 1985;64(3):145-56.

18. Quartier P, Debré M, De Blic J, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* mai 1999;134(5):589-96.
19. Gale RP, Bunch C, Rai KR, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med.* juin 1988;319(14):902-7.
20. Khalafallah A, Maiwald M, Cox A, et al. Effect of immunoglobulin therapy on the rate of infections in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation or treated with immunomodulatory agents. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* avr 2010;2(1):e2010005.
21. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet.* avr 1994;343(8905):1059-63.
22. Sullivan KM. Secondary immunodeficiencies and stem cell transplantation: issues of administration and safety of intravenous immunoglobulin. *Clin Ther.* 1996;18 Suppl B:126-36.
23. National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 11 1991;325(2):73-80.
24. Spector SA, Gelber RD, McGrath N, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 3 nov 1994;331(18):1181-7.
25. Mofenson LM, Moye J, Korelitz J, et al. Crossover of placebo patients to intravenous immunoglobulin confirms efficacy for prophylaxis of bacterial infections and reduction of hospitalizations in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* juin 1994;13(6):477-84.
26. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* mai 1982;306(21):1254-8.
27. Kimberly RP, Salmon JE, Bussel JB, et al. Modulation of mononuclear phagocyte function by intravenous gamma-globulin. *J Immunol.* févr 1984;132(2):745-50.
28. Debré M, Bonnet MC, Fridman WH, et al. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* oct 1993;342(8877):945-9.
29. Kurlander RJ. Reversible and irreversible loss of Fc receptor function of human monocytes as a consequence of interaction with immunoglobulin G. *J Clin Invest.* oct 1980;66(4):773-81.
30. Kurlander RJ, Hall J. Comparison of intravenous gamma globulin and a monoclonal anti-Fc receptor antibody as inhibitors of immune clearance in vivo in mice. *J Clin Invest.* juin 1986;77(6):2010-8.

31. Berkman SA, Lee ML, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med.* févr 1990;112(4):278-92.
32. Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med.* mai 1997;126(9):721-30.
33. Ling ZD, Yeoh E, Webb BT, et al. Intravenous immunoglobulin induces interferon-gamma and interleukin-6 in vivo. *J Clin Immunol.* sept 1993;13(5):302-9.
34. Arend WP, Smith MF, Janson RW, et al. IL-1 receptor antagonist and IL-1 beta production in human monocytes are regulated differently. *The Journal of Immunology.* sept 1991;147(5):1530-6.
35. Souza VR de, Carreno M-P, Kaveri SV, et al. Selective induction of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-8 in human monocytes by normal polyspecific IgG (intravenous immunoglobulin). *European Journal of Immunology.* mai 1995;25(5):1267-73.
36. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Clin Microbiol Rev.* juill 1998;11(3):405-14.
37. Xu C, Poirier B, Duong Van Huyen JP, et al. Modulation of endothelial cell function by normal polyspecific human intravenous immunoglobulins: a possible mechanism of action in vascular diseases. *Am J Pathol.* oct 1998;153(4):1257-66.
38. Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) preparations induce apoptosis in TNF-alpha-stimulated endothelial cells via a mitochondria-dependent pathway. *Clin Exp Immunol.* mars 2002;127(3):445-54.
39. Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy induces neutrophil apoptosis in Kawasaki disease. *Clin Immunol.* mai 2002;103(2):161-8.
40. Ekberg C, Nordström E, Skansén-Saphir U, et al. Human polyspecific immunoglobulin for therapeutic use induces p21/WAF-1 and Bcl-2, which may be responsible for G1 arrest and long-term survival. *Hum Immunol.* mars 2001;62(3):215-27.
41. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* oct 1998;282(5388):490-3.
42. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood.* janv 2003;101(2):758-65.
43. Kazatchkine Michel D., Dietrich G, Hurez V, et al. V Region-Mediated Selection of Autoreactive Repertoires by Intravenous Immunoglobulin (i.v.Ig). *Immunological Reviews.* avr 2006;139(1):79-107.
44. Dwyer DS, Bradley RJ, Urquhart CK, et al. Naturally occurring anti-idiotypic antibodies in myasthenia gravis patients. *Nature.* févr 1983;301(5901):611-4.
45. Van Doorn PA, Rossi F, Brand A, et al. On the mechanism of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* oct 1990;29(1-3):57-64.
46. Rossi F, Jayne DR, Lockwood CM, et al. Anti-idiotypes against anti-neutrophil cytoplasmic antigen autoantibodies in normal human polyspecific IgG for therapeutic use

- and in the remission sera of patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol.* févr 1991;83(2):298-303.
47. Zouali M, Eyquem A. Expression of anti-idiotypic clones against auto-anti-DNA antibodies in normal individuals. *Cell Immunol.* févr 1983;76(1):137-47.
 48. Sultan Y, Rossi F, Kazatchkine MD. Recovery from anti-VIII:C (antihemophilic factor) autoimmune disease is dependent on generation of anti-idiotypes against anti-VIII:C autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA.* févr 1987;84(3):828-31.
 49. Varela F, Andersson A, Dietrich G, et al. Population dynamics of natural antibodies in normal and autoimmune individuals. *Proc Natl Acad Sci USA.* juill 1991;88(13):5917-21.
 50. Dietrich G, Varela FJ, Hurez V, et al. Selection of the expressed B cell repertoire by infusion of normal immunoglobulin G in a patient with autoimmune thyroiditis. *Eur J Immunol.* nov 1993;23(11):2945-50.
 51. Osei A, Uttenreuther-Fischer MM, Lerch H, et al. Restricted VH3 gene usage in phage-displayed Fab that are selected by intravenous immunoglobulin. *Arthritis Rheum.* déc 2000;43(12):2722-32.
 52. Leucht S, Uttenreuther-Fischer MM, Gaedicke G, et al. The B cell superantigen-like interaction of intravenous immunoglobulin (IVIg) with Fab fragments of V(H) 3-23 and 3-30/3-30.5 germline gene origin cloned from a patient with Kawasaki disease is enhanced after IVIg therapy. *Clin Immunol.* avr 2001;99(1):18-29.
 53. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* mai 1991;87(5):976-83.
 54. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* mai 1999;103(5 Pt 1):810-5.
 55. Silverman ED, Laxer RM, Greenwald M, et al. Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* juill 1990;33(7):1015-22.
 56. Gedalia A, Correa H, Kaiser M, et al. Case report: steroid sparing effect of intravenous gamma globulin in a child with necrotizing vasculitis. *Am J Med Sci.* avr 1995;309(4):226-8.
 57. Van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology.* févr 1990;40(2):209-12.
 58. Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol.* mai 1999;140(5):865-74.
 59. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, et al. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* sept 2002;138(9):1158-62.
 60. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol.* déc 2001;45(6):825-35.

61. Sami N, Qureshi A, Ahmed AR. Steroid sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol.* avr 2002;12(2):174-8.
62. Buckley RH. Long term use of intravenous immune globulin in patients with primary immunodeficiency diseases: inadequacy of current dosage practices and approaches to the problem. *J Clin Immunol.* avr 1982;2(2 Suppl):15S-21S.
63. Ochs HD, Fischer SH, Wedgwood RJ. Modified immune globulin: its use in the prophylactic treatment of patients with immune deficiency. *J Clin Immunol.* avr 1982;2(2 Suppl):22S-30S.
64. Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol.* mai 1979;36(2):237-43.
65. Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. *Am J Med.* mars 1984;76(3A):53-60.
66. Pirofsky B. Safety and toxicity of a new serum immunoglobulin G intravenous preparation, IGIV pH 4.25. *Rev Infect Dis.* août 1986;8 Suppl 4:S457-463.
67. Potter M, Stockley R, Storry J, et al. ABO alloimmunisation after intravenous immunoglobulin infusion. *Lancet.* avr 1988;1(8591):932-3.
68. Mankarious S, Lee M, Fischer S, et al. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. *J Lab Clin Med.* nov 1988;112(5):634-40.
69. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 6 juin 1981;1(8232):1228-31.
70. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement: diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications [Internet]. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2018 [cité 26 août 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
71. Décret no 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat). 95-566 mai 6, 1995.
72. Barandun S, Kistler P, Jeunet F, et al. Intravenous administration of human gamma-globulin. *Vox Sang.* 1962;7:157-74.
73. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med.* juill 1991;325(2):110-7.
74. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):139-45.
75. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med.* févr 1986;314(9):560-4.

76. Munks R, Booth JR, Sokol RJ. A comprehensive IgA service provided by a blood transfusion center. *Immunohematology*. 1998;14(4):155-60.
77. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Elsevier; 2015. 7629 p.
78. Miyamoto J, Böckle BC, Zillikens D, et al. Eczematous reaction to intravenous immunoglobulin: an alternative cause of eczema. *JAMA Dermatol*. oct 2014;150(10):1120-2.
79. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney—a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2004;34(3):593-601.
80. Ahsan N, Palmer BF, Wheeler D, et al. Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. *Arch Intern Med*. sept 1994;154(17):1985-7.
81. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med*. août 1994;121(4):259-62.
82. Constantinescu CS, Chang AP, McCluskey LF. Recurrent migraine and intravenous immune globulin therapy. *N Engl J Med*. août 1993;329(8):583-4.
83. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Ann Hematol*. oct 2004;83(10):661-5.
84. Bentley P, Rosso M, Sadnicka A, et al. Intravenous immunoglobulin increases plasma viscosity without parallel rise in blood pressure. *J Clin Pharm Ther*. juin 2012;37(3):286-90.
85. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology*. févr 1994;44(2):223-6.
86. Nydegger UE, Sturzenegger M. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Saf*. sept 1999;21(3):171-85.
87. Rovelli A, D'angelo P, Balduzzi A, et al. Acute Intravascular Haemolysis Associated with High Dose Immunoglobulin after Bone Marrow Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1991;5(1):71-4.
88. Nguyen MK, Rastogi A, Kurtz I. True hyponatremia secondary to intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Nephrol*. juin 2006;10(2):124-6.
89. Koffman BM, Dalakas MC. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology, and lymphocyte subpopulations: assessments based on controlled treatment trials in patients with neurological diseases. *Muscle Nerve*. sept 1997;20(9):1102-7.
90. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion*. oct 2003;43(10):1460-80.
91. Parker S, Gil E, Hewitt P, et al. Case report: passive transfer of hepatitis B antibodies from intravenous immunoglobulin. *BMC Infect Dis*. févr 2014;14:99.
92. Schiff RI. Transmission of viral infections through intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. déc 1994;331(24):1649-50.

93. Remington KM, Trejo SR, Buczynski G, et al. Inactivation of West Nile virus, vaccinia virus and viral surrogates for relevant and emergent viral pathogens in plasma-derived products. *Vox Sang.* juill 2004;87(1):10-8.
94. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, et al. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion.* févr 2001;41(2):264-8.
95. Kumar R, Sedky MJ, Varghese SJ, et al. Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI): A Single Institution Experience of 15 Years. *Indian J Hematol Blood Transfus.* sept 2016;32(3):320-7.
96. Stein MR, Nelson RP, Church JA, et al. Safety and Efficacy of Privigen®, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 1 janv 2009;29(1):137-44.
97. Résumé des caractéristiques du produit - OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 août 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
98. Blažek B, Misbah SA, Soler-Palacin P, et al. Human immunoglobulin (KIOVIG®/GAMMAGARD LIQUID®) for immunodeficiency and autoimmune diseases: an observational cohort study. *Immunotherapy.* 13 avr 2015;7(7):753-63.
99. Cherin P, Marie I, Michallet M, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev.* janv 2016;15(1):71-81.
100. Varga G, Volková Z, Leibl H, et al. Efficacy and Safety of the New Intravenous Immunoglobulin IGIV 10% in Adults with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *TMH.* 2006;33(6):509-14.
101. Palabrica FRR, Kwong SL, Padua FR. Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study. *Asia Pac Allergy.* oct 2013;3(4):249-56.
102. Guo Y, Tian X, Wang X, et al. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299.
103. Malbrán A, Larrauri B, Juri MC, et al. Adverse events in 1395 infusions with different intravenous gammaglobulin products. *Medicina.* 2013;73(5):433-7.
104. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* août 2003;133(2):247-51.
105. Matamoros N, De Gracia J, Hernández F, et al. A prospective controlled crossover trial of a new presentation (10% vs. 5%) of a heat-treated intravenous immunoglobulin. *Int Immunopharmacol.* mars 2005;5(3):619-26.
106. Kuitwaard K, Berg LH van den, Vermeulen M, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* juin 2010;81(12):1374-9.
107. Lozano-Blasco J, Martín-Mateos MA, Alsina L, et al. A 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use (Privigen®) in paediatric patients with primary immunodeficiencies and hypersensitivity to IVIG. *Allergol Immunopathol.* 42(2):136-41.

108. Gelmont D, Thomas RG, Britt J, et al. Demonstration of safety of intravenous immunoglobulin in geriatric patients in a long-term, placebo-controlled study of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. juin 2016;2(2):131-9.
109. Kaba S, Keskindemirci G, Aydogmus C, et al. Immediate adverse reactions to intravenous immunoglobulin in children: a single center experience. 2017;49(1):11-4.
110. Stangel M, Kiefer R, Pette M, et al. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders. *J Neurol*. juill 2003;250(7):818-21.
111. Sati HI, Ahya R, Watson HG. Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Br J Haematol*. mai 2001;113(2):556-7.
112. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol*. déc 2004;15(12):3256-62.
113. Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, et al. Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: Results from a retrospective cohort study. *Thrombosis Research*. juin 2014;133(6):1045-51.
114. Stiehm ER. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy. *Transfusion Medicine Reviews*. juill 2013;27(3):171-8.
115. Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, et al. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology*. 2001;62(3):133-7.
116. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*. août 2001;135(3):165-74.
117. Chen J, Ma B, Lin L-X, et al. Treatment of Kawasaki disease by different doses of immunoglobulin: a meta analysis of efficacy and safety. *Transl Pediatr*. oct 2012;1(2):99-107.
118. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, et al. Analysis of thromboembolic risk related to high-dose intravenous immunoglobulin treatment: a preliminary clinical study of 10 patients with autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Clin Exp Dermatol*. mars 2009;34(2):145-50.
119. Thornby K-A, Henneman A, Brown DA. Evidence-based strategies to reduce intravenous immunoglobulin-induced headaches. *Ann Pharmacother*. juin 2015;49(6):715-26.
120. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. avr 2006;117(4):S525-53.
121. Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmunity Reviews*. mars 2007;6(4):257-9.

122. Bonilla FA. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. *Allergy Asthma Proc.* nov 2016;37(6):426-31.
123. Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, et al. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang.* 1998;74(2):74-82.
124. Bussel JB, Hanna K, IGIV-C in ITP Study Group. Safety and tolerability of a novel chromatography-based intravenous immunoglobulin when administered at a high infusion rate in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* mars 2007;82(3):192-8.
125. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2008;28(2):413-37.
126. Bichuetti-Silva DC, Furlan FP, Nobre FA, et al. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. *Int Immunopharmacol.* déc 2014;23(2):442-6.
127. Souayah N, Hasan A, Khan HMR, et al. The safety profile of home infusion of intravenous immunoglobulin in patients with neuroimmunologic disorders. *J Clin Neuromuscul Dis.* juin 2011;12 Suppl 4:S1-10.
128. Robertson DM, Hosking CS. Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion reactions in hypogammaglobulinaemic patients receiving intravenous immunoglobulin: a controlled trial. *Aust Paediatr J.* juin 1988;24(3):174-7.
129. Itkin YM, Trujillo TC. Intravenous immunoglobulin-associated acute renal failure: case series and literature review. *Pharmacotherapy.* juin 2005;25(6):886-92.
130. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2008;122(6):1238-9.

Annexes

Annexe 1. Liste des indications AMM et hors AMM	92
Annexe 2. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines	94
Annexe 3. Note d'information : Changement de marché des Immunoglobulines polyvalentes IV	97
Annexe 4. Fiche de recueil	99
Annexe 5. Document d'information patient	101
Annexe 6. Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables à la cure C1	102
Annexe 7. Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables à l'intercure C1C2	104

Annexe 1. Liste des indications AMM et hors AMM

Indications AMM
Traitement substitutif
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie (AMM) 651
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection chez les patients ayant des Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 652
Déficit immunitaire primitif (DIP) avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 666
Déficit immunitaire primitif (DIP) tel que agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales, déficit immunitaire combiné sévère ou commun variable, déficit en sous classes d'IgG avec infections récurrentes (AMM) 650
Déficit immunitaire primitif (DIP) du syndrome de Wiskott Aldrich (AMM) 776
Déficit immunitaire secondaire tel que myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère et infections récurrentes (AMM) 716
Déficit immunitaire secondaire tel que myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère et infections récurrentes, avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 717
Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH (AMM) 689
Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 687
Traitement immunomodulateur
Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (AMM) 1050
Maladie de Kawasaki (AMM) 706
Maladie de Kawasaki avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 707
Neuropathie motrice multifocale (NMM) (AMM) 719
Neuropathie motrice multifocale (NMM) avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 720
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) (AMM) 733
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 734
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical (AMM) 750
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical, avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 749
Rétinochoroïdite de Birdshot (AMM) 757
Rétinochoroïdite de Birdshot avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 758
Syndrome de Guillain barré de l'adulte avec Anticorps anti-IgA acquis (AMM) 771
Syndrome de Guillain barré de l'adulte et de l'enfant (AMM) 770
Thrombocytopénie immune primaire en cas de risque élevé d'hémorragie ou avant un acte chirurgical (AMM) 779
Indications hors AMM
Agranulocytose possiblement immunologique compliquant une maladie à LGL probablement à Ac anti G-CSF 921
Allo immunisation érythrocytaire sévère 694, Allo immunisation plaquettaire 697
Anémie hémolytique auto immune 1007
Brûlé avec perte en Ig secondaire 1002
Calcinose dans le cadre d'une dermatomyosite 994
Canalopathie musculaire génétique rare (notamment Syndrome d'Isaac) 998
Choc septique chez un patient immunodéprimé 1000
Choc streptococcique 824
Choc toxinique staphylococcique 1023
Déficit en Ig d'étiologie inconnue 1003
Déficit en Ig secondaire à un CHYLOTHORAX 825
Déficit en Ig secondaire à un syndrome néphrotique 904
Déficit immunitaire post ECMO 925
Déficit immunitaire secondaire hors contexte hémopathie maligne 993
Dermatomyosite corticorésistante : Protocole Immunoglobulines tous les 15 jours 924
Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre indication aux immunosuppresseurs 667
Dermatomyosite résistante aux corticoïdes 1027
Desimmunisation des patients en attente de greffe rénale 668
Encéphalite aiguë post-infectieuse au virus de la rougeole 906
Encéphalite auto-immune 907, Encéphalite auto-immune de Rasmussen 929
Encéphalite d'Hashimoto 917
Encéphalite limbique 908, Encéphalite limbique NON paranéoplasique 826

Indications hors AMM (suite)

Encéphalite post-infectieuse 909
Encéphalomyélite aiguë disséminée 827
Encéphalopathie paranéoplasique 919
Entéropathie exsudative avec perte Ig secondaire 905
Epilepsie de l'enfant : formes résistantes 930
Erythroblastopénie auto-immune 931
Ganglionopathie sensitive 828
Greffe cardiaque HLA incompatible donneur décédé 829, Greffe hépatique HLA incompatible donneur décédé 830
Greffe rénale ABO incompatible donneur vivant 831
Greffe rénale HLA incompatible donneur décédé 832, Greffe rénale HLA incompatible donneur vivant 835
Hypogammaglobulinémie acquise post CEC/ECMO 1037
Infections à Clostridium difficile récidivantes après échec des traitements antibiotiques 1038
Infections aiguës sévères ou chroniques à PARVOVIRUS B19, chez un patient immunodéprimé 836
Lupus érythémateux disséminé 910, Lupus néonatal 1006
Maladie de WILLEBRAND acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF 710
Myasthène aiguë dans les phases de poussées 715, Myasthénie non aiguë 911
Myocardite aiguë 916
Myopathie acquise à bâtonnets secondaire à une MGUS 1011
Myosite à inclusion avec dysphagie grave 718, Myosite à inclusions sans atteinte œsophagienne 932
Neuropathie dysautonomique dans la neurosarcoïdose 1005
Neuropathie optique corticorésistante 922, Neuropathie paranéoplasique 1001
Pemphigoïde bulleuse 837
Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire en cas d'absence de réponse ou intolérance à l'association dapsone ou corticoïdes et immunosuppresseurs 722
Pemphigus sévère résistant en association avec le rituximab 841
Polymyosite 918
Polyneuropathie associée à une gammopathie monoclonale IgM anti-MAG 933
Polyneuropathie démyélinisante ataxiante 912
Prévention des myasthénies aiguës 999
Prophylaxie anti-varicelleuse 926
Prophylaxie des sujets à risque, après exposition à un cas confirmé de ROUGEOLE 742
Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été 743
Rejet cellulaire de greffe d'organe solide 920, Rejet humoral de greffe d'organe solide 842
Rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours : traitement curatif 756
Substitution post aphérèse thérapeutique (EP, IAD) 843
Suspicion d'encéphalite virale 1019
Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérese 769
Syndrome d'activation macrophagique cortico-résistant 928
Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une pathologie infectieuse et maladie de Still compliquée de SAM 844
Syndrome de Churg et Strauss 1012
Syndrome de Clarkson 913
Syndrome de Gougerot-Sjögren avec atteintes neurologiques 923
Syndrome de l'HOMME RAIDE réfractaire aux anticonvulsivants ou insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques 773
Syndrome de LAMBERT-EATON : formes auto-immunes non paranéoplasiques 774
Syndrome de Lewis et Sumner 1039
Syndrome de Lyell 934
Syndrome de MILLER-FISCHER 775
Syndrome de Susac (Vasculopathie rétinéo-cochléo-cérébrale) 1013
Syndrome des antisynthétases 995
Syndrome néphrotique en association au Rituximab 927
Syndrome paranéoplasique 914
Thrombopénie allo-immune et auto-immune en néonatalogie 845, Thrombopénie réfractaire 915
Vascularites systémiques ANCA positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs 692

Annexe 2. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines

Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes

Indication <i>* Situation correspondant à l'AMM</i>	Degré de priorité ● Prioritaire [P] ● A réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques [UV] ● Non prioritaire [NP]	Nécessité d'un avis spécialisé		Posologie
		Instauration	Renouvellement	
Déficits immunitaires				
Déficits immunitaires primitifs*	● [P]			0,4g/kg en une perfusion toutes les 3 à 4 semaines
Neurologie				
Syndrôme de Guillain-Barré* (ou variantes dont le syndrome de Miller-Fisher) chez l'enfant, et chez l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir à des échanges plasmatiques dans les 6 heures	● [P]			2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique* (PIDC) cliniquement évolutive après discussion du rapport bénéfice/risque des corticoïdes, échanges plasmatiques et IgIV	● [UV]	Avis en RCP et d'un centre de la filière FILNEMUS	Semestrielle par un centre de la filière FILNEMUS	Instauration et entretien : 2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale Cure à répéter toutes les 4 semaines pendant 3 cures avant évaluation d'efficacité.
Neuropathie motrice multifocale* et neuropathie sensitive et motrice multifocale avec bloc de conduction (syndrome de Lewis et Sumner) cliniquement évolutive nouvellement diagnostiquée ou en cours de traitement et répondant aux IgIV	● [UV]		Rythme à adapter selon la réponse thérapeutique du patient	A titre indicatif, en cas d'absence d'abord veineux ou de contre-indication par voie IV un recours à la voie SC peut être envisagé.
Myasthénie auto-immune grave y compris séronégative chez l'enfant, et chez l'adulte on : • Cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication) • Cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs • Prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical	● [UV]	Avis du centre de la filière FILNEMUS excepté pour les cas de décompensations aiguës		1g/kg sur 1 à 3 jours

Version du 02.05.2018

Page 1 sur 6

Nouvelle indication	Encéphalites auto-immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques (dont syndromes de Lambert-Eaton et de l'homme raide)	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence	Trimestrielle après 2 cures réalisées à un mois d'intervalle	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Durée de traitement limitée à 6 mois
Hématologie					
	Purpura thrombopénique idiopathique, traitement à réserver uniquement aux formes sévères chez : • l'adulte avec un score de Khellaf >8 et toujours en association avec les corticoïdes • l'enfant avec un score de Buchanan >3 ou un taux de plaquettes < 10 g/L	● [P]	Voir PNDS		1g/kg adulte et 0,8g/kg enfant, dose unique à J1 Répéter la dose à J3 seulement si les signes de gravité persistent Formes exceptionnelles avec mise en jeu immédiate du pronostic vital (en particulier hémorragie intra-cérébrale) : 1g/kg enfant et adulte à J1 et J2 + corticoïdes + transfusion de plaquettes
	Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les immunodéprimés et responsable d'une anémie sévère (<8 g/dL)	● [P]	Avis du réseau de centres de référence		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Deux cures sont nécessaires en moyenne
	Maladie de Willebrand acquise associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG) avec un syndrome hémorragique sévère en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de vWF ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel	● [P]	Avis du réseau de centres de référence		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
Nouvelle indication	Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HPA-1a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale	● [P]	Avis spécialisé		Perfusions hebdomadaires de 1 g/kg à partir de la 20 ^{ème} semaine d'aménorrhée. En cas de risque d'hémorragie fœtale modéré, on peut envisager un traitement de début plus tardif et à une posologie de 0,5 g/kg Dans les formes très sévères, possibilité d'un début de traitement plus précoce à 2 g/kg par semaine.
	Myélome*, LLC*, LNH, ou autres déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L), associées à des infections à répétition entraînant une hospitalisation	● [UV]	Passage en RCP		0,2 à 0,4 g/kg en dose unique toutes les 3 à 4 semaines. Cas particuliers en pédiatrie : La fréquence d'administration et/ou la dose peuvent être augmentées afin de maintenir un taux résiduel d'IgG sérique >4 g/L notamment en cas de facteurs de risque aggravants d'hypogammaglobulinémie.
	Allogreffe de CSH avec défaut de production d'Ac* (dosage pondéral des IgG <4g/L), associé à des infections à répétition entraînant une hospitalisation	● [UV]	Passage en RCP		0,2 à 0,4g/kg en dose unique toutes les 3 à 4 semaines

Version du 02.05.2018

Page 2 sur 6

	Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticoïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérese	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale
Nouvelle indication	Anémie auto-immune hémolytique grave en impasse thérapeutique	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence		Sur avis du réseau de centres de référence
	Maladie de Willebrand acquise associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG) sans syndrome hémorragique en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF ou relevant d'une intervention chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel	● [NP]	Avis du réseau de centres de référence		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
Maladies infectieuses					
	Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole : - femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, - sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, - enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, - enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence), - enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole	● [P]			200 mg/kg en dose unique (voir recommandations du haut conseil de santé publique)
Transplantation d'organes solides (Rein, Cœur, Poumons et Cœur-Poumons)					
	Traitement du rejet de greffe médié par Ac en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives	● [P]			0,1g/kg après chaque plasmaphérese, suivie par 2 g/kg à répartir sur 48h à répéter tous les mois pendant 4 mois.
	Prophylaxie des rejets médiés par Ac chez les patients traités par les plasmaphéreses : - hyperimmunisés avant la greffe - ou chez les patients avec un (ou plusieurs) Ac contre le donneur (avec une MFI > 2000) après la greffe	● [UV]			1 dose de 0,1g/kg après chaque plasmaphérese
	Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente d'une greffe en dehors des plasmaphéreses	●			

Version du 02.05.2018

Page 3 sur 6

Médecine interne					
Myopathies inflammatoires auto-immunes					
	Dermatomyosite et polymyosite corticorésistantes et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs, avec graves troubles de la déglutition	● [UV]	Passage en RCP	Trimestrielle	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale
	Myosites à inclusion avec dysphagie pour les patients résistants aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs	● [NP]	Passage en RCP	Trimestrielle	
Vascularites					
	Maladie de Kawasaki*	● [P]			1.6 à 2g/kg sur 2 à 5 jours ou 2g/kg en dose unique à debuter durant les 10 premiers jours
	Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et rituximab)	● [NP]	Avis spécialisé	Semestrielle	
Maladies systémiques					
Nouvelle indication	Syndrome de Clarkson	● [UV]			2g/kg tous les mois la 1 ^{ère} année sans récidence puis diminution année après année de moitié jusqu'à 0,25g/kg puis arrêt progressif.
Dermatologie					
	Pemphigus (vulgaire, foliacé/superficiel ou paranéoplasique) en impasse thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs	● [UV]	Après RCP et avis du réseau de centres de référence	RCP et réseau de centres de référence	Instauration : 2g/kg sur 2 à 5 jours, tous les mois pendant 6 mois Entretien (si efficace) : réduction des doses ou espacement des perfusions
	Pemphigoïde des muqueuses (ex pemphigoïde cicatricielle) avec atteinte muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire sévère et/ou atteinte laryngée, en impasse thérapeutique après un traitement de 3 à 6 mois par corticothérapie générale et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab ou en cas d'intolérance à ces traitements	● [UV]			
Nouvelle indication	Epidérmolyse bulleuse acquise (EBA) avec atteinte cutanée et/ou muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs	● [UV]			

Version du 02.05.2018

Page 4 sur 6

Indications non justifiées ou non acceptables au regard des données disponibles (liste non exhaustive)

Déficits immunitaires
Déficits immunitaires secondaires ne répondant pas aux situations pré-citées et aux critères suivants : - défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L), - associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation - après validation en RCP.
Neurologie
Autisme Narcolepsie
Hématologie
Purpura thrombotique thrombocytopénique Hémophilie acquise Syndrome d'activation macrophagique Neutropénie auto-immune Purpura thrombopénique immunologique ne répondant pas aux critères précités Cytopénies auto-immunes en dehors des critères précités Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammapathie monoclonale de type IgA ou IgM
Transplantation d'organes solides
Prophylaxie et traitement des rejets humoraux des organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons sauf justification et après avis spécialisé Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente de greffe organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons
Médecine interne
Lupus érythémateux systémiques Polyarthrite rhumatoïde Arthrite juvénile idiopathique, Maladie de Still Syndrome de Felty Asthme Echecs récidivants de fécondation in vitro avec ou sans Ac anti-phospholipide Nécrose épidermique toxique et SSJ Urticaire et dermatite atopique Sclérodémie systémique
Maladies infectieuses
Prévention des infections chez le grand prématuré Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une infection à Epstein Barr virus

Indications caduques

Rétinochoïdopathie de Birdshot *
Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH*

Version du 02.05.2018

Page 5 sur 6

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-neutrophile cytoplasmique (Antineutrophil cytoplasmic antibodies)
CAR-T cells	Cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (Chimeric antigen receptor T-cells)
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
HPA-1a	Antigène plaquettaire 1a (Human platelet antigen 1a)
IgIV	Immunoglobuline par voie intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline par voie sous-cutanée
MFI	Intensité de fluorescence moyenne (Mean fluorescence intensity)
MGUS IgG	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non Hodgkinien
PNDS	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSJ	Syndrome de Stevens-Johnson
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
vWF	Facteur von Willebrand

Version du 02.05.2018

Page 6 sur 6

Annexe 3. Note d'information : Changement de marché des Immunoglobulines polyvalentes IV



NOTE D'INFORMATION ELECTRONIQUE
ACCESSIBLE SUR INTRANET RUBRIQUE NOTES DE SERVICES

NE N° 642
Date de diffusion : 18/12/2017

CoMEDiMS - POLE PHARMACIE
Dossier suivi par : J. JOUGLEN
Tél : 76516
Pour affichage OUI

Cibles de diffusion :

- Prescripteurs
- Pharmaciens
- Cadres de santé

Changement de marché Immunoglobulines polyvalentes IV

Suite à l'Appel d'Offres concernant les immunoglobulines polyvalentes administrées par voie IV (IgIV), le résultat du prochain marché débutant le **1^{er} janvier 2018** est le suivant :

1) Initiations de traitement :

- **CAS GENERAL :**
 - **Initiation d'un traitement par IgIV sans antécédent connu : KIOVIG® 10% en 1^{ère} intention**
En cas d'intolérance au KIOVIG® 10% : PRIVIGEN® 10%
 - **Indication d'une IgIV concentrée à 5% : OCTAGAM® 5%**
- **CAS PARTICULIERS**
 - **Indications de poussées aiguës de myasthénie et de rétinopathie de Birdshot : TEGELINE® 5% (indications exclusives)**
 - **Patients ayant acquis des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance : GAMMAGARD® 5%**

2) Poursuites de traitement :

- **Patients préalablement traités par PRIVIGEN® 10% : le switch vers KIOVIG® 10% est à réaliser.**
Pour ces patients, connus et identifiés, un travail préparatoire de « pré-validation » est en cours ou à initier entre les médecins concernés et les pharmaciens de pôle pour permettre le switch au moment des délivrances à partir de janvier 2018 (sauf exceptions préalablement identifiées).
- **Patients préalablement traités par OCTAGAM® 5% ou TEGELINE® 5% : le traitement par OCTAGAM® 5% ou TEGELINE® 5% est maintenu.**

3) Cures effectuées au domicile :

- Les patients qui bénéficient de cures de PRIVIGEN® au domicile resteront traités par PRIVIGEN®.

Dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement sur le marché français, il est primordial que cette politique de prescription soit respectée afin de garantir au maximum notre sécurité d'approvisionnement.

Afin d'accompagner ce switch, deux mesures supplémentaires ont été décidées :

- une lettre d'information à remettre uniquement aux patients qui bénéficieront d'un switch vers KIOVIG® (en cours de validation, disponible d'ici début janvier) permettant d'explicitier le contexte du switch.
- Une étude de suivi des réponses au traitement lors du switch vers KIOVIG® fera l'objet d'une thèse d'interne en pharmacie.

Nous en profitons pour vous rappeler que les immunoglobulines sont :

- Des **médicaments dérivés du sang** (MDS) et doivent donc en plus de la prescription sur le LAP (ORBIS, ICCA) ou le document papier de prescription, être prescrits sur une **ordonnance tripliquée** correspondante.
- Des médicaments **remboursés Hors-GHS** et à ce titre doivent faire l'objet d'une **indication** précisée lors de la prescription ; dans le cas de prescription hors référentiel (mention HR), un **argumentaire** doit être intégré dans le dossier patient (document « **Argumentaire pré-renseigné** » dans ORBIS).

Nous vous informons également qu'un document de bon usage (prescription, administration, surveillance) est en cours de rédaction et sera bientôt disponible sur le site de la [CoMéDiMS](#).

A. JAMMES
Pharmacien achats

Pr ADOUE, Dr JOUGLEN, Dr DESPAS
Responsables Comité immunoglobulines



Annexe 4. Fiche de recueil

Etiquette patient	Fiche de recueil d'informations patient dans le cadre du changement de marché des immunoglobulines	Etiquette service
----------------------	---	----------------------

Taille : Poids :
 Date de début de la cure :
 Immunoglobuline cure précédente : KIOVIG OCTAGAM PRIVIGEN
 Immunoglobuline cure en cours : KIOVIG OCTAGAM PRIVIGEN
 Document d'information remis au patient : OUI NON

Informations concernant l'administration (à remplir par l'IDE)

Initiales IDE :

Le patient a-t-il reçu une hydratation ? OUI NON

Si oui :

Avant :	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Voie orale	<input type="checkbox"/> Aucune
Pendant :	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Voie orale	<input type="checkbox"/> Aucune
Après :	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Voie orale	<input type="checkbox"/> Aucune

Quelles ont été les modalités d'administration de l'IgIV ?

	J1	J2	J3	J4	J5
Pompe (oui/non)					
Débit initial (ml/h)					
Débit final (ml/h)					

Evènement particulier durant l'administration (ex : arrêt momentané de la perfusion, modification de débit...)? OUI NON

Si oui, description :

.....

.....

Le patient a-t-il déclaré un ou des effet(s) indésirable(s) durant sa cure ? OUI NON

Si oui :

-Date et heure de survenue de l'effet indésirable:
 -Description de l'effet indésirable :

.....

.....

Document à faxer à la pharmacie au 22994

Informations médicales (à remplir par le médecin)

Nom du médecin :

Clairance rénale (mL/min) :

Antécédents connus de réactions/intolérances aux IgIV ? OUI NON

Si oui :

Spécialité :

Type de réaction(s) :

.....

Avez-vous prescrit une prémédication au patient ? OUI NON

Si oui, spécialité(s) et dose(s) :

.....
.....

Le patient présente-t-il un ou plusieurs des facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë suivants ?

Facteurs de risque	OUI	NON
IR préexistante connue		
Hypovolémie		
Déshydratation		
Médicaments néphrotoxiques * et/ou diurétiques		
Diabète		

* : IEC, sartans, anticancéreux, amphotéricine B, pénicillines, sulfamides, aminosides, rifampicine, aciclovir, AINS, ciclosporine, tacrolimus, lithium, allopurinol...

Le patient a-t-il déclaré un ou des effet(s) indésirable(s) durant sa cure précédente ?

Si oui :

-Date de l'évènement indésirable:

-Description de l'évènement indésirable :

.....
.....

Le patient a-t-il évoqué la survenue d'un ou plusieurs évènement(s) indésirable(s) depuis la dernière cure ?

Si oui :

-Date de l'évènement indésirable:

-Description de l'évènement indésirable :

.....
.....

Document à faxer à la pharmacie au 22994

Annexe 5. Document d'information patient



Document d'information concernant l'usage des immunoglobulines polyvalentes au sein du CHU et de l'IUC

Votre médecin vous a prescrit du **KIOVIG® 10%**, qui sont des **immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse en remplacement du PRIVIGEN® 10% que vous avez déjà reçu lors d'une précédente cure**. Aussi, nous souhaitons vous apporter quelques informations sur ce changement de spécialité d'immunoglobulines durant votre séjour à l'hôpital.

L'équivalence d'utilisation entre les différentes spécialités d'immunoglobulines polyvalentes a été validée par les médecins et pharmaciens du CHU et de l'IUC.

Dans le cadre des **appels d'offres des marchés publics**, les hôpitaux ont l'obligation (au moins une fois tous les 4 ans) de mettre en concurrence les médicaments de la même classe thérapeutique. L'ancien marché concernant la classe des immunoglobulines polyvalentes est arrivé à échéance le 31/12/2017.

Dans le cadre du nouveau marché, les médecins et pharmaciens ont retenu le KIOVIG 10% (laboratoire Shire/Baxalta) en 1^e intention, et PRIVIGEN 10% (laboratoire CSL Behring) en cas de rupture de stock ou intolérance, en 2^e intention.

Dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement sur le marché français et mondial, le **respect des conditions de ce marché** (qui implique ce **changement de spécialité**) est un élément important afin de garantir au maximum la **sécurité d'approvisionnement pour vous, et pour les autres malades pris en charge** par immunoglobulines polyvalentes.

Enfin, nous tenons à vous signaler que la surveillance de l'injection et de votre tolérance sera effectuée selon les **pratiques habituelles**.

01/01/2018

Annexe 6. Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables à la cure C1

Variables m ± σ ou n (%)	Survenue d'effet indésirable à la cure C1		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OUI n=7	NON n=71	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Concernant le patient						
Pôle				0,423		
I3LM	0 (0,0)	15 (21,1)	Référence			
CVR	3 (42,8)	15 (21,1)	7,00 (0,30-162,24)			
NEURO	2 (28,6)	11 (15,5)	6,74 (0,26-171,45)			
PEDIA	2 (28,6)	26 (36,7)	2,92 (0,12-71,31)			
URO	0 (0,0)	4 (5,6)	3,44 (0,04-273,30)			
Age (années)				1		
18 ans et moins	2 (28,6)	25 (35,2)	Référence			
Plus de 18 ans	5 (71,4)	46 (64,8)	1,21 (0,24-5,95)			
Sexe				0,247		
Femme	5 (71,4)	32 (45,1)	Référence			
Homme	2 (28,6)	39 (54,9)	0,37 (0,08-1,82)			
Poids (kg)	53,51 ± 33,56	58,62 ± 24,20	0,99 (0,96-1,02)	0,609		
Clairance (ml/mn)	91,28 ± 48,40	112,09 ± 62,60	0,99 (0,98-1,01)	0,432		
Insuffisance rénale				1		
Non	6 (85,7)	63 (88,7)	Référence			
Oui	1 (14,3)	8 (11,3)	1,72 (0,23-12,77)			
Diabète				0,043		
Non	4 (57,1)	63 (90,0)	Référence		Référence	
Oui	3 (42,9)	7 (10,0)	6,58 (1,27-34,04)		15,62 (1,72-141,82)	0,015
Indication				0,202		
Immunomodulatrice	4 (57,1)	21 (29,6)	Référence			
Substitutive	3 (42,9)	50 (70,4)	0,33 (0,07-1,49)			
Traitement de fond				0,261		
Non	2 (28,6)	9 (12,9)	Référence			
Oui	5 (71,4)	61 (87,1)	0,34 (0,06-1,86)			
Nombre de médicaments N/D	1,43 ± 1,62	1,94 ± 1,75	0,86 (0,54-1,38)	0,459		
Antécédent d'intolérance				1		
Non	2 (66,7)	31 (75,6)	Référence			
Oui	1 (33,3)	10 (24,4)	1,80 (0,20-16,47)			

	Survenue d'effet indésirable à la cure C1		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OUI n=7	NON n=71	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Concernant la cure						
Immunoglobuline C-1				0,059		
Privigen	1 (14,3)	41 (57,8)	Référence			
Octagam	5 (71,4)	27 (38,0)	7,59 (0,84-68,61)			
Aucune	1 (14,3)	3 (4,2)	13,67 (0,67-277,12)			
Immunoglobuline C1				0,525		
Privigen	1 (14,3)	5 (7,1)	Référence			
Octagam	2 (28,6)	17 (23,9)	0,52 (0,05-5,64)			
Kiovig	4 (57,1)	49 (69,0)	0,33 (0,04-2,95)			
Switch				0,659		
Non	2 (33,3)	18 (26,5)	Référence			
Oui	4 (66,7)	50 (73,5)	0,72 (0,12-4,27)			
Type de switch				0,051		
Pas de switch	2 (28,6)	18 (25,4)	Référence		Référence	
Switch à partir de Privigen	1 (14,3)	39 (54,9)	0,23 (0,02-2,71)		0,33 (0,03-3,72)	0,370
Switch à partir de Octagam	3 (42,8)	11 (15,5)	2,45 (0,35-17,08)		0,63 (0,02-16,15)	0,779
Première cure	1 (14,3)	3 (4,2)	3,00 (0,20-44,36)		11,84 (0,07-1913,91)	0,341
Switch Privigen ou Octagam				0,049		
Switch à partir de Privigen	1 (25,0)	39 (78,0)	Référence			
Switch à partir de Octagam	3 (75,0)	11 (22,0)	10,64 (1,02-112,65)			
Durée de la cure (jours)	2,29 ± 1,89	1,62 ± 1,35	1,33 (0,86-2,07)	0,232		
Dose (g/kg)	1,02 ± 0,61	0,83 ± 0,64	1,57 (0,54-4,54)	0,471		
Dose journalière (g/kg/j)	0,53 ± 0,22	0,54 ± 0,25	0,99 (0,02-25,38)	0,893		
Hydratation IV ou VO				0,414		
Oui	6 (85,7)	46 (64,8)	Référence			
Non	1 (14,3)	25 (35,2)	0,31 (0,03-2,69)			
Hydratation IV				0,13		
Oui	6 (85,7)	38 (53,5)	Référence		Référence	
Non	1 (14,3)	33 (46,5)	0,19 (0,02-1,68)		0,20 (0,02-2,46)	0,211
Pompe				0,622		
Oui	5 (71,4)	55 (80,9)	Référence			
Non	2 (28,6)	13 (19,1)	1,87 (0,36-9,73)			
Débit initial (mg/kg/h)	0,06 ± 0,03	0,05 ± 0,03	1,01 (0,98-1,04)	0,72	Référence	
Débit final (mg/kg/h)	0,20 ± 0,04	0,28 ± 0,14	0,98 (0,96-1,03)	0,191	1,00 (0,99-1,01)	0,669
Modification débit				1		
Oui	4 (100,0)	38 (84,4)	Référence			
Non	0 (0,0)	7 (15,6)	0,57 (0,02-14,22)			
Evènement				0,005		
Non	3 (50,0)	52 (96,3)	Référence			
Oui	3 (50,0)	2 (3,7)	21,00 (2,61-169,20)			
Prémédication				0,375		
Non	4 (57,1)	45 (75,0)	Référence			
Oui	3 (42,9)	15 (25,0)	2,28 (0,49-10,67)			

Annexe 7. Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la survenue d'effets indésirables à l'intercure C1C2

Variables m ± σ ou n (%)	Survenue d'effet indésirable à l'intercure C1C2		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OUI n=9	NON n=69	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Concernant le patient						
Pôle				0,158		
I3LM	0 (0,0)	15 (21,7)	Référence		Référence	
CVR	2 (22,2)	16 (23,2)	4,70 (0,19-116,81)		0,99 (0,05-20,07)	0,997
NEURO	4 (44,5)	9 (13,1)	14,68 (0,64-336,82)		9,96 (0,01-37514,72)	0,584
PEDIA	3 (33,3)	25 (36,2)	4,25 (0,19-96,63)		2,01 (0,06-62,26)	0,691
URO	0 (0,0)	4 (5,8)	3,44 (0,04-273,30)		0,95 (0,01-63,60)	0,983
Age (années)				1		
18 ans et moins	3 (33,3)	24 (34,8)	Référence			
Plus de 18 ans	6 (66,7)	45 (65,2)	1,00 (0,39-2,54)			
Sexe				1		
Femme	4 (44,4)	33 (47,8)	Référence			
Homme	5 (55,6)	36 (52,2)	1,12 (0,29-4,32)			
Poids (kg)	61,90 ± 25,30	57,67 ± 25,05	1,01 (0,98-1,04)	0,636		
Clairance (ml/mn)	133,24 ± 61,02	107,08 ± 61,38	1,01 (1,00-1,02)	0,235		
Insuffisance rénale				0,587		
Non	9 (100,0)	60 (87,0)	Référence			
Oui	0 (0,0)	9 (13,0)	0,34 (0,02-7,26)			
Diabète				1		
Non	8 (88,9)	59 (86,8)	Référence			
Oui	1 (11,1)	9 (13,2)	0,82 (0,09-7,35)			
Indication				0,136		
Immunomodulatrice	5 (55,6)	20 (29,0)	Référence		Référence	
Substitutive	4 (44,4)	49 (71,0)	0,34 (0,09-1,33)		0,48 (0,03-7,62)	0,604
Traitement de fond				0,608		
Non	2 (22,2)	9 (13,2)	Référence			
Oui	7 (77,8)	59 (86,8)	0,48 (0,09-2,48)			
Nombre de médicaments N/D	1,44 ± 1,42	1,96 ± 1,77	0,86 (0,56-1,32)	0,411		
Antécédent d'intolérance				0,154		
Non	3 (50,0)	30 (78,9)	Référence		Référence	
Oui	3 (50,0)	8 (21,1)	3,59 (0,64-20,00)		2,09 (0,16-28,07)	0,578

Variables	Survenue d'effet indésirable à l'intercure C1C2		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OUI n=9	NON n=69	OR (IC 95%)	p-value	OR (IC 95%)	p-value
Concernant la cure						
Immunoglobuline C-1				0,002		
Privigen	2 (22,2)	40 (58,0)	Référence			
Octagam	4 (44,5)	28 (40,6)	2,86 (0,49-16,69)			
Aucune	3 (33,3)	1 (1,4)	60,00 (4,15-867,99)			
Immunoglobuline C1				1		
Privigen	0 (0,0)	6 (8,7)	Référence			
Octagam	2 (22,2)	17 (24,6)	1,86 (0,06-55,17)			
Kiovig	7 (77,8)	46 (66,7)	2,10 (0,09-51,59)			
Switch				0,659		
Non	2 (33,3)	18 (26,5)	Référence			
Oui	4 (66,7)	50 (73,5)	0,72 (0,12-4,27)			
Type de switch				0,005		
Pas de switch	2 (22,2)	18 (26,1)	Référence		Référence	
Switch à partir de Privigen	2 (22,2)	38 (55,1)	0,47 (0,06-3,64)		1,43 (0,09-22,89)	0,802
Switch à partir de Octagam	2 (22,2)	12 (17,4)	1,50 (0,19-12,15)		1,20 (0,02-73,54)	0,932
Première cure	3 (33,3)	1 (1,4)	27,00 (1,83-399,23)		36,49 (0,11-11977,16)	0,224
Switch Privigen ou Octagam				0,274		
Switch à partir de Privigen	2 (50,0)	38 (76,0)	Référence			
Switch à partir de Octagam	2 (50,0)	14 (24,0)	3,17 (0,40-24,96)			
Durée de la cure (jours)	2,56 ± 1,94	1,57 ± 1,29	1,47 (0,99-2,19)	0,045	0,91 (0,07-11,56)	0,945
Dose (g/kg)	1,24 ± 0,82	0,80 ± 0,60	2,47 (0,96-6,33)	0,051	0,85 (0,05-15,23)	0,913
Dose journalière (g/kg/j)	0,53 ± 0,21	0,54 ± 0,25	0,90 (0,11-17,79)	0,916		
Hydratation IV ou VO				0,715		
Oui	7 (77,8)	45 (65,2)	Référence			
Non	2 (22,2)	24 (34,8)	0,62 (0,13-2,88)			
Hydratation IV				1		
Oui	5 (55,6)	39 (56,5)	Référence			
Non	4 (44,4)	30 (43,5)	1,04 (0,26-4,21)			
Pompe				0,072		
Oui	5 (55,6)	55 (83,3)	Référence		Référence	
Non	4 (44,4)	11 (16,7)	3,95 (0,94-16,51)		2,13 (0,02-189,00)	0,742
Débit initial (mg/kg/h)	0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,03	1,00 (0,98-1,04)	0,951		
Débit final (mg/kg/h)	0,31 ± 0,09	0,27 ± 0,14	1,01 (0,99-1,02)	0,661		
Modification débit				1		
Oui	2 (100,0)	40 (85,1)	Référence			
Non	0 (0,0)	7 (14,9)	1,08 (0,04-29,03)			
Evènement				1		
Non	6 (100,0)	49 (90,7)	Référence			
Oui	0 (0,0)	5 (9,3)	0,69 (0,03-18,34)			
Prémédication				0,672		
Non	5 (62,5)	44 (74,6)	Référence			
Oui	3 (37,5)	15 (25,4)	1,83 (0,41-8,11)			

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses : impact d'un changement de spécialité sur l'incidence des effets indésirables et mise en évidence des facteurs associés à leur survenue

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) sont utilisées dans de nombreux déficits immunitaires ainsi que maladies auto-immunes ou inflammatoires. Un changement (ou switch) de spécialité chez le patient est parfois nécessaire, due à l'indisponibilité de celle habituellement prescrite. Ce switch est redouté par les médecins qui craignent une augmentation de la survenue d'effet indésirable (EI). Dans un contexte de changement de marché des IgIV, une étude prospective a été réalisée afin d'évaluer l'impact d'un switch de spécialité sur la survenue d'EI. De plus, une analyse des facteurs associés à la survenue d'EI a été faite. Les patients ayant changé de spécialité d'IgIV ont été comparés à ceux ayant gardé la même spécialité. Les facteurs associés à la survenue d'EI ont été mis en évidence grâce à une régression logistique. 54 patients effectuant un switch ont été comparés à 20 patients ne changeant pas de spécialité. Respectivement 8 et 3 patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables au décours de la cure soit 15% des patients dans les deux groupes. La fréquence de survenue d'effet indésirable augmentait significativement lors d'un changement de concentration d'Ig (OR=3,9), chez les patients dont l'administration était réalisée sans pompe (OR=3,7) et chez les patients diabétiques (OR=6,6). La dose rapportée au poids (OR=1,4) et la durée de la cure (OR=1,5) étaient également plus élevées chez les patients ayant présenté un effet indésirable. Dans cette étude, un changement de spécialité n'a pas été associé à une augmentation de la survenue d'effet indésirable. Cependant, certains facteurs de risques ont été mis en évidence.

Mots-clés : Immunoglobulines intraveineuses, Tolérance médicamenteuse, Étude observationnelle

Intravenous immunoglobulins: impact of a switch of brand in tolerance and analysis of factors associated to adverse effects

Intravenous immunoglobulins (IVIg) are used in a lot of immunodeficiency and autoimmune diseases. A switch of brand is sometimes inevitable because of an unavailability of the one habitually prescribed in the patient. This switch is feared by doctors who are scared of increasing adverse effects. In a context of introduction in our institution of a new brand, a prospective study has been conducted to evaluate the consequences of a switch of brand on tolerance. Moreover, an analysis of factors associated to adverse effects has been done. The patients switching of immunoglobulin brand have been compared to those receiving the same brand. Factors associated to adverse effects have been identified through a regression logistic. 54 patients switching have been compared to 20 patients receiving the same brand. Respectively, 8 and 3 patients had one or several adverse effects during or after administration, representing 15% of the patients of each groups. The incidence of adverse effects has been raised significantly with immunoglobulin concentration change (OR=3,9), when administration was realized without pump (OR=3,7) and in diabetic patients (OR=6,6). The IVIg dose (OR=1,4) and duration of the cure (OR=1,5) were higher in patients with adverse effects. In this study, the switch of brand was not associated to an increasing occurrence of adverse effects. However, several risk factors have been identified.

Keywords : Intravenous immunoglobulins, Drug tolerance, Observational study

