HAL open science

Gestion de la pénurie en immunoglobulines- Rôle du pharmacien hospitalier

Laura Guirlé

To cite this version:

Laura Guirlé. Gestion de la pénurie en immunoglobulines- Rôle du pharmacien hospitalier. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03436144

HAL Id: dumas-03436144

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03436144v1

Submitted on 19 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021 Thèse n°124

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Laura GUIRLÉ

Née le 03/12/1992 à Dax (40)

Le 15 octobre 2021

GESTION DE LA PENURIE EN IMMUNOGLOBULINES – RÔLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER

Sous la direction de : Dr Rajaa LAGNAOUI

Membres du jury :

Pr Maria MAMANI-MATSUDA	Présidente
Dr Véronique CAHOREAU	Jury
Dr Fabien DESPAS	Jury
Dr Lucie SAUVAGET	Jury

Remerciements

Aux membres du jury,

A la présidente de jury le Professeur Maria Mamani Matsuda,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez trouver ici mon profond respect et toute ma reconnaissance.

A la directrice de thèse le Docteur Rajaa Lagnaoui

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Je vous remercie également pour votre écoute et vos relectures. Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Lucie Sauvaget,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie pour ton temps, ta disponibilité et ton aide précieuse. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi durant ce semestre à Bayonne et je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Véronique Cahoreau,

Pour avoir accepté de prendre part au jury et de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Au Docteur Fabien Despas,

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury. Recevez ici toute ma reconnaissance.

Au Docteur Baptiste Pérard, au Docteur Anne Chambon et Madame Véronique Laloux, pour avoir contribué à mon travail de thèse. Je vous remercie sincèrement pour votre temps et votre implication.

A toutes mes rencontres durant l'internat,

De la pharmacie de Pellegrin et Haut-Lévêque, en passant par le service d'hygiène hospitalière, le CH Charles Perrens, le CH de la côte basque.

Merci à toutes les personnes rencontrées qui m'ont tant enrichi humainement et professionnellement. Travailler avec vous était un réel plaisir.

A mes parents,

Sans qui rien n'aurait été possible. Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises. Présents à chaque étape de ma vie : des exercices du BLED jusqu'aux corrections d'orthographe sur cette thèse… j'ai toujours su trouver en vous un repère, une écoute sans faille et un amour inconditionnel. Vous m'avez toujours soutenue et accompagnée dans chacun de mes choix et je vous en suis profondément reconnaissante.

A mes grandes sœurs,

Qui ont toujours pris soin de moi. Si éloignées et si proches à la fois. De la correction des devoirs maison de mathématiques en passant par les TP d'arts plastiques jusqu'au nettoyage de mon appartement/airbnb ! Rien ne vous aura été épargné et je sais que je pourrais toujours compter sur vous. Grâce à vous je sais que je traverse la vie avec ce confort impalpable que représente la famille.

A mes amis,

Jean d'Ormesson a dit « Merci pour les roses, merci pour les épines. La vie n'est pas une fête perpétuelle : c'est une vallée de larmes mais c'est aussi une vallée de roses. Si vous parlez des roses, il ne faut pas oublier les larmes et si vous parlez des larmes, il ne faut pas oublier les roses ». Alors merci d'apporter au quotidien des roses dans ma vie et d'être présent pour moi à chaque instant même lors des vallées de larmes. J'espère vous gardez près de moi le plus longtemps possible, vous avoir dans ma vie est une de mes plus grandes fiertés et réussites.

Table des matières

Introduction 12
I. GENERALITES SUR LES IMMUNOGLOBULINES 13
I.1. Les immunoglobulines 13
I.1.1. Définition et structure 13
I.1.2. La fabrication des immunoglobulines 14
I.1.3. Les différentes spécialités d'immunoglobulines 17
I.1.3.1. Formulation galénique et voie d'administration 17
I.1.3.2. Composition en immunoglobulines 17
I.1.3.3. Concentration en immunoglobulines 17
I.1.3.4. Excipients 18
I.1.3.5. pH et osmolarité 18
I.1.4. Utilisation en thérapeutique 21
I.1.5. Les immunoglobulines en France 22
I.2. Rupture en immunoglobulines 24
I.2.1. Causes de la rupture 24
I.2.1.1. Rareté de la matière première 24
I.2.1.2. Procédé de fabrication 25
I.2.1.3. Consommation croissante 26
I.2.1.4. Pandémie COVID-19 27
I.2.2. Conséquences des ruptures 27
I.2.2.1. Mesures mises en place au niveau national 27
I.2.2.2. Mesures mises en place par les laboratoires 29
I.2.2.3. Impact sur les patients 30
I.2.2.4. Désorganisation hospitalière 31
I.2.2.5. Au centre hospitalière de la côte basque 32
II. ETAT DES LIEUX AU CENTRE HOSPITALIER DE LA COTE BASQUE 34
II.1. Consommation globale 34
II.2. Indications des immunoglobulines 36
II.2.1. AMM/hors AMM 37
II.2.2. Classification selon le degré de priorité en fonction de la hiérarchisation des indications des IgHN de l'ANSM 39
II.3. Données de consommation en hospitalisation 40
II.4. Données de consommation en rétrocession 42
III. FOCUS SUR L'HEMATOLOGIE 45
III.1. État des lieux des consommations d'immunoglobulines en hématologie 45
III.1.1. Données de consommation globale 45
III.1.2. Les indications 46
III.1.3. Les indications AMM/hors AMM 46
III.1.4. Classification selon le degré de priorité en fonction de la hiérarchisation des indications des IgHN de l'ANSM 47
III.1.5. Focus sur deux indications : le PTI et les DIS 48
III.1.5.1. Purpura thrombopénique immunologique 48
III.1.5.2. Déficits immunitaires secondaires 49
III.2. Évaluation des pratiques professionnelles 54
III.2.1. Choix du thème 54
III.2.2. Choix des critères 55
III.2.2.1. Purpura thrombopénique immunologique 55

III.2.3. Choix de la méthode de mesure 64
III.2.4. Recueil des données 65
III.2.5. Analyse des résultats 65
III.2.5.1. Purpura thrombopénique immunologique 65
III.2.5.2. Déficit immunitaire secondaire 70
III.2.5.2.1. Pertinence des prescriptions 71
III.2.5.2.2. Taux d'IgG 73
III.2.5.2.3. Test d'immunisation 74
III.2.5.2.4. Fréquence et gravité des infections 74
III.2.5.2.5. Antibioprophylaxie 77
III.2.5.2.6. Vaccination 78
III.2.6. Discussion 79
III.2.6.1. Purpura thrombopénique immunologique 79
III.2.6.2. Déficit immunitaire secondaire 80
III.2.6.3. Points forts et limites de l'étude 86
III.2.7. Plan d'action d'amélioration 87
III.2.7.1. Purpura thrombopénique immunologique 87
III.2.7.2. Déficit immunitaire secondaire 87
Conclusion 89
Références bibliographiques 90
Annexes 94
Serment De Galien 110

Table des illustrations

Figure 1 : Structure d'une immunoglobuline (3) 13
Figure 2 : L'arbre de production des médicaments dérivés du sang (5) 15
Figure 3 : Part de marché des différentes IgIV 22
Figure 4 : Part de marché des différentes IgSC 23
Figure 5 : Distribution mondiale de la collecte de plasma (source et récupéré) (17) 24
Figure 6 : Volume de plasma pour fractionnement par pays en Europe (source et récupéré) (19) 25
Figure 7 : Marché mondial des immunoglobulines (19) 26
Figure 8 : Plasma disponible et dons de plasma requis pour la consommation en Europe (19) 26
Figure 9 : Répartition des consommations d'immunoglobulines entre l'hospitalisation et la rétrocession 34
Figure 10 : Répartition des consommations d'immunoglobulines IV et SC en hospitalisation et rétrocession 35
Figure 11 : Répartition des différentes spécialités d'immunoglobulines 35
Figure 12 : Répartition des indications des immunoglobulines totales (hospitalisation et rétrocession) en grammes 36
Figure 13 : Répartition des indications des immunoglobulines totales (hospitalisation et rétrocession) en nombre de patients 37
Figure 14 : Répartition des prescriptions AMM/hors AMM des immunoglobulines prescrites en hospitalisation et rétrocession en grammes 37
Figure 15 : Répartition des degrés de priorité des indications des immunoglobulines 39
Figure 16 : Répartition des consommations d'immunoglobulines en hospitalisation par service en grammes 40
Figure 17 : Répartition des indications en rétrocession en grammes 42
Figure 18 : Répartition des consommations d'immunoglobulines en rétrocession par service en grammes 42
Figure 19 : Répartition des prescriptions d'immunoglobulines en hospitalisation et en rétrocession en grammes en hématologie 45
Figure 20 : Répartition des indications des prescriptions d'immunoglobulines en grammes 46
Figure 21 : Répartition des prescriptions AMM/hors AMM en grammes 46
Figure 22 : Répartition des degrés de priorité des indications des immunoglobulines 47
Figure 23 : Arbre décisionnel de prescription d'immunoglobulines lorsque les plaquettes >30G/L 57
Figure 24 : Arbre décisionnel de prescription d'immunoglobulines lorsque les plaquettes <30G/L 58

Figure 25 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le cadre d'un PTI en 2020 66
Figure 26 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines lorsque plaquettes < 30 G/L ... 67
Figure 27 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines lorsque 30 < plaquettes < 50G/L 67
Figure 28 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines lorsque plaquettes > 50G/L ... 68
Figure 29 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le PTI aigu..... 68
Figure 30 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le PTI chronique..... 69
Figure 31 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines pour un PTI dans le cadre d'une grossesse..... 69
Figure 32 : Hémopathies malignes associées aux DIS des patients étudiés..... 70
Figure 33 : Pertinence des prescriptions d'IgHN selon les référentiels de l'EMA et du consensus d'experts européens 71
Figure 34 : Pertinence des prescriptions d'IgHN selon le référentiel de l'ANSM..... 71
Figure 35 : Pertinence des prescriptions d'IgHN dans les « leucémies, lymphomes non hodgkiniens selon l'ANSM..... 72
Figure 36 : Pertinence des prescriptions d'IgHN dans les myélomes multiples selon l'ANSM et autres » selon l'ANSM..... 72
Figure 37 : Taux d'IgG à l'initiation du traitement par immunoglobulines..... 73
Figure 38 : Réalisation du test d'immunisation 74
Figure 39 : Respect des critères d' « infections sévères persistantes ou récurrentes » selon l'EMA et le consensus d'experts européens 74
Figure 40 : Respect des critères d'infections selon l'ANSM 75
Figure 41 : Pertinence du critère "infections répétées entraînant une hospitalisation" selon l'ANSM (LLC, LNH et autres)..... 75
Figure 42 : Pertinence du critère infections pour le myélome multiple selon l'ANSM..... 76
Figure 43 : Grade le plus sévère des infections..... 76
Figure 44 : Pertinence du critère « antibioprophylaxie bien conduite » 77
Figure 45 : Antibioprophylaxie reçue par les patients 77
Figure 46 : Vaccinations reçues par les patients 78

Table des tableaux

Tableau 1 : Excipients à éviter en fonction du profil de patient..... 18

Tableau 2 : Caractéristiques des immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée (SC) 19

Tableau 3 : Caractéristiques des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IV) 20

Tableau 4 : Indications hors AMM 38

Tableau 5 : Nombre de patients traités par indication et par service en hospitalisation 41

Tableau 6 : Nombre de patients traités par indication et par service en rétrocession 43

Tableau 7 : Impact des traitements utilisés dans la LLC sur le système immunitaire 50

Tableau 8 : Antibioprophylaxie dans la leucémie lymphoïde chronique..... 52

Tableau 9 : Antibioprophylaxie dans le myélome multiple 52

Tableau 10 : Synthèse des différentes recommandations sur l'immunosubstitution dans les déficits immunitaires secondaires 63

Tableau 11 : Caractéristiques des patients ayant reçu des immunoglobulines dans le cadre d'un PTI en 2020 66

Liste des abréviations

AAAAI	American academy of allergy, asthma & immunology
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CHCB	Centre hospitalier de la côte basque
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
DIP	Déficit immunitaire primitif
DIS	Déficit immunitaire secondaire
EMA	Agence européenne du médicament
EPP	Evaluation des pratiques professionnelles
Ig	Immunoglobuline
IgHN	Immunoglobuline humaine normale
IgIV	Immunoglobuline intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline sous-cutanée
IMC	Indice de masse corporelle
IV	Intraveineuse
HAS	Haute autorité de santé publique
HM	Hémopathie maligne
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MDS	Médicament dérivé du sang
MM	Myélome multiple
NMM	Neuropathie motrice multifocale
NP	Non prioritaire

OMEDIT Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique

OMS Organisation mondiale de la santé

P Prioritaire

PERMEDES Plateforme d'échange et de recherche sur les médicaments dérivés du sang et leurs analogues recombinants

PIDC Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique

PNDS Plan national de diagnostic et de soins

PUI Pharmacie à usage intérieur

PTI Purpura thrombopénique immunologique

SC Sous-cutanée

VHA Virus de l'hépatite A

VHB Virus de l'hépatite B

VHC Virus de l'hépatite C

VIH Virus de l'immunodéficience humaine

UV Urgence vitale

Introduction

Les immunoglobulines polyvalentes sont des médicaments dérivés du sang (MDS) obtenus par fractionnement. Elles ont été utilisées pour la première fois par Bruton en 1952 chez un patient atteint d'agammaglobulinémie liée à l'X. (1) Aujourd'hui les immunoglobulines sont utilisées dans une large variété d'indications, avec une demande toujours croissante.

Étant donné l'origine humaine des immunoglobulines, celles-ci sont régulièrement soumises à des tensions d'approvisionnement depuis de nombreuses années. Dans ce cadre, une hiérarchisation des indications des immunoglobulines a été mise à jour par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avec pour but de rationaliser leur utilisation. (2)

En 2020, la pandémie due au COVID-19 et les multiples périodes de confinement ont entraîné une baisse soudaine et majeure des dons provoquant une pénurie mondiale en immunoglobulines. Les patients ont vu la prise en charge de leur pathologie modifiée y compris certaines pathologies dépourvues d'alternatives thérapeutiques. Les établissements et les professionnels de santé ont dû s'adapter et notamment le pharmacien hospitalier.

A travers une étude menée au centre hospitalier de la côte basque (CHCB), nous avons voulu décrire le rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion de cette crise.

L'équipe pharmaceutique a entrepris un travail afin d'identifier les freins et les leviers pour l'épargne et la priorisation des immunoglobulines. Cette étude s'est effectuée en deux parties : d'abord un état des lieux des consommations d'immunoglobulines au CHCB puis une évaluation de pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans deux indications : les purpuras thrombopéniques immunologiques (PTI) et les déficits immunitaires secondaires (DIS).

I. GENERALITES SUR LES IMMUNOGLOBULINES

I.1. Les immunoglobulines

I.1.1. Définition et structure

Les immunoglobulines (Ig) ou anticorps, sont des glycoprotéines synthétisées par les lymphocytes B matures, appelés plasmocytes, en réponse à un antigène introduit dans l'organisme.

Elles comportent :

- une partie variable différente pour chaque anticorps et capable de reconnaître l'épitope d'un antigène
- une partie constante effectrice permettant que la reconnaissance de l'antigène par le fragment variable soit suivie d'effets dans le système immunitaire

Les immunoglobulines sont des molécules symétriques formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues deux à deux et reliées par des ponts disulfures : deux chaînes lourdes et deux chaînes légères (**figure 1**).

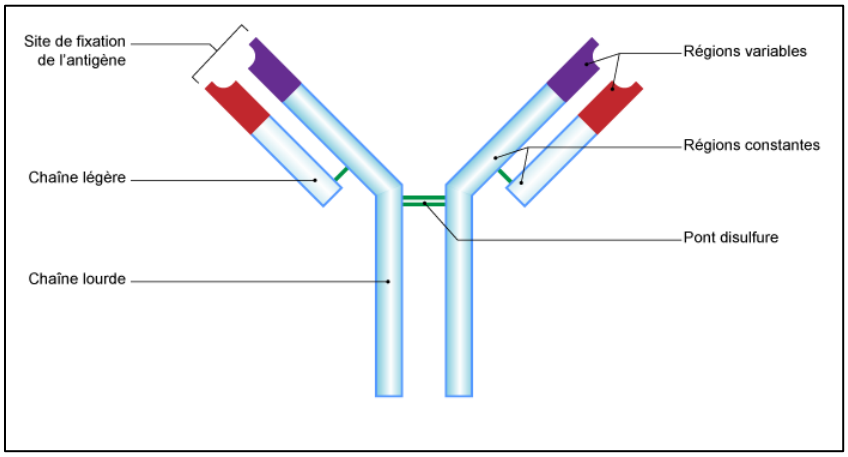


Figure 1 : Structure d'une immunoglobuline (3)

Il existe deux types de chaînes légères (κ et λ) et cinq types de chaînes lourdes (γ, α, μ, δ, ε) qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE.

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

Les IgG représentent 75% des gammaglobulines sériques (de 8 à 18 g/L dans le sérum) et sont réparties en quatre sous classes (IgG1 à IgG4). Elles constituent la classe majoritaire lors de la réponse secondaire.

Les IgA représentent 15 à 20% des gammaglobulines sériques (3,5 à 4,5 g/L) et sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses. Elles représentent la première ligne de défense contre les bactéries et virus, appelée immunité locale.

Les IgM représentent environ 10% des gammaglobulines sériques (1 à 2 g/L dans le sérum). Elles constituent la plupart des anticorps « naturels » et sont majoritaires lors de la réponse primaire.

Les IgD représentent moins de 1 % des immunoglobulines plasmatiques. Leur fonction biologique n'est pas connue précisément.

Les IgE sont présentes soit sous forme de traces dans le sérum, soit fixées à la surface des mastocytes et des basophiles. Elles jouent un rôle dans l'immunité antiparasitaire contre les helminthes, et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate. (4)

I.1.2. La fabrication des immunoglobulines

Les immunoglobulines polyclonales sont préparées par fractionnement de pools de plasma. Le plasma est obtenu soit à partir de don de sang total par séparation des cellules (plasma récupéré) soit par don de plasma direct par plasmaphérèse (plasma source).

Le fractionnement du plasma a pour but de séparer les différentes protéines qu'il contient, de les purifier et de les concentrer pour produire des médicaments dérivés du sang : immunoglobulines, albumine, protéines de coagulation…

La fabrication des médicaments dérivés du sang se décompose en 3 étapes :

- La cryoséparation
- L'isolement et la purification
- L'élimination/inactivation virale

Le fractionnement du plasma débute par une **cryoséparation** permettant de séparer le cryoprécipité du cryosurnageant par centrifugation. Les facteurs VIII et le Facteur de Willebrand sont extraits du cryoprécipité alors que les immunoglobulines, l'albumine et autres protéines sont extraites à partir du cryosurnageant.

La cryoséparation est suivie de l'**isolement et de la purification** des différentes protéines. Différentes techniques (précipitation éthanolique, chromatographie…) faisant appel aux caractéristiques propres à chaque protéine peuvent être utilisées pour la purification de la protéine et l'élimination des autres composants du plasma. (**figure 2**)

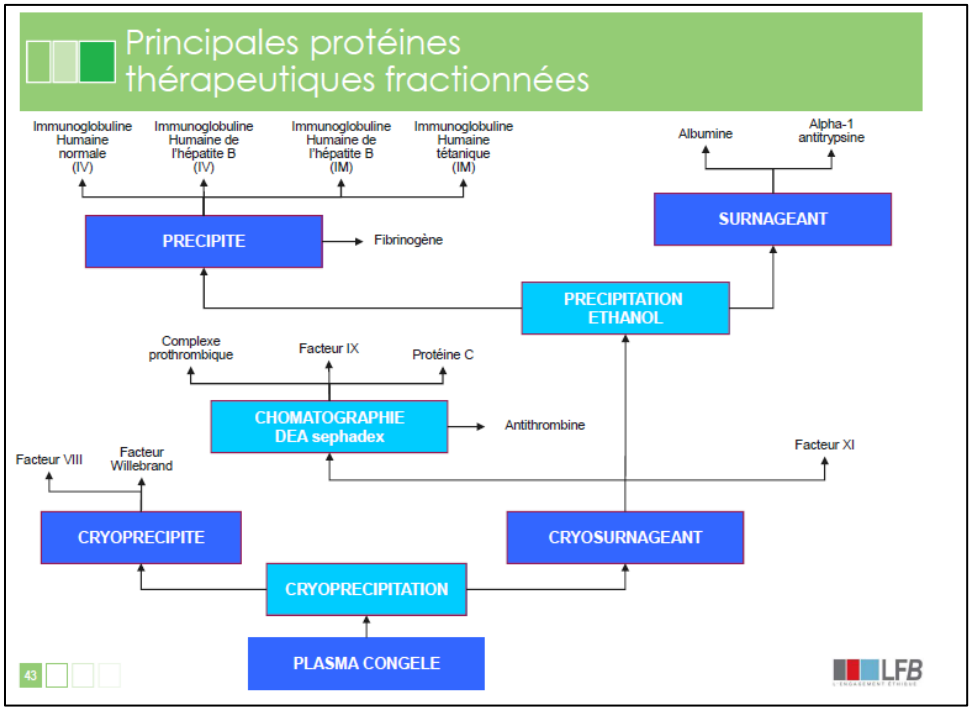


Figure 2 : L'arbre de production des médicaments dérivés du sang (5)

Enfin la fabrication des médicaments dérivés du sang se termine par une **étape d'élimination/inactivation virale**. L'inactivation et l'élimination virale sont des étapes permettant une destruction efficace des particules virales tout en respectant l'activité biologique des protéines plasmatiques. Les méthodes couramment utilisées pour réduire la charge virale sont : le traitement Solvant/Détergent, l'incubation à pH 4 en présence de pepsine, la pasteurisation, la nanofiltration… Certaines techniques sont efficaces sur les virus enveloppés (solvant/détergent) tandis que d'autres sont efficaces à la fois sur les virus enveloppés et non enveloppés (nanofiltration). (6)

Les procédés de fabrication varient en fonction du fabricant, différentes techniques pour la purification du plasma et plusieurs méthodes d'élimination/inactivation virale pouvant être utilisées. (6)(7) Les préparations d'immunoglobulines doivent répondre aux normes de la pharmacopée européenne. Ainsi, les fabricants sont tenus de définir lot par lot les caractéristiques générales et les données immunologiques de sécurité de leurs produits.

La sécurisation biologique des médicaments dérivés du sang en France est assurée par un système très exigeant. Elle repose sur 3 piliers :

- La qualité du plasma fractionné
- Les procédés de fabrication et les étapes d'inactivation ou élimination virale
- La traçabilité des produits

Le premier pilier de la sécurisation biologique est la **qualité du plasma**.

Trois principes éthiques caractérisent le don de sang en France : le bénévolat, l'anonymat et le volontariat. L'établissement français du sang effectue une sélection stricte des donneurs bénévoles dans l'objectif de diminuer le risque infectieux. Une qualification biologique des dons est réalisée afin de valider la qualité et la sécurité du plasma. Les marqueurs sériques de plusieurs agents microbiologiques sont recherchés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite B (VHB) et C (VHC). Le plasma est ensuite déleucocyté. La déleucocytation est un maillon supplémentaire de sécurisation vis-à-vis du risque infectieux et du risque Prion. A l'arrivée au laboratoire, les poches de plasma font l'objet de contrôles biologiques complémentaires (recherche du virus de l'hépatite A (VHA), Parvovirus B19) et sont conservées dans des chambres froides à une température de -40°C. Une quarantaine est systématiquement respectée avant le fractionnement permettant ainsi de gérer les informations recueillies après le don. A l'issue de cette période, seul le plasma validé sera fractionné. Il aura satisfait à l'ensemble des contrôles biologiques effectués (VIH, VHB, VHC, parvovirus B19, syphilis, Ac anti-érythrocytaires). (8)

Le second pilier de la sécurisation biologique repose sur **les procédés de fabrication**. Comme vu précédemment, tous les procédés de fabrication incluent des étapes spécifiques d'inactivation/élimination virale ainsi que des étapes de diminution du risque prion. De plus les différentes techniques du fractionnement plasmatique contribuent à la sécurisation biologique.

Le troisième pilier de la sécurité biologique est la **traçabilité**.

Elle est assurée par une réglementation très stricte prévoyant de tracer chaque lot de médicament du donneur au patient et du patient au donneur.

I.1.3. Les différentes spécialités d'immunoglobulines

Comme vu précédemment, les procédés de fabrication différent les uns des autres. Par conséquent, il en résulte des produits finis qui ne sont pas totalement identiques. Les préparations d'immunoglobulines polyvalentes se distinguent par plusieurs paramètres : formulation galénique, mode d'administration, composition en immunoglobulines, concentration, excipients, pH et osmolarité. (9)(10)

I.1.3.1. Formulation galénique et voie d'administration

On distingue deux types de formulation galénique : les solutions prêtes à l'emploi et les lyophilisats plus difficiles à reconstituer.

Certaines immunoglobulines sont administrées par voie intraveineuse (IV) et d'autres par voie sous-cutanée (SC).

I.1.3.2. Composition en immunoglobulines

Toutes les immunoglobulines humaines normales contiennent essentiellement des IgG, mais leur pureté peut varier d'une spécialité à une autre ainsi que leur répartition en sous-classes (IgG1 à IgG4). Ainsi, dans le cas d'un patient présentant un déficit particulier en sous-classe, certaines spécialités seront plus adaptées.

De la même manière, la teneur en IgA varie selon les produits. On distingue les spécialités :

- Non déplétées en IgA
- Avec une teneur en IgA abaissée
- Avec une très faible teneur en IgA

Les patients ayant acquis des anticorps anti-IgA, responsables de manifestations cliniques d'intolérance seront traités avec la spécialité Gammagard® dépourvue d'IgA. (11)

I.1.3.3. Concentration en immunoglobulines

Historiquement disponibles uniquement à la concentration de 5%, des spécialités plus concentrées en immunoglobulines (10%) sont ensuite apparues sur le marché. Elles permettent d'apporter des doses plus importantes d'immunoglobulines avec un volume moindre. Cette innovation est particulièrement intéressante pour les populations pédiatriques

ou pour les patients avec des pathologies nécessitant une restriction hydrique (hyponatrémie, insuffisance cardiaque congestive, maladie rénale ou endocrinienne…). Les préparations plus concentrées étant plus à risque d'intolérance, des débits d'administration initiaux plus faibles doivent être respectés. (11)

I.1.3.4. Excipients

L'excipient principal varie selon les différentes spécialités et joue un rôle important dans la tolérance de l'immunoglobuline. Certaines spécialités sont à éviter chez des patients avec un profil à risque d'intolérance (**tableau 1**). (11)

Tableau 1 : Excipients à éviter en fonction du profil de patient

Excipients	**Profil de patient à risque**
Saccharose	Patient insuffisant rénal
Glucose	Patient diabétique
Maltose	Surestimation de la glycémie mesurée avec certains tests
Sorbitol	Contre-indication chez les patients intolérant au fructose
L-proline	Contre-indication chez les patients avec une hyperprolinémie
Sodium	Population pédiatrique Patients avec hypertension, maladie cardiovasculaire, maladie rénale, maladie endocrinienne

I.1.3.5. pH et osmolarité

Le pH et l'osmolarité peuvent varier en fonction des spécialités. Les immunoglobulines polyvalentes avec une osmolarité élevée sont à éviter chez les populations pédiatriques et chez les patients avec une hypovolémie et hyperviscosité sanguine ou présentant une hypertension, une maladie cardiovasculaire ou rénale.

L'ensemble des caractéristiques de chaque immunoglobuline est résumé dans les tableaux ci-dessous (**tableau 2 et 3**).

Tableau 2 : Caractéristiques des immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée (SC)

	Hizentra®	**Gammanorm®**	**Hyqvia®**
Présentation	Solution prête à l'emploi	Solution prête à l'emploi	Solution prête à l'emploi
Concentration	20%	16,5%	10%
Sous-classe en IgG (en %)	IgG1 69 IgG2 26 IgG3 3 IgG4 2	IgG1 59 IgG2 36 IgG3 4,9 IgG4 0,5	IgG1 56,9 IgG2 26,6 IgG3 3,4 IgG4 1,7
Teneur en IgA (µg/ml)	50	82,5	140
Excipient	L-proline	Sodium	Hyaluronidase humaine recombinante Sodium

Tableau 3 : Caractéristiques des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IV)

	Tegeline®	**Privigen®**	**Octagam®**	**Gammagard®**	**Kiovig®**	**Clairyg®**	**Flebogammadif®**	**Gamunex®**
Présentation	Lyophilisée	Solution prête à l'emploi	Solution prête à l'emploi	Lyophilisée	Solution prête à l'emploi	Solution prête à l'emploi	Solution prête à l'emploi	Solution prête à l'emploi
Concentration	5%	10%	5 ou 10%	5%	10%	5%	5 ou 10%	10%
Sous-classe en IgG (en %)	IgG1 55-67 IgG2 29-37 IgG3 1-4 IgG4 1-3	IgG1 67,8 IgG2 28,7 IgG3 5-8 IgG4 1,2	IgG1 62,6 IgG2 31,1 IgG3 6,1 IgG4 1,2	IgG1 69 IgG2 22 IgG3 4 IgG4 5	IgG1 56,9 IgG2 26,6 IgG3 3,4 IgG4 1,7	IgG1 58,8 IgG2 34,1 IgG3 5,4 IgG4 1,7	IgG1 66,6 IgG2 28,5 IgG3 2,7 IgG4 2,2	IgG1 62,8 IgG2 29,7 IgG3 4,8 IgG4 2,7
Teneur en IgA (µg/ml)	850	25	200 (5%) 400 (10%)	<2,2	140	22	50 (5%) 100 (10%)	84
Excipient	Saccharose Sodium	L-proline	Maltose	Glucose Sodium	-	Mannitol	Sorbitol Sodium	-
Osmolarité	375	240-440	310-380	240-300	250-300	270-330	240-370	258
pH	6,5	4,6-5,0	5,1-6,0	6,4-7,2	4,6-5,1	4,6-5,0	5,1-6,0	4,0-4,5

I.1.4. Utilisation en thérapeutique

Il existe deux grandes circonstances d'utilisation des immunoglobulines : les traitements substitutifs et les traitements immunomodulateurs. (12)

Les immunoglobulines sont utilisées comme traitement substitutif dans les déficits immunitaires primaires DIP (ou congénitaux) ou secondaires DIS (myélome, leucémie lymphoïde chronique, lymphome…). L'administration d'immunoglobulines polyclonales permet de diminuer la fréquence et la gravité des infections bactériennes qui surviennent au cours de ces déficits immunitaires (infections ORL, pulmonaires ou digestives). Elles sont administrées par voie intraveineuse à la dose de 0,5 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines ou par voie sous-cutanée à la dose de 0,1 g/kg de manière hebdomadaire. (13)

Les immunoglobulines sont également utilisées comme traitement immunomodulateur dans les pathologies auto-immunes ou inflammatoires. Dans cette indication, elles permettent de réguler la réponse immunitaire excessive responsable de lésions inflammatoires. Les principales spécialités médicales ayant recours aux IgIV dans le cadre de l'immunomodulation sont la neurologie (syndrome de Guillain Barré, polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), neuropathie motrice multifocale (NMM), myasthénie grave…), la médecine interne (maladie de Kawasaki notamment) et l'hématologie (purpura thrombopénique immunologique ou PTI, anémie hémolytique auto-immune…). La dose recommandée par voie IV est de 1.6 à 2g/kg répartis généralement sur 2 ou 5 jours. Les cures sont espacées de 3 à 8 semaines et sont poursuivies pour des durées variables, selon la maladie et son activité. (14)

Toutes les immunoglobulines n'ont pas les mêmes autorisations de mises sur le marché (AMM). En effet, certaines indications de l'AMM sont communes à toutes les immunoglobulines IV (DIP, DIS, enfant infecté par le VIH, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), PTI, syndrome de Guillain Barré, maladie de Kawasaki) alors que d'autres indications AMM sont propres à certaines IgIV (myasthénie, NMM, PIDC, rétinochoroïdite de Birdshot). De même pour les immunoglobulines SC, elles bénéficient toutes de l'indication dans le traitement des déficits immunitaires mais seule Hizentra® est indiqué dans la PIDC. Les différentes indications sont disponibles en **annexe 1 et 2.**

I.1.5. Les immunoglobulines en France

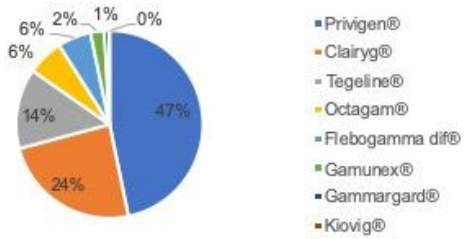
D'après une enquête nationale réalisée fin 2020 par le réseau des OMEDIT/PERMEDES (15), 11 immunoglobulines polyvalentes sont référencées en France : 8 sous forme intraveineuse et 3 sous forme sous cutanée (**tableau 4**).

Tableau 4 : Spécialités d'immunoglobulines référencées en France

	LFB	**CSL**	**OCTAPHARMA**	**GRIFOLS**	**TAKEDA**
Forme IV	CLAIRYG® TEGELINE®	PRIVIGEN®	OCTAGAM®	FLEBOGAMMA DIF® GAMUNEX®	KIOVIG® GAMMAGARD®
Forme SC		HIZENTRA®	GAMMANORM® (SC/IM)		HYQVIA®

Cinq laboratoires dont deux concentrent 77% des parts de marché, il s'agit des laboratoires CSL (48%) et LFB (29%).

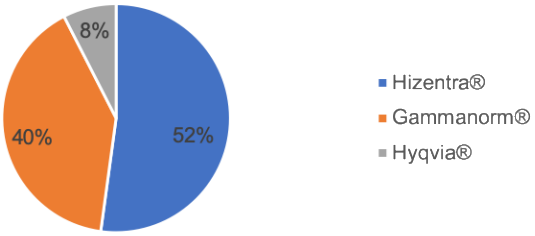
En 2020, la consommation d'immunoglobulines intraveineuses de 18 groupements d'achats hospitaliers ayant répondu à l'enquête était d'environ 6 tonnes. On retrouve entre 5 et 7 spécialités IV chez 45% des groupements. Les trois immunoglobulines IV les plus référencées sont Privigen®, Clairyg® et Tegeline® qui représentent 65% du marché total des immunoglobulines (IV+SC). Il est à noter que Tegeline® est en marché chez tous les groupements (**figure 3 et 4**).



	Quantité inscrite au marché par an (en kg)	Poids du marché global (IV+SC)	Nombre de groupement en marchés (n=18)
Privigen®	2917	36%	17 (94%)
Clairyg®	1503	18%	14 (78%)
Tegeline®	863	11%	18 (100%)
Octagam®	391	5%	2 (11%)
Flebogamma dif®	359	4%	9 (50%)
Gamunex®	150	2%	2 (11%)
Gammargard®	52	1%	14 (78%)
Kiovig®	3	0,04%	5 (28%)

Figure 3 : Part de marché des différentes IgIV

Concernant les immunoglobulines sous-cutanées, la consommation des 18 groupements en 2020 était d'environ 2 tonnes. Les 3 spécialités SC sont référencées chez 75% des groupements et représentent 23% du marché total des immunoglobulines (IV+SC).



	Quantité inscrite au marché par an (en kg)	Poids du marché global (IV+SC)	Nombre de groupement en marchés (n=18)
Hizentra®	1002	12%	15 (83%)
Gammanorm®	774	9%	15 (83%)
Hyqvia®	145	2%	16 (89%)

Figure 4 : Part de marché des différentes IgSC

Les groupements ont en moyenne 66% des références au marché avec une médiane de 7 spécialités par groupement. Aucun groupement n'a toutes les références en marché.

En 2020, l'ensemble des groupements a rencontré des difficultés au renouvellement d'un marché ou au respect des quantités en marché par le fournisseur suite aux tensions d'approvisionnement très importantes sur les immunoglobulines.

I.2. Rupture en immunoglobulines

Aujourd'hui les immunoglobulines sont utilisées dans un large panel d'indications avec une augmentation de la demande et une disponibilité directement liée à l'approvisionnement en plasma. Ainsi, on assiste ces dernières années à une multiplication des tensions d'approvisionnement voire des ruptures de stock de ces thérapies figurant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. (16)

I.2.1. Causes de la rupture

I.2.1.1. Rareté de la matière première

Contrairement aux médicaments « classiques » synthétisés chimiquement ou biologiquement, les immunoglobulines sont issues de matériel biologique humain : le plasma. Par conséquent, l'approvisionnement en matière première est l'étape la plus difficile et la plus limitante de la fabrication des immunoglobulines.

Aujourd'hui, les Etats-Unis contribuent à la grande majorité de l'approvisionnement mondial en plasma (65% du plasma mondial en 2017). (17) La combinaison des conditions règlementaires favorables, la capacité de rémunérer les donneurs, une infrastructure de collecte de plasma efficace et des millions de donneurs ont rendu cela possible. (18) Les autres pays sont fortement dépendants des donneurs de plasma américains créant ainsi un déséquilibre qui pourrait compromettre l'accès aux thérapies par immunoglobulines (**figure 5**). En effet en Europe, le volume de plasma collecté ne permet de subvenir qu'à environ 63% des besoins cliniques européens ; le reste est importé des Etats-Unis. (19)

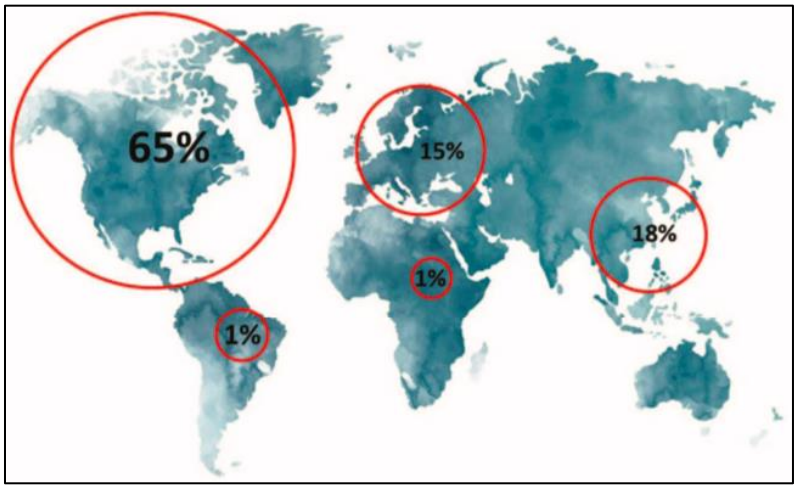


Figure 5 : Distribution mondiale de la collecte de plasma (source et récupéré) (17)

De la même manière qu'au niveau mondial, les écarts de volume de collecte entre pays européens sont très importants : six pays (Allemagne, France, Italie, Autriche, Tchéquie et Hongrie) collectent à eux seuls environ 80% du plasma utilisé pour le fractionnement en Europe. Cependant, comme l'Italie, la France et l'Espagne utilisent leurs collectes exclusivement pour leurs besoins nationaux, en réalité seulement quatre pays (Autriche, Tchéquie, Allemagne et Hongrie) contribuent à plus de 55% du plasma total collecté en Europe pour la fabrication de médicaments dérivés du sang **(figure 6)**. Ces derniers sont les seuls à autoriser la collecte de plasma source et l'indemnisation financière des donneurs. (19) (20)

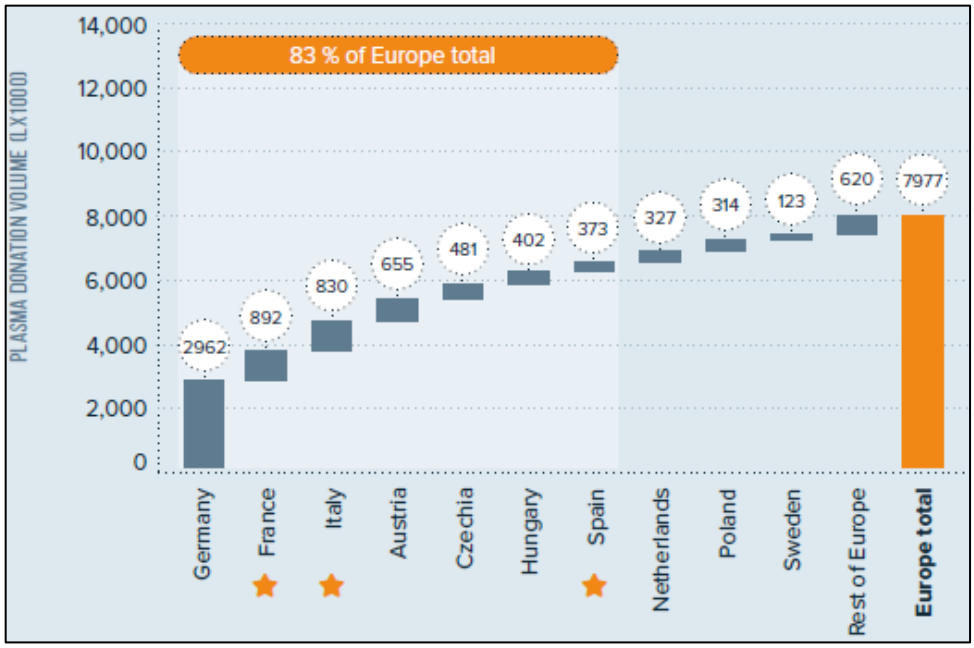


Figure 6 : Volume de plasma pour fractionnement par pays en Europe (source et récupéré) (19)

I.2.1.2. Procédé de fabrication

L'ensemble du processus de fabrication est considérablement plus complexe, long et onéreux que celui des autres médicaments : la fabrication des immunoglobulines du donneur au patient peut prendre jusqu'à 7 à 12 mois. Par conséquent, il est essentiel que des volumes de plasma suffisants soient toujours disponibles pour le fractionnement : en effet les augmentations inattendues des besoins ne peuvent être traitées à court terme, la production des immunoglobulines nécessaires aujourd'hui ayant débuté un an auparavant. (19)

I.2.1.3. Consommation croissante

La demande de thérapie par immunoglobuline augmente chaque année de 6 à 8% dans un large éventail d'indications avec une progression accrue dans les déficits immunitaires secondaires (**figure 7**). (17) Les facteurs expliquant cette croissance annuelle sont complexes avec entre autre l'augmentation de l'utilisation des immunoglobulines dans les DIS et les pathologies neurologiques, un meilleur diagnostic des DIP ainsi que l'accès au marché par les pays émergents.

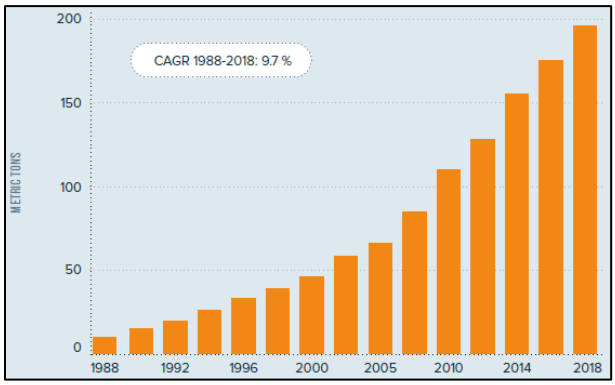


Figure 7 : Marché mondial des immunoglobulines (19)

Dans l'avenir les besoins en immunoglobulines devraient s'accroître puisque davantage de patients sont diagnostiqués et l'accès aux soins s'améliore. D'après certaines projections, la consommation européenne devrait augmenter de 50.5 tonnes en 2017 à 67.5 tonnes en 2025 soit une augmentation de 33% (**figure 8**).

Même avec une augmentation des collectes de plasma et un meilleur rendement pour la fabrication d'IgG, d'ici 2025 la couverture des besoins cliniques européens restera faible et la situation actuelle où les besoins cliniques en Europe ne peuvent être couverts par le plasma européen seul devrait s'aggraver. (19)

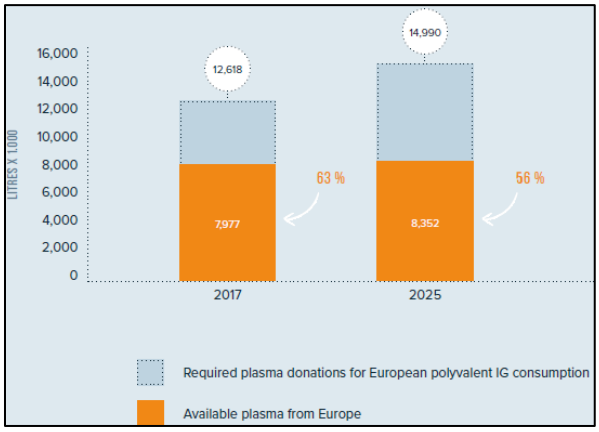


Figure 8 : Plasma disponible et dons de plasma requis pour la consommation en Europe (19)

I.2.1.4. Pandémie COVID-19

La pandémie de COVID-19 a cristallisé et aggravé les tensions d'approvisionnement sur les médicaments et notamment sur les immunoglobulines. Le nombre de donneurs et de prélèvements par donneurs a été réduit par les infections au COVID-19 ou la peur d'être exposé au COVID-19. Les transports publics limités, les options de gardes d'enfant restreintes et d'autres facteurs logistiques ont conduit à une pénurie de dons. D'autre part, les besoins ont augmenté avec l'utilisation de plasma positif aux anticorps SARS-COV2 pour fabriquer du plasma convalescent et de l'immunoglobuline hyperimmune pour le traitement des patients atteints de COVID-19. (17)(21)

I.2.2. Conséquences des ruptures

I.2.2.1. Mesures mises en place au niveau national

Compte-tenu du caractère indispensable des immunoglobulines et de la récurrence des situations de tensions d'approvisionnements, l'utilisation des immunoglobulines humaines normales (IgHN) était déjà encadrée par la circulaire du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines humaines et à la gestion des situations de tensions. (22)

En 2018, la situation préoccupante des approvisionnements a amené l'ANSM à mettre en œuvre des mesures afin d'encadrer les prescriptions d'immunoglobulines et de réserver leur utilisation aux situations jugées prioritaires et pertinentes. Ainsi, un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) composé d'un panel d'experts (professionnels de santé et associations de patients) s'est réuni à l'ANSM le 04 avril 2018 afin d'actualiser les recommandations de hiérarchisation des immunoglobulines en situation de forte tension (recommandations du 02 mai 2018). (23)(24)

Un an après la mise en œuvre de ces recommandations, le CSST s'est à nouveau réuni à l'ANSM le 3 avril 2019 (25) pour mettre à jour la hiérarchisation des indications des immunoglobulines (actualisation du 18 avril 2019 ; **annexe 3**) et préciser des critères permettant de recentrer leur utilisation sur des priorités de santé publique. (2)

Ces recommandations énoncent :

- Les critères cliniques et/ou biologiques justifiant un traitement par immunoglobulines ;
- La posologie minimale efficace et/ou le cas échéant les référentiels disponibles
- La nécessité d'une validation préalable de la prescription par un avis spécialisé ou un réseau de référence maladie rare

Chaque indication est priorisée selon le code couleur suivant :

- Code rouge : prioritaire (P)
- Code bleu : à réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou l'absence d'alternatives thérapeutiques (code UV)
- Code noir : non prioritaires (code NP)

Sont également mentionnées, de façon non exhaustive, les indications considérées non acceptables ou non justifiées en l'absence de données suffisamment robustes et pour lesquelles une prescription d'immunoglobulines ne peut être envisagée.

Dans cette classification, certaines indications hors-AMM font l'objet d'une priorisation par l'ANSM (syndrome de Miller Fisher, encéphalite auto-immune et syndrome neurologique paranéoplasique…) et de la même manière des indications AMM sont jugées non acceptables au regard des données disponibles (rétinochoïdopathie de Birdshot, infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH…).

L'efficacité de ce dispositif implique que chaque prescription puisse être appuyée par :

- Un diagnostic confirmé par un médecin spécialiste expert de la pathologie concernée avant toute initiation de traitement par immunoglobulines
- Pour les patients requérant un traitement d'entretien :
    - Une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement réalisée par un médecin spécialiste expert dans le domaine
    - Après une évaluation initiale du bénéfice à l'issue de 3 à 6 mois de traitement, une évaluation sera réalisée au minimum tous les 3 mois puis, tous les 6 à 12 mois, lorsque le patient sera stabilisé. Si aucun bénéfice clinique n'est observé après 3 à 6 mois (selon les pathologies), le traitement sera arrêté, et un autre traitement proposé.

Les établissements de santé veillent à la mise en œuvre des actions attendues dans le cadre de leur pratique quotidienne.

De plus, depuis l'apparition de difficultés d'approvisionnement en 2017, l'ANSM informe régulièrement les professionnels de santé et les associations de patients concernées sur l'évolution de la disponibilité des médicaments dérivés du sang (MDS) par la publication mensuelle de couverture des besoins en MDS au niveau national. (26)

Cette situation a conduit l'ANSM à renforcer les mesures déjà mises en place en matière de prévention et d'anticipation de ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement. Cela consiste en la mise en place par l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments dérivés du sang (MDS) en France, de mesures de sécurisation des approvisionnements et d'anticipation des risques de pénurie et d'importations de spécialités équivalentes ou identiques initialement destinées à d'autres marchés (Europe et hors Europe) ou à des remobilisations de lots initialement destinés à l'export.

L'ANSM a investigué les nouvelles sources d'approvisionnement en immunoglobulines pouvant être mises à disposition sur le marché français par le biais d'importations ou le cas échéant d'AMM, et a octroyé des autorisations d'importation à de nouvelles spécialités.

Enfin, pour améliorer l'attractivité du marché français versus les autres marchés avec un prix au gramme plus élevé à partir du 1er octobre 2021, les prix augmentent de 33% pour les immunoglobulines administrées en sous-cutanée (Gammanorm®, Hyqvia®) et de 39% pour les immunoglobulines pour perfusion (Clairyg®, Flebogamma Dif®, Gamunex®, Kiovig®, Octagam®, Tegeline®, Privigen®). (27)

I.2.2.2. Mesures mises en place par les laboratoires

Devant les tensions d'approvisionnement récurrentes, les laboratoires fabricants ont mis en place des actions afin de préserver la continuité des soins.

A titre d'exemple, en juin 2019 et juin 2020, devant les tensions d'approvisionnement sur l'Hyqvia®, le laboratoire Takeda organise une distribution contingentée. Aucune initiation de traitement par Hyqvia® ne doit être envisagée et le laboratoire appelle à un respect des recommandations sur la hiérarchisation de l'utilisation des IgHN. Par la suite en décembre 2020, les approvisionnements reviennent à la normale mais cette reprise modérée des initiations se fait sous contrôle strict afin d'assurer la continuité de traitement des patients bénéficiant d'Hyqvia®. (28)

Concernant le laboratoire Octapharma, devant l'aggravation des difficultés d'approvisionnement suite à la pandémie de COVID-19, il met en place une distribution contingentée en juillet 2020. Ce contingentement se durcit dès août. Afin de préserver le maximum de continuité des soins, le laboratoire demande aux établissements de ne plus initier de nouveaux traitements avec les spécialités Octagam® et Gammanorm® et de limiter ces spécialités aux indications prioritaires ou en privilégiant d'autres alternatives thérapeutiques afin d'être en mesure d'assurer la poursuite des traitements en cours. En septembre, le contingentement se fait encore plus restrictif, Octapharma demandant de réserver exclusivement Gammanorm® aux patients souffrant de déficit immunitaire primitif (DIP) avec production défaillante d'anticorps. En décembre 2020, les quantités allouées dans le cadre du contingentement doivent encore être diminuées jusqu'en janvier 2021. (29)

I.2.2.3. Impact sur les patients

Suite à l'accentuation des tensions d'approvisionnement sur les immunoglobulines humaines normales notamment sous cutanées, une enquête rétrospective a été menée sur l'année 2020 par le réseau des OMEDIT et PERMEDES. (30) Cette enquête sous la forme d'un questionnaire à destination de 201 sites hospitaliers dresse un état des lieux des conséquences pratiques des tensions d'approvisionnement et recense les problèmes d'accès au traitement pour les patients.

Selon ce rapport, des modifications de traitement ont notamment été réalisées par les pharmaciens hospitaliers au moment de la dispensation d'immunoglobulines intraveineuses:

- 32% des centres ont eu recours à une autre immunoglobuline IV pour les patients
- 30% des centres ont diminué les posologies des immunoglobulines
- 28% des centres ont espacé les cures de traitement
- 11% des centres ont décalé la date d'initiation de traitement
- 11% des centres ont renoncé à l'initiation de traitement
- 9% des centres ont arrêté un traitement en cours

De la même manière, des modifications de traitement ont eu lieu au moment de la dispensation d'immunoglobulines sous-cutanées :

- 24% des centres ont espacé les cures de traitement
- 23% des centres ont eu recours à une autre immunoglobuline SC

- 21% des centres ont diminué les posologies des immunoglobulines
- 15% des centres ont arrêté un traitement en cours
- 13% des centres ont décalé la date d'initiation de traitement
- 13% des centres ont renoncé à l'initiation de traitement

Des dispensations n'ont pas pu être honorées, ainsi :

- 17% des pharmacies à usage intérieur (PUI) ont dû orienter un patient vers un autre établissement pour la dispensation de son traitement
- 13% des PUI ont vu une dispensation non honorée dans un autre établissement pour un de leurs patients

Les tensions d'approvisionnement impactent la prise en charge de tous les patients, y compris ceux traités pour des indications prioritaires et sans alternative thérapeutique. Cette situation de tension, particulièrement intense, est très anxiogène pour les patients. Elle met encore plus en avant le rôle primordial des pharmaciens hospitaliers dans l'optimisation de leur parcours, par le biais d'une bonne communication et d'échanges confraternels, notamment lors des déplacements des patients d'un établissement à un autre ou d'une région à une autre.

I.2.2.4. Désorganisation hospitalière

Les établissements de santé ont mis en place des mesures afin d'assurer la poursuite des traitements en cours. D'après l'enquête du RESOMEDIT/PERMEDES (30), 58% des pharmaciens hospitaliers interrogés ont réalisé un travail collégial pour assurer la pertinence, optimiser la hiérarchisation et privilégier l'épargne des IgHN et 36% ont réalisé un travail collégial pour étudier les alternatives thérapeutiques disponibles y compris pour les indications hors AMM. Enfin 25% des pharmaciens interrogés déclarent pratiquer une adaptation posologie pour les patients obèses (IMC>30).

Ainsi, le pharmacien hospitalier est l'interface permettant de faire le lien entre les laboratoires, les prescripteurs et les patients. Le pharmacien hospitalier oriente les décisions cliniques du prescripteur au regard des stocks d'immunoglobulines disponibles.

I.2.2.5. Au centre hospitalière de la côte basque

Le centre hospitalier de la côte basque (CHCB) a directement été impacté par la pénurie en immunoglobulines. La réduction des allocations a nécessité un contrôle très strict de chaque prescription.

Dès les premiers signes de tension d'approvisionnement, une réunion entre la pharmacie et les différents services consommateurs (hématologie et neurologie notamment) a été organisée afin de leur exposer les réductions d'allocations à venir et de réfléchir à des actions à mettre en place pour réserver les immunoglobulines aux indications prioritaires. Une nouvelle diffusion de l'information concernant la priorisation des patients a été réalisée et il a été rappelé aux prescripteurs de privilégier les alternatives thérapeutiques lorsque cela était possible (échanges plasmatiques pour les Guillain Barré, corticoïdes pour myasthénie…). Il a été décidé que chaque initiation d'immunoglobulines se ferait en concertation avec la pharmacie.

Les allocations de Clairyg® permettaient uniquement de subvenir aux besoins de la file active de patients et laissaient une faible marge de manœuvre pour d'éventuelles initiations. Les approvisionnements en Tégéline®, bien que contingentés également, étaient plus souples du fait des autres établissements moins demandeurs de cette spécialité qui n'est pas prête à l'emploi et nécessite une reconstitution préalable. Ainsi avant toute initiation, les prescripteurs contactaient la pharmacie afin d'être dirigés vers l'immunoglobuline disponible au moment de la prescription, les tensions d'approvisionnement et allocations allouées évoluant constamment. Il a notamment été demandé aux médecins de prescrire lorsque possible la spécialité Tégéline® pour les patients sans insuffisance rénale et de réserver Clairyg® aux insuffisants rénaux.

Concernant les immunoglobulines sous-cutanées, suite au courrier d'Octapharma les initiations de Gammanorm® ont été stoppées. Ainsi, les prescripteurs souhaitant initier Gammanorm® pour leur patient ont été redirigés vers une autre immunoglobuline sous-cutanée. En septembre, suite au durcissement du contingentement par Octapharma, chaque prescription de Gammanorm® a été examinée : après une extraction informatique des patients s'approvisionnant en Gammanorm® à la PUI un recueil des données par patient a été effectué (posologie, indication, date de la dernière et de la prochaine cure, médecin référent). Chaque prescripteur (dont les prescripteurs extérieurs) a été contacté afin de revoir ses prescriptions de Gammanorm® en cours, l'objectif étant de réserver Gammanorm® aux déficits immunitaires primitifs et d'assurer la continuité des traitements pour ces derniers.

L'adaptation des stratégies thérapeutiques a été réalisée au cas par cas. Ainsi 31 patients étaient sous Gammanorm® dont 21 seulement pour un déficit immunitaire primitif. Après échange avec les prescripteurs :

- 7 patients ont été switchés vers une autre immunoglobuline sous-cutanée
- 2 patients ont été switchés vers une immunoglobuline intraveineuse
- 1 patient a vu son traitement arrêté
- 4 patients ont vu leur posologie diminuée bien qu'ils soient atteints de déficit immunitaire primitif, les allocations allouées ne permettant pas de subvenir aux besoins de tous les patients DIP

De la même manière, les initiations d'Hyqvia® ont été stoppées et les prescripteurs redirigés vers les autres immunoglobulines sous-cutanées disponibles durant une période. Les initiations ont repris en décembre 2020 de manière très modérée et sous surveillance stricte.

La variation des approvisionnements a nécessité le déploiement d'une organisation particulière au sein de la PUI avec un suivi quasi en temps réel des consommations et des stocks d'immunoglobulines afin de diriger les prescripteurs vers l'immunoglobuline disponible au moment de la prescription. Cette organisation a permis d'éviter une rupture de traitement pour les patients. C'est une solution qui aide à atténuer l'impact du défaut d'approvisionnement des immunoglobulines, à condition qu'une implication pluriprofessionnelle importante et une gestion très fine des files actives des patients et des stocks au sein des PUI soient appliquées.

Les ruptures en immunoglobulines s'inscrivant sur la durée, la pharmacie a décidé d'entreprendre un travail afin d'identifier les freins et les leviers pour l'épargne et la priorisation des immunoglobulines. Cette étude s'est effectuée en trois partie : d'abord un état des lieux des consommations au CHCB qui a permis de mettre en avant le premier service prescripteur : l'hématologie. Ainsi dans un second temps, un état des lieux des prescriptions en hématologie plus ciblé a été réalisé et a permis de dégager deux indications majeures en hématologie : les PTI et DIS. La troisième partie a ainsi consisté en une évaluation de pertinence des prescriptions d'immunoglobulines sur ces deux indications.

II. ETAT DES LIEUX AU CENTRE HOSPITALIER DE LA COTE BASQUE

II.1. Consommation globale

Sur l'année 2020 au centre hospitalier de la côte basque, 99,5 kg d'immunoglobulines ont été consommés par 389 patients. Cela représente un budget de 3 861 298 €.

Les immunoglobulines sont majoritairement délivrées en rétrocession 60% contre 40% en hospitalisation (**figure 9**). Cela s'explique notamment par le fait que les prescripteurs mettent en place l'administration des immunoglobulines à domicile dès que le patient en formule le souhait et que sa situation clinique le permet. En effet, cela permet de désengorger les programmes des hôpitaux de jour et d'offrir une meilleure qualité de vie au patient. Les immunoglobulines sont alors initiées à l'hôpital afin de s'assurer de la bonne tolérance du patient avant que l'administration soit externalisée à domicile avec ou sans prestataire de service.

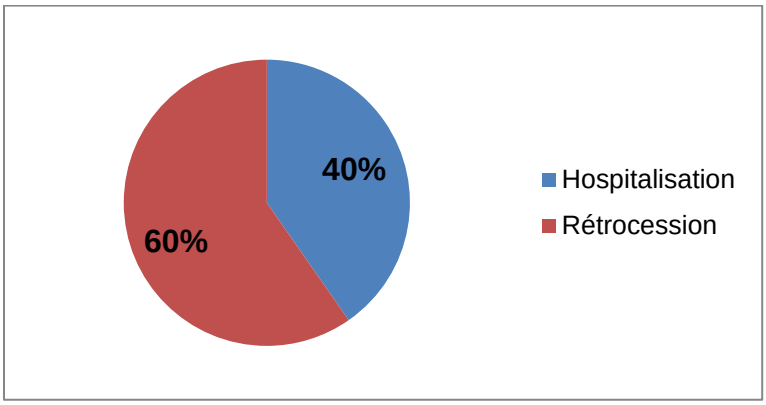


Figure 9 : Répartition des consommations d'immunoglobulines entre l'hospitalisation et la rétrocession

En rétrocession la voie sous-cutanée est prédominante (83%) (**figure 10**). Elle présente de nombreux avantages pour le patient :

- Elle entraîne moins d'effets secondaires systémiques
- Elle permet des taux d'immunoglobulines plus stables
- Elle est moins invasive et offre plus d'autonomie notamment pour les patients capables d'auto-administration.

Les consommations d'IgSC au cours d'une hospitalisation sont très faibles (1%). Elles sont principalement utilisées dans le cadre d'initiations de traitement pour une poursuite en ambulatoire ou chez des patients pour lesquels la voie d'abord veineuse est difficile.

En hospitalisation, la voie intraveineuse est privilégiée à 99%.

Les immunoglobulines sont administrées à part égale par voie intraveineuse (50%) et par voie sous-cutanée (50%).

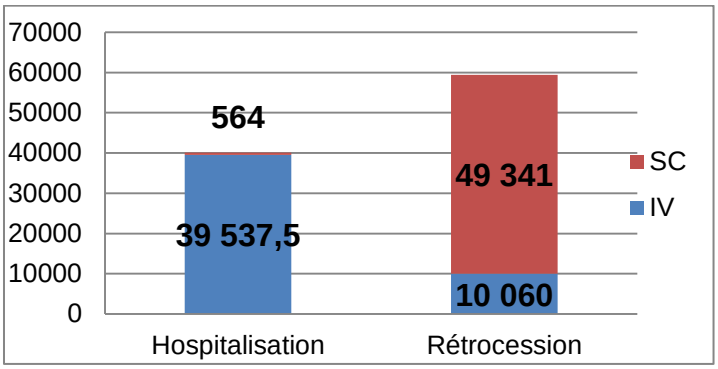


Figure 10 : Répartition des consommations d'immunoglobulines IV et SC en hospitalisation et rétrocession

Six immunoglobulines sont référencées (**figure 11**) : 3 sous forme IV (Clairyg®, Tegeline® et Gammagard®) et 3 sous forme SC (Gammanorm®, Hizentra®, Hyqvia®). Le Privigen® a été commandé en 2020 pour un patient particulier mais n'est habituellement pas au marché au CHCB. A partir de novembre 2020, les consommations de Tegeline® (initialement très peu prescrite) ont augmenté suite aux tensions d'approvisionnement sur le Clairyg®. En effet les quantités de Clairyg® livrées permettant uniquement de subvenir aux patients de la file active, les prescripteurs devaient initier les patients sous Tegeline® si ceux-ci n'étaient pas à risque d'insuffisance rénale.

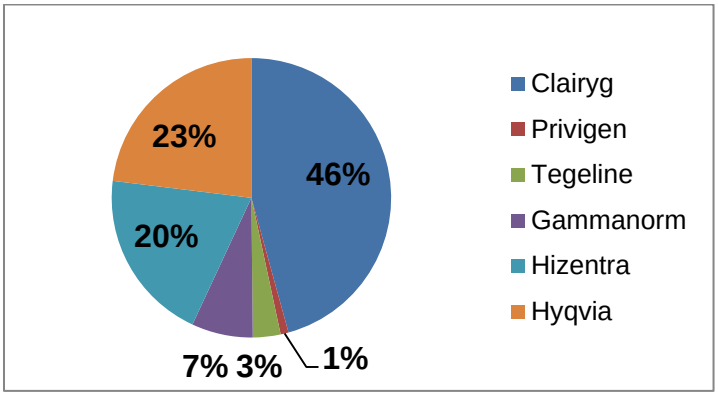


Figure 11 : Répartition des différentes spécialités d'immunoglobulines

II.2. Indications des immunoglobulines

Les déficits immunitaires représentent la grande majorité des indications (67%) **(figure 12)**. On distingue les déficits immunitaires primitifs (37%) et les déficits immunitaires secondaires (30%). La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique occupe la troisième place des indications avec 14% des consommations d'immunoglobulines totales. S'en suivent les prescriptions hors AMM (9%) et le purpura thrombopénique immunologique (5%). Concernant les « prescripteurs extérieurs » (3%), il s'agit des prescriptions délivrées en rétrocession dont les prescripteurs n'exercent pas à l'hôpital. Ainsi, l'indication n'a pu être récupérée car non obligatoire pour les patients ambulatoires. Enfin, on retrouve : le syndrome de Guillain et Barré, la neuropathie motrice multifocale, les poussées aigües de myasthénie, la maladie de Kawasaki et les prescriptions dont l'indication est non connue (NC).

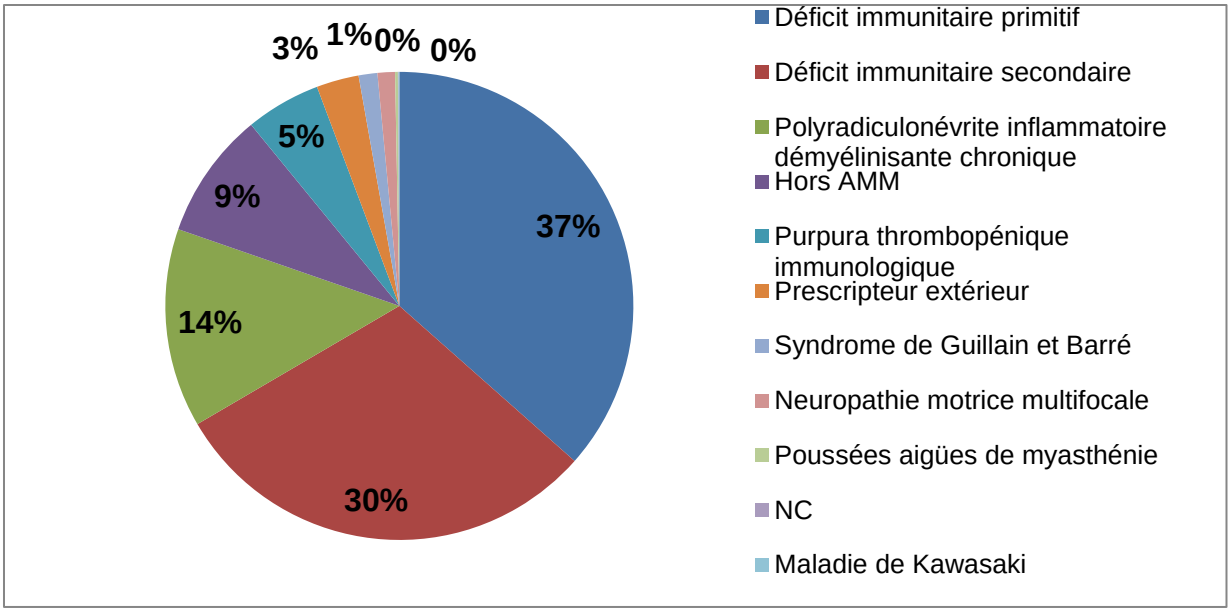


Figure 12 : Répartition des indications des immunoglobulines totales (hospitalisation et rétrocession) en grammes

On retrouve globalement la même répartition en termes de nombre de patients (**figure 13**).

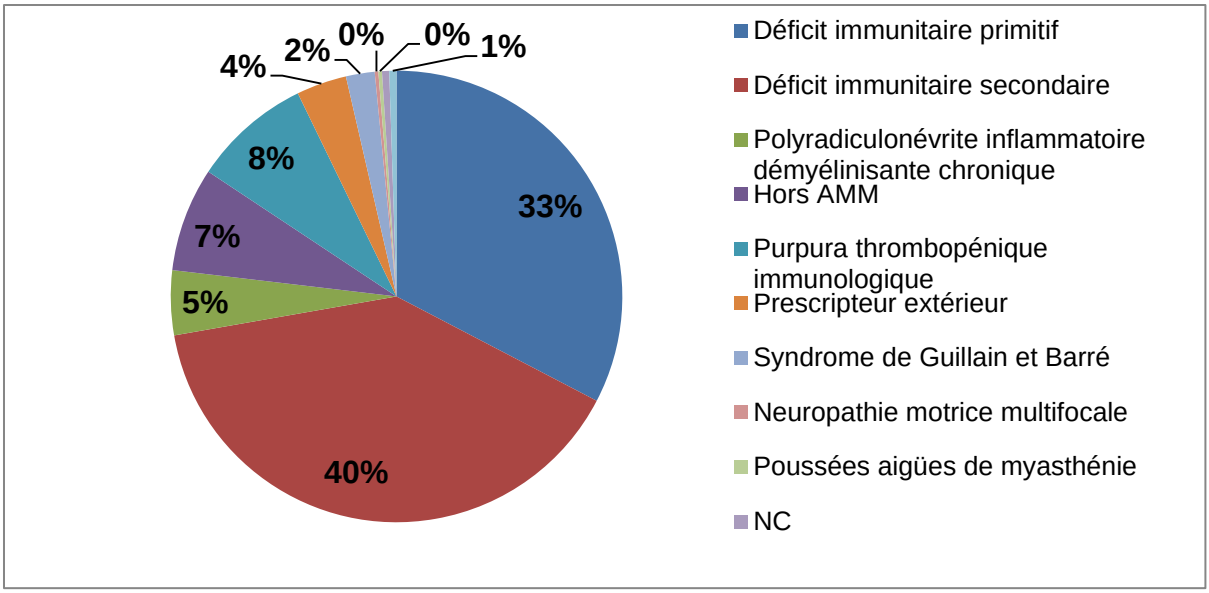


Figure 13 : Répartition des indications des immunoglobulines totales (hospitalisation et rétrocession) en nombre de patients

II.2.1. AMM/hors AMM

La majorité des prescriptions (88%) respecte les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des immunoglobulines. Concernant les prescriptions hors AMM, elles représentent 9% des indications totales (**figure 14**). La grande majorité des prescriptions hors AMM concerne l'indication de la myasthénie (38%). En effet, seul le traitement des poussées aigües de myasthénie figure dans l'AMM. Les cas de myasthénies graves non contrôlées par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs sont hors AMM (bien qu'elles fassent l'objet d'une priorisation par l'ANSM). 100% des indications hors AMM étaient justifiées par de la littérature (**tableau 4**).

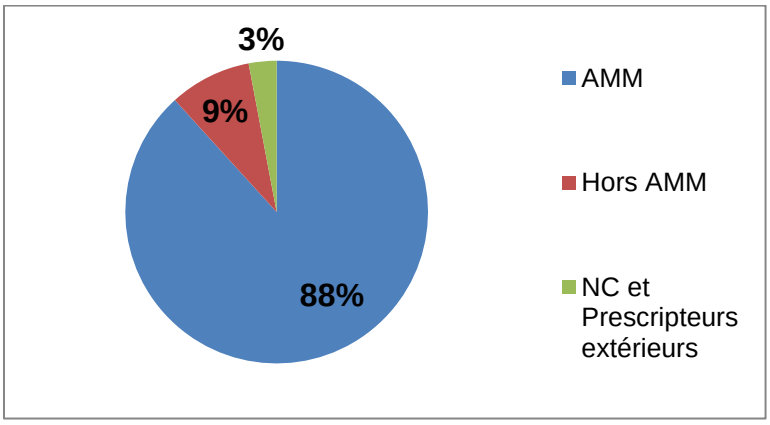


Figure 14 : Répartition des prescriptions AMM/hors AMM des immunoglobulines prescrites en hospitalisation et rétrocession en grammes

Tableau 4 : Indications hors AMM

Myasthénie auto-immune non contrôlée	11
Polymyosite	3
Encéphalite auto-immune et syndrome neurologique paranéoplasique	3
Myosite à inclusion	1
Anémie hémolytique sur leucémie lymphoïde chronique (LLC)	1
Troubles de l'hémostase avec diminution du facteur Willebrand et facteur XIII associé à une gammapathie monoclonale IgG kappa	1
Infection à HHV6 chez après allogreffe de CSH	1
Purpura rhumatoïde	1
Infection à parvovirus après allogreffe de CSH	1
Alymphocytose B post car-T cell	1
Hypogammaglobulinémie associée à un syndrome de Sharp	1
Post-autogreffe	1
Myélofibrose primitive JAK2+ associée à une maladie de Willebrand acquise	1
Eythroblastopénie acquise (syndrome myélodysplasique)	1
Syndrome d'Hashimoto	1

II.2.2. Classification selon le degré de priorité en fonction de la hiérarchisation des indications des IgHN de l'ANSM

Selon la hiérarchisation des indications des IgHN de l'ANSM : 43% des indications sont des indications pour lesquelles les immunoglobulines sont prioritaires, 50% sont des indications où les immunoglobulines sont à réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques, enfin 4% sont des indications jugées non prioritaires (**figure 15**).

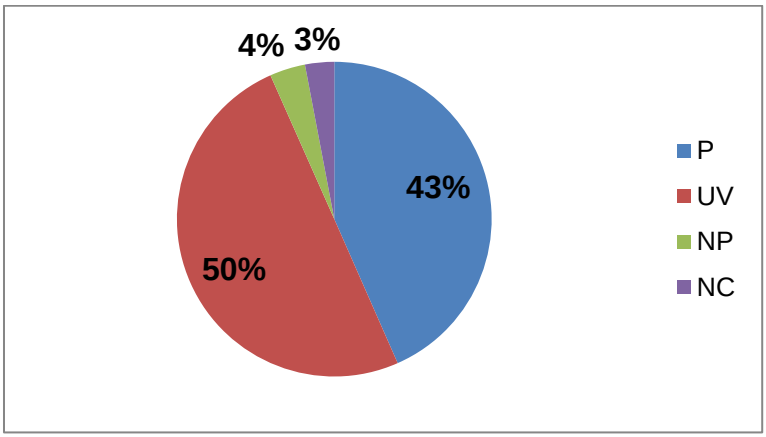


Figure 15 : Répartition des degrés de priorité des indications des immunoglobulines

Cette classification sous-entend que les restrictions cliniques et/ou biologiques associées à chaque indication soient respectées afin de justifier l'utilisation des IgHN. Si ces critères ne sont pas respectés, les indications sont jugées non prioritaires. Ici, chaque prescription n'a pas été examinée afin de vérifier que les conditions soient remplies

II.3. Données de consommation en hospitalisation

Les services les plus consommateurs d'immunoglobulines sont l'hématologie (41%) et la neurologie (24%) **(figure 16).**

En effet comme vu précédemment, l'hématologie regroupe de nombreuses indications majoritaires notamment les déficits immunitaires secondaires et les purpuras thrombopéniques immunologiques et concentre le plus grand nombre de patients (n=124) (**tableau 5**).

La neurologie comprend les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (3ème indication la plus consommatrice d'immunoglobulines), les myasthénies (poussées aigües AMM et chronique hors AMM) ainsi que les neuropathies motrices multifocales et les syndromes de Guillain Barré. La neurologie comporte le plus grand nombre d'indications hors AMM (n=15) notamment à cause des myasthénies chroniques. Bien que le nombre de patients en neurologie soit bien plus faible qu'en hématologie (n=39), les quantités d'immunoglobulines consommées sont importantes du fait des doses plus élevées utilisées dans les indications de neurologie (de l'ordre de 1 à 2g /kg).

On retrouve ensuite la médecine interne (12%) dans les indications de déficits immunitaires (primitifs et secondaires) et de PTI ainsi que la pneumologie (12%) dans les déficits immunitaires primitifs. On retrouve ensuite la pédiatrie (10%) pour des déficits immunitaires primitifs et secondaires, des PTI et maladie de Kawasaki.

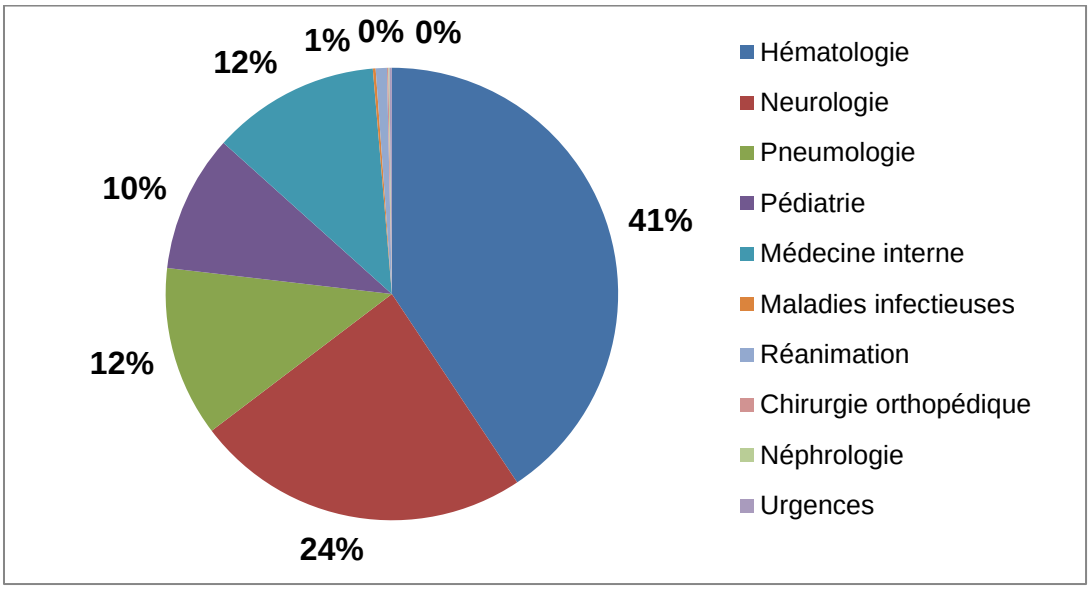


Figure 16 : Répartition des consommations d'immunoglobulines en hospitalisation par service en grammes

Tableau 5 : Nombre de patients traités par indication et par service en hospitalisation

Cancérologie	**124**
Déficit immunitaire secondaire	96
Purpura thrombopénique immunologique	20
Hors AMM	5
Déficit immunitaire primitif	3
Neurologique	**39**
Hors AMM	15
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	14
Syndrome de Guillain et Barré	7
Neuropathie motrice multifocale	1
Poussées aigües de myasthénie	1
Purpura thrombopénique immunologique	1
Pneumologie	**23**
Déficit immunitaire primitif	23
Médecine interne	**17**
Déficit immunitaire primitif	8
Déficit immunitaire secondaire	4
Hors AMM	3
Purpura thrombopénique immunologique	2
Maladies infectieuses	**2**
Déficit immunitaire secondaire	1
Purpura thrombopénique immunologique	1
Réanimation polyvalente	**2**
Purpura thrombopénique immunologique	1
Syndrome de Guillain et Barré	1
Urgences	**1**
Hors AMM	1
Néphrologie	**1**
Déficit immunitaire primitif	1
Chirurgie orthopédique	**1**
NC	1

II.4. Données de consommation en rétrocession

Les indications en rétrocession sont beaucoup plus restreintes. En effet, on ne retrouve aucune indication urgente nécessitant une prise en charge à l'hôpital. Il s'agit uniquement de patients chroniques stabilisés : les déficits immunitaires (primitifs 50% et secondaires 26%), les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (16%) et les neuropathies motrices multifocales (2%) (**figure 17, tableau 6**).

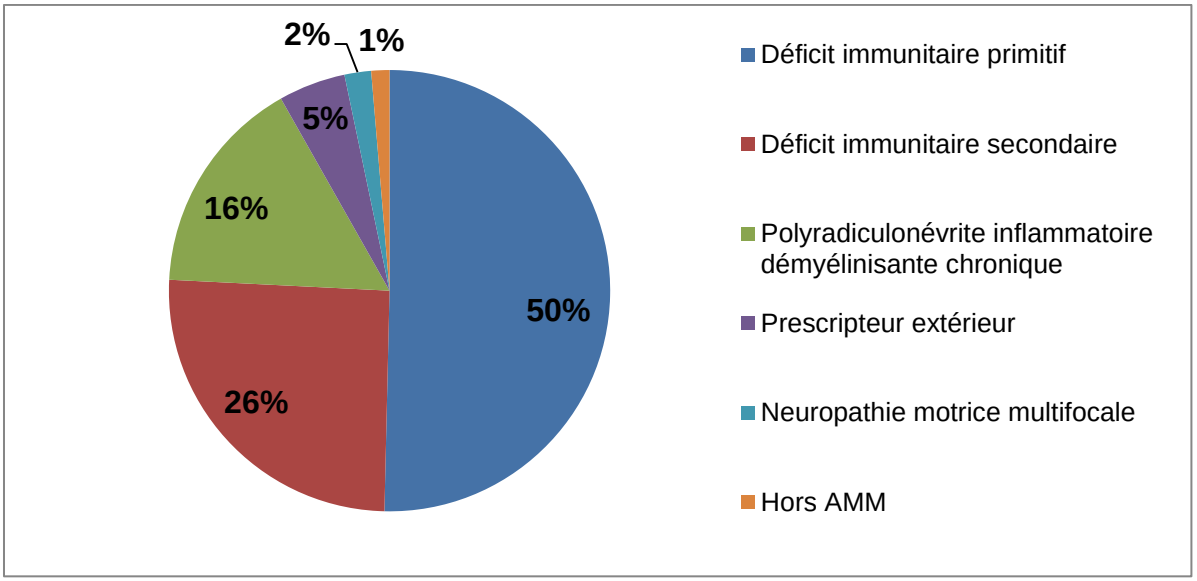


Figure 17 : Répartition des indications en rétrocession en grammes

De la même manière qu'en hospitalisation, en rétrocession la majorité des services prescripteurs sont la pneumologie (36%), l'hématologie (31%) et la neurologie (15%) (**figure 18**).

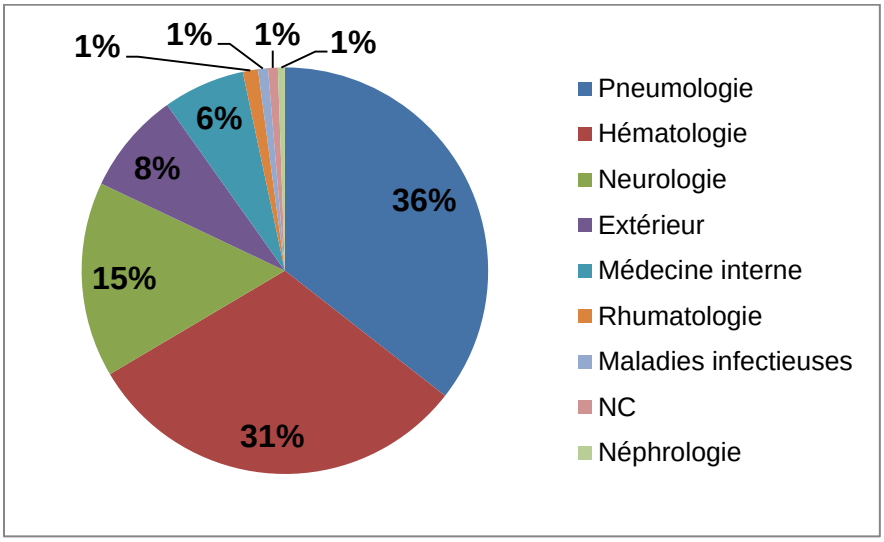


Figure 18 : Répartition des consommations d'immunoglobulines en rétrocession par service en grammes

La pneumologie devient premier prescripteur en rétrocession. En effet l'indication majoritaire en pneumologie est le déficit immunitaire primitif : il s'agit de patients chroniques ayant un traitement substitutif à vie, ces patients sont en grande majorité externalisés à domicile afin de leur offrir une meilleure qualité de vie.

On note une part importante de prescripteurs extérieurs (8%). Pour ces derniers, l'indication des immunoglobulines ne peut être contrôlée car non obligatoire sur l'ordonnance. Il s'agit d'un frein pour le contrôle des indications afin de prioriser les immunoglobulines. Enfin en dernière position se trouve la médecine interne (6%).

Tableau 6 : Nombre de patients traités par indication et par service en rétrocession

Pneumologie	**68**
Déficit immunitaire primitif	64
Déficit immunitaire secondaire	3
Prescripteur extérieur	1
Hématologie	**85**
Déficit immunitaire primitif	19
Déficit immunitaire secondaire	66
Neurologie	**9**
Neuropathie motrice multifocale	1
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	8
Extérieur	**18**
Déficit immunitaire primitif	4
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	1
Prescripteur extérieur	13
Médecine interne	**14**
Déficit immunitaire primitif	13
Hors AMM	1
Néphrologie	**3**
Déficit immunitaire primitif	2
Déficit immunitaire secondaire	1
Rhumatologie	**2**
Déficit immunitaire primitif	1
Hors AMM	1
Maladies infectieuses	**2**
Déficit immunitaire primitif	2

Cet état des lieux des consommations d'immunoglobulines au CHCB met en exergue le service d'hématologie, premier service prescripteur d'immunoglobulines en termes de poids d'immunoglobulines et de nombre de patients. Ainsi, il a semblé important de réaliser un état des lieux plus ciblé sur ce service afin d'identifier les freins et les leviers pour l'épargne des immunoglobulines.

III. FOCUS SUR L'HEMATOLOGIE

Un état des lieux des consommations en hématologie a été dressé afin d'étudier les pratiques de prescriptions de ce service.

III.1. État des lieux des consommations d'immunoglobulines en hématologie

III.1.1. Données de consommation globale

L'hématologie est le plus gros service consommateur d'immunoglobulines avec 34 758 g d'immunoglobulines soit 35 % des prescriptions totales d'immunoglobulines en hospitalisation et rétrocession. Cela représente un budget de 1 369 820 €. 187 patients ont été traités par immunoglobulines en 2020 en hématologie dont 124 en hospitalisation et 85 en rétrocession.

Les immunoglobulines sont prescrites à part égale entre la rétrocession (53%) et l'hospitalisation (47%) (**figure 19**).

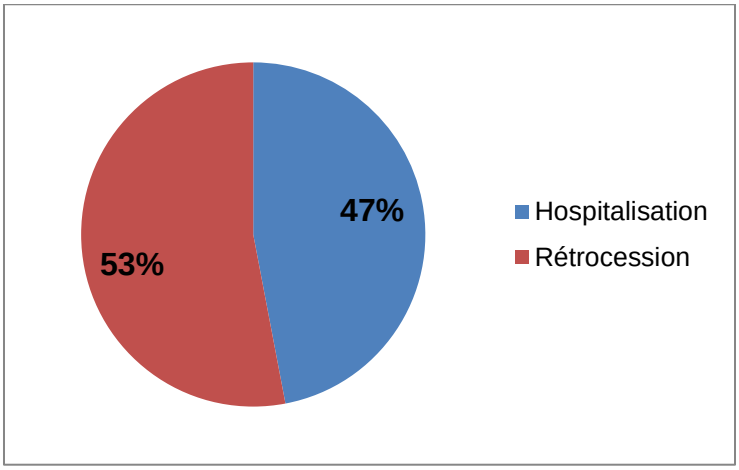


Figure 19 : Répartition des prescriptions d'immunoglobulines en hospitalisation et en rétrocession en grammes en hématologie

III.1.2. Les indications

L'indication majoritaire en hématologie concerne les déficits immunitaires secondaires (75%). On retrouve ensuite les déficits immunitaires primitifs (14%) puis les purpuras thrombopéniques immunologiques avec 10% des consommations totales. 1% des prescriptions sont hors AMM (**figure 20**).

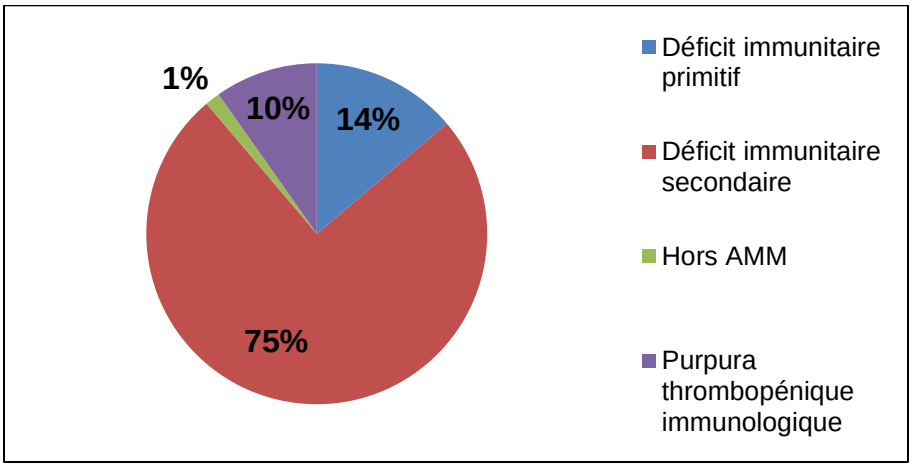


Figure 20 : Répartition des indications des prescriptions d'immunoglobulines en grammes

III.1.3. Les indications AMM/hors AMM

99% des prescriptions en hématologie respecte l'autorisation de mise sur le marché (**figure 21**). 1% des prescriptions sont hors AMM :

- Anémie hémolytique autoimmune sur LLC
- Erythroblastopénie acquise (syndrome myélodysplasique) résistante aux corticoïdes et contre-indication au traitement immunosuppresseur
- Troubles de l'hémostase avec diminution du facteur Willebrand et déficit en facteur XIII associés à une gammapathie monoclonale IgG kappa
- Post autogreffe de CSH

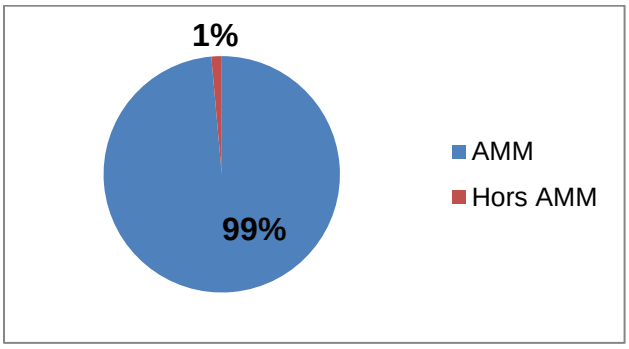


Figure 21 : Répartition des prescriptions AMM/hors AMM en grammes

III.1.4. Classification selon le degré de priorité en fonction de la hiérarchisation des indications des IgHN de l'ANSM

D'après la hiérarchisation de priorisation des immunoglobulines de l'ANSM :

- Le déficit immunitaire primitif est une indication prioritaire pour l'administration d'immunoglobulines

- Le déficit immunitaire secondaire, le purpura thrombopénique immunologique et l'AHAI sont des situations où les immunoglobulines sont à réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques. Ces prescriptions sont soumises à des restrictions.

- L'érythroblostopénie acquise, les troubles de l'hémostase avec diminution des facteurs Willebrand et facteur XIII associé à une gammapathie monoclonale IgG, l'allogreffe de CSH sans hypogammaglobulinémie sont des indications non prioritaires.

Ainsi, 85% des indications en hématologie sont codées UV (immunoglobulines à réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques) 14% sont codées P (indications prioritaires) et moins d'1% ne sont pas justifiées ou acceptables au regard des données actuelles (**figure 22**).

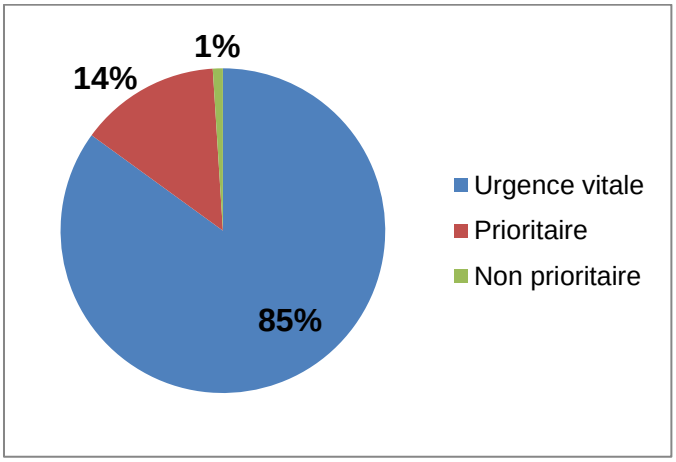


Figure 22 : Répartition des degrés de priorité des indications des immunoglobulines

Comme vu précédemment, cette classification sous-entend que les restrictions cliniques et/ou biologiques associées à chaque indication soient respectées afin de justifier l'utilisation des IgHN. Dans le cas inverse, l'indication devient non prioritaire.

III.1.5. Focus sur deux indications : le PTI et les DIS

Cet état des lieux en hématologie permet d'obtenir une vue d'ensemble des habitudes de prescriptions des immunoglobulines dans le service. Les PTI et DIS apparaissent comme deux indications majoritaires pour lesquelles des restrictions cliniques et/ou biologiques doivent être respectées afin de justifier l'utilisation des immunoglobulines.

Les PTI représentent 10% des prescriptions d'immunoglobulines en hématologie. 26 patients ont reçu des immunoglobulines pour le traitement d'un purpura thrombopénique immunologique pour un total de 2,6 kilogrammes d'immunoglobulines.

Les DIS représentent 75% des prescriptions d'immunoglobulines en hématologie. 140 patients ont reçu des immunoglobulines dans le cadre d'un traitement d'un déficit immunitaire secondaire avec 22 patients initiés en 2020 et 92 patients en poursuite de traitement. Cela représentait 25,9 kilogrammes en 2020.

III.1.5.1. Purpura thrombopénique immunologique

Le Purpura thrombopénique immunologique est défini par la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) en partie liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés associée à un défaut de production médullaire.

L'incidence du PTI chez l'adulte est estimée à 1.6/100 000/an en France. Il existe une prédominance féminine modérée avec un sex ratio de 1.3. Le PTI peut survenir à tout âge. Il est le plus souvent isolé et qualifié de « primaire » mais il peut être associé dans 15 à 20% des cas à une affection sous-jacente clairement identifiée et est alors qualifié de secondaire ou associé. La cause du PTI dans sa forme primaire est inconnue. Il ne s'agit pas d'une maladie génétique, les formes familiales étant exceptionnelles.

On identifie 3 périodes dans l'histoire naturelle de la maladie :

- Le PTI nouvellement diagnostiqué depuis moins de 3 mois,
- Le PTI persistant qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic et pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie,
- Le PTI chronique ayant plus de 12 mois d'évolution où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible (probablement inférieure à 5%)

Le traitement initial du PTI repose sur les corticoïdes par voie orale, les immunoglobulines intra-veineuses peuvent être associées selon la gravité de la maladie. Les immunoglobulines sont un traitement remarquablement efficace dans le PTI (dans 80% des cas), rapide (1 à 3 jours) mais toujours transitoire (limité à 1 à 4 semaines au maximum).

Lorsque le patient est en échec thérapeutique ou en rechute, un traitement de 2ème ligne pourra être mis en place : Danazol, Dapsone, Rituximab, agoniste du récepteur de la TPO (Romiplostim ou Eltrombopag) ou splénectomie (seulement après au moins 12 mois d'évolution). Ces traitements sont à adapter à la situation particulière du patient.

Lorsque le malade est multi-réfractaire, des immunosuppresseurs peuvent également être utilisés (Azathioprine, Mycophénolate mofétil, Ciclosporine, Cyclophosphamide en derniers recours). (31)

La prise en charge du PTI est synthétisée par l'arbre décisionnel du Plan National de Diagnostic de Soins du PTI (**annexe 4**).

III.1.5.2. Déficits immunitaires secondaires

Les patients atteints d'hémopathies malignes sont particulièrement sujets aux déficits immunitaires secondaires. Ce déficit résulte soit de l'hémopathie maligne sous-jacente soit des chimiothérapies utilisées pour traiter cette hémopathie. Ils se traduisent par une plus grande sensibilité aux infections, le plus souvent respiratoires ou intestinales d'origine bactérienne (bactéries encapsulées type Streptococcus pneumoniae ou Haemophilius influenzae) voire virale (type Simplexvirus ou Varicellovirus). (32)

Les déficits immunitaires secondaires dans les hémopathies malignes sont multifactoriels.

<u>Leucémie lymphoïde chronique</u>

Dans le cadre de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le déficit immunitaire se traduit par des altérations quantitatives et qualitatives de l'ensemble des acteurs de la réponse immunitaire. L'hypogammaglobulinémie est souvent combinée à une neutropénie et à une diminution de l'immunité cellulaire à l'origine d'infections virales et opportunistes. (33) L'hypogammaglobulinémie est très fréquente (jusqu'à 85% des patients). Elle se majore au fil du temps indépendamment de la mise en route d'un traitement spécifique. Les infections sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans la LLC, contribuant de 25 % à 50 % aux

décès. La fréquence des infections semble corrélée à la profondeur de l'hypogammaglobulinémie et à la durée d'évolution de la maladie. (34)

D'autre part, les traitements utilisés dans la LLC ont un impact délétère sur la fonction immunitaire et augmentent le risque d'infections comme résumé dans le tableau ci-dessous (**tableau 7**).

Tableau 7 : Impact des traitements utilisés dans la LLC sur le système immunitaire (35)

Thérapies	**Dysfonction du système immunitaire**	**Infections**
Alkylants	Neutropénie Lymphopénie (dysfonction des lymphocytes T)	Bactériennes
Analogue des purines	Neutropénie Lymphopénie (dysfonction des lymphocytes T)	Bactériennes, virales, fongiques, cryptococcus
Anticorps anti-CD20 (Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab)	Lymphopénie B	Bactériennes, réactivation virus de l'hépatite B, virales (entérovirus, virus JC)
Anticorps anti-CD52 (Alemtuzumab)	Lymphopénie (dysfonction des cellules B et T)	Virales (CMV, HCV, VZV), fongiques, Pneumocystis jirovecii
Inhibiteur de BTK (Ibrutinib)	Lymphopénie (dysfonction des cellules B, possible dysfonction des cellules T)	Réactivation virus de l'hépatite B, fongiques (Aspergillus, Cryptococcus), Pneumocystis jirovecii
Inhibiteur de PI3K (Idelalisib, Duvelisib)	Neutropénie Lymphopénie (dysfonction des cellules B et T)	Bactériennes, fongiques, virales (ex : HSV, CMV), Aspergillus, Pneumocystis jirovecii
Inhibiteur de BCL-2 (Venetoclax)	Neutropénie Lymphopénie (dysfonction des cellules B)	Bactériennes, virales (ex : enterovirus)

Myélome multiple :

Dans le cadre du myélome multiple, le déficit humoral persiste longtemps et il existe également un déficit de l'immunité cellulaire avec un risque accru d'infections virales. (36) L'hypogammaglobulinémie est très fréquente, retrouvée jusqu'à 83% des patients. Les infections sont une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le myélome multiple. En effet, on estime que 22% des décès dans le myélome multiple sont dus à des infections liées au déficit immunitaire secondaire.(38)

De même que pour la LLC, les thérapies utilisées pour traiter le myélome multiple augmentent le risque infectieux notamment les fortes doses de corticoïdes et les chimothérapies (melphalan haute dose, cyclophosphamide IV, combinaison de chimiothérapie IV). Les inhibiteurs de protéasome et les immunosuppresseurs ne semblent pas être associés à un risque infectieux augmenté. (37)

De la même manière, chez les patients atteints de **lymphomes**, il existe très fréquemment une lymphopénie B et/ou T.

Il est difficile de prévoir si un patient fera ou non un épisode infectieux, de quel type et dans quelle mesure. Il faut prendre en compte le stade de la maladie, le type de traitement ou encore l'historique du patient pour évaluer au mieux le risque d'infection. Les immunoglobulines ont toute leur place dans l'arsenal de prévention des infections aux côtés de l'antibioprophylaxie et de la vaccination.

L'antibioprophylaxie

Il est recommandé d'instaurer une antibioprophylaxie qui est à adapter selon le profil du patient (**tableau 8 et 9**).

Tableau 8 : Antibioprophylaxie dans la leucémie lymphoïde chronique (35)

	Agent pathogène	Prophylaxie	Commentaires
LLC	Bactérie	Lévofloxacine 500mg VO 1x/j	Infection ORL et pulmonaires fréquentes et taux d'IgG bas
	VZV	Aciclovir 400-800mg VO 2x/j Valaciclovir 500mg VO 2x/j	Patients avec antécédant d'infections Zona ou traitement par fludarabine
	Hépatite B	Entecavir 0.5 mg VO 1x/j Lamivudine 100mg VO 1x/j	Patient avec infection hépatite B chronique et initiation d'Ac monoclonal
	Pneumocystis jirovecii	Sulfaméthoxazole-Triméthoprime 3x/s	Patient initiant une thérapie par analogue de purine, alemtuzumab et idelalisib
	Champignon	Fluconazole 400mg VO 1x/j ou Voriconazole 200mg VO 1x/j	Patient avec antécédant d'infection fongique invasive, région endémique ou neutropénie prolongée (>14j)

Tableau 9 : Antibioprophylaxie dans le myélome multiple (39)

	Prophylaxie	Commentaires
Myélome multiple	Ciprofloxacine ou Lévofloxacine 500mg VO 2x/j	Durant les premiers mois de traitement chez les patient recevant des immunosuppresseurs et ceux à haut risque d'infections
	Fluoroquinolone	Patient neutropénique sous thérapie d'entretien par lénalinomide Patients avec une maladie réfractaire/en rechute avec neutropénie prolongée liée au traitement Patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches autologue, prophylaxie de J5 après l'ASCT jusqu'à un taux stable de neutrophiles
	Fluconazole 400mg VO 1x/j ou Micafungine 50 mg VO 2x/j	Patient ayant bénéficié d'une ASCT avec mucite
	Cotrimoxazole 160/800mg 2 à 3x/semaine	Traitement par bortézomib, corticoïdes de manière prolongée, maladie réfractaire/en rechute, post greffe de cellules souches autologues…

Vaccination :

Pour la LLC, le vaccin contre la grippe est recommandé de manière annuelle. Les vaccins contre les organismes encapsulés (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis) sont recommandés au moins 2 semaines avant ou au moins 3 mois après la chimiothérapie et 6 à 12 mois après une thérapie par Ac-anti CD20. (35)

Pour le myélome multiple, la vaccination contre la grippe et le Streptococcus pneumoniae est recommandée de manière annuelle. (37)

Thérapie par immunoglobulines :

L'administration d'immunoglobulines diminue le risque d'infections dans la LLC et le MM. Le risque relatif d'infections sévères est notamment diminué de 55% comparé au placebo ou à l'absence de traitement. Cependant, d'après l'étude de Raanani et al aucun effet sur la mortalité n'a été observé. (40)

Dans le cadre plus large des hémopathies malignes, selon l'étude de Benbrahim et al (41) les immunoglobulines diminuent l'incidence annuelle des infections de 22%. Cette étude confirme l'efficacité des immunoglobulines pour diminuer le risque, la fréquence et la sévérité des infections dans les déficits immunitaires secondaires associés au hémopathies malignes. Il en découle également une diminution de la consommation d'antibiotiques et une réduction des admissions à l'hôpital chez les patients atteints de déficits immunitaires secondaires.

Ainsi, les immunoglobulines ont une place majeure dans le traitement de ces deux indications. Considérant les volumes et la fréquence d'administration ainsi que le nombre de patients recevant des immunoglobulines pour ces deux indications, il nous a semblé important de réaliser un travail afin de déterminer si les immunoglobulines étaient prescrites de manière efficiente. Pour réaliser cette étude, la méthodologie de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) nous a semblé la plus appropriée.

III.2. Évaluation des pratiques professionnelles

L'EPP est une méthode d'évaluation des pratiques basée sur la comparaison à un référentiel. Sa principale caractéristique est de mesurer les écarts entre la pratique observée et la pratique attendue. Elle consiste à élaborer une grille de critères spécifiques, objectifs et prédéterminés, permettant de porter un jugement sur le caractère approprié ou non de la pratique étudiée. Si l'un ou l'ensemble des critères, sont présents, la pratique est alors pertinente. Lorsqu'aucun critère de la grille n'est retrouvé, la recherche des raisons expliquant la non-pertinence s'impose afin d'identifier des actions à mettre en œuvre afin d'améliorer les pratiques. L'analyse des cas jugés non pertinents au regard des recommandations permet entre autres de distinguer des cas non pertinents mais justifiés, et des cas non pertinents et non justifiés. Le terme « justifié » est employé lorsque les recommandations n'ont pas envisagé la situation particulière d'un cas donné, mais que cette situation nécessite malgré tout, selon l'avis du clinicien, la prescription.

L'EPP se décompose en six étapes : le choix du thème, le choix des critères, le choix de la méthode de mesure, le recueil des données, l'analyse des résultats et le plan d'actions d'amélioration et réévaluation.

III.2.1. Choix du thème

L'état des lieux des consommations en immunoglobulines au CHCB puis dans le service d'hématologie a permis d'identifier le thème de notre EPP : la prescription d'immunoglobulines dans les PTI et les DIS. Comme vu précédemment, ces deux indications se prêtent parfaitement à une EPP du fait de l'importance des prescriptions en terme de quantité et de fréquence, des différents critères cliniques et/ou biologiques à respecter pour la prescription, de l'existence de nombreux référentiels scientifiques ainsi que du potentiel d'amélioration des pratiques.

Cette revue de pertinence a pour objectif d'homogénéiser les pratiques de prescription pour garantir le bon usage des IgIV en hématologie et par là tenter de rationaliser les coûts générés par ces produits onéreux et désormais rares.

Pour mener à bien cette EPP, un groupe pluridisciplinaire a été constitué. Ce groupe devait apporter trois types de compétences : des acteurs de soins ayant une bonne connaissance de la pratique locale, des professionnels ayant une expertise sur le thème ainsi que des professionnels ayant des connaissances méthodologiques sur la méthode de l'EPP. Ainsi ont

été conviés à participer à ce groupe : un hématologue, deux pharmaciens, une interne en pharmacie et une qualiticienne ; la coordination du groupe étant assurée par l'interne en pharmacie.

III.2.2. Choix des critères

Une analyse détaillée de la littérature et des différentes recommandations existantes a été réalisée afin de déterminer le référentiel sur lequel s'appuiera l'EPP.

III.2.2.1. Purpura thrombopénique immunologique

Le plan national de diagnostic et de soins (PNDS) du purpura thrombopénique immunologique rédigé par la Haute Autorité de Santé publique (HAS) a été choisi comme référentiel pour les PTI. Le tableau de hiérarchisation des indications des IgHN de l'ANSM est notamment établi à partir de ces recommandations pour l'indication du PTI.

Les immunoglobulines sont un traitement remarquablement efficace dans le PTI mais toujours transitoire. Les IgIV n'ont pas d'influence sur l'histoire naturelle du PTI. Du fait de son coût mais également de ses effets secondaires qui ne sont pas nuls, elles doivent donc être réservées aux situations où le syndrome hémorragique est menaçant.

Les conditions de recours aux IgIV sont précisées dans le PNDS du PTI. Ainsi, la thérapie par immunoglobulines est indiquée chez l'adulte uniquement en cas d'urgence hémorragique et dans les situations suivantes :

- Saignements importants chez un patient ayant une thrombopénie avec un score hémorragique (score de Khellaf) > 8
- Traitement des accidents hémorragiques aigus graves
- Préparation à la splénectomie ou à un acte invasif chez un patient cortico-résistant avec plaquettes <30G/L (seuil requis variable selon le geste prévu)
- Préparation à l'accouchement chez une femme connue comme étant cortico-résistante (seuil souhaité >50G/L pour l'accouchement et >75G/L pour réaliser une péridurale)
- Contre-indication avérée aux corticoïdes : diabète déséquilibré, antécédents de troubles psychiatriques sous corticoïdes, infection bactérienne évolutive ou infection virale contre-indiquant l'utilisation des corticoïdes (herpès oculaire, zona…)

Chez l'adulte la dose est de 1g/kg à J1. Une seconde injection à J3 est nécessaire si les symptômes hémorragiques persistent à cette échéance et en l'absence de remontée de plaquettes. Cette seconde injection doit être administrée dès J2 dans les formes avec mises en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Un schéma à 0.4g/kg pendant 5 jours est préféré pour les patients à risque d'insuffisance rénale.

Il a été démontré que la prise de prednisone à la posologie d'1mg/kg/j pendant les 18 jours suivant les perfusions d'IgIV augmente significativement la durée de la réponse. En l'absence de contre-indication aux corticoïdes ou de cortico-résistance avérée du PTI, il est donc recommandé d'associer systématiquement aux IgIV une cure de prednisone de 2 semaines à la dose de 1 mg/kg/j à interrompre ensuite en quelques jours.(31)

Ces recommandations du PNDS ont été retranscrites sous forme d'arbres décisionnels afin de visualiser la pertinence (en vert) et la non pertinence (en rouge) des immunoglobulines en fonction de la situation particulière du patient. Ainsi, les différents critères de l'EPP sont les différentes variables cliniques et biologiques inscrites dans les cases (**figure 23 et 24**).

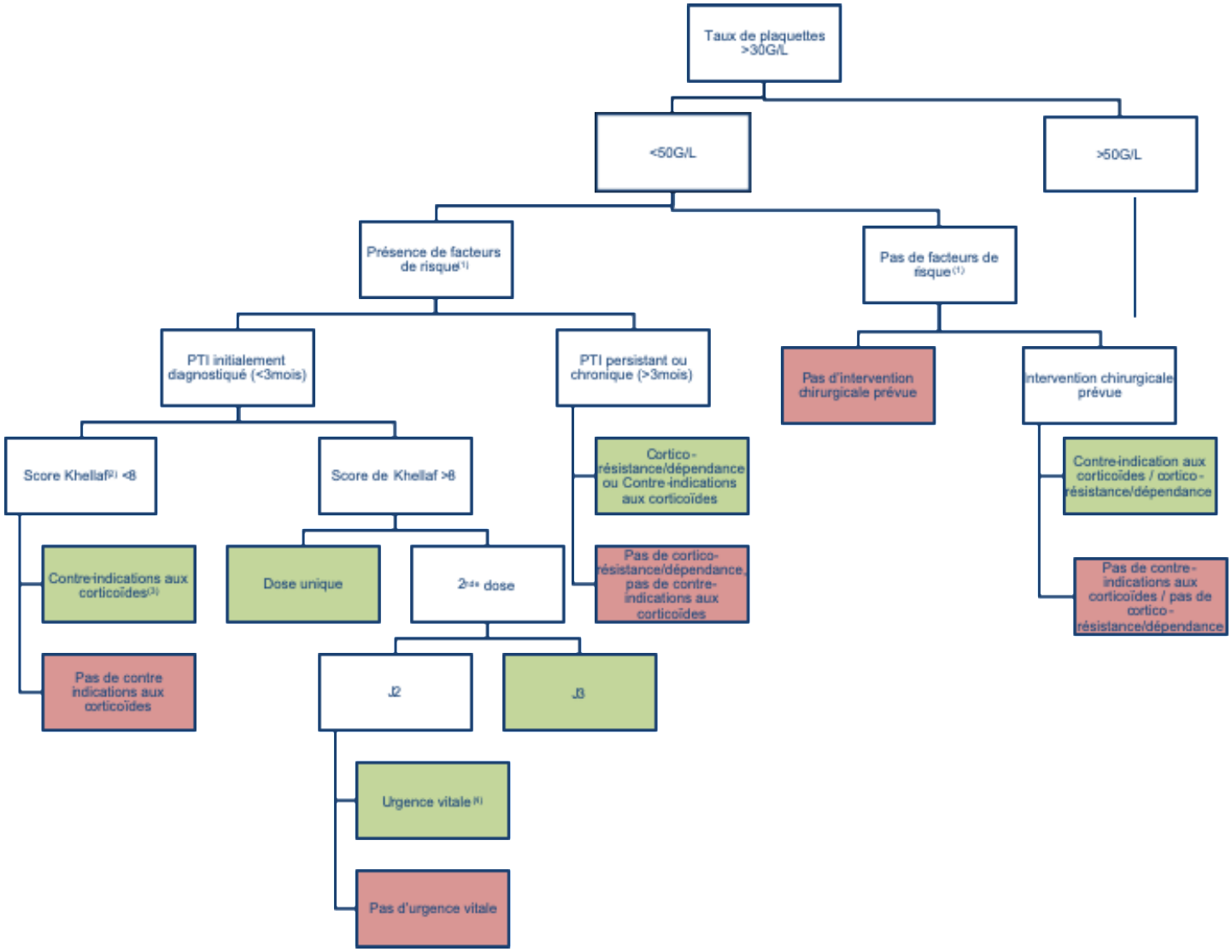


Figure 23 : Arbre décisionnel de prescription d'immunoglobulines lorsque les plaquettes >30G/L

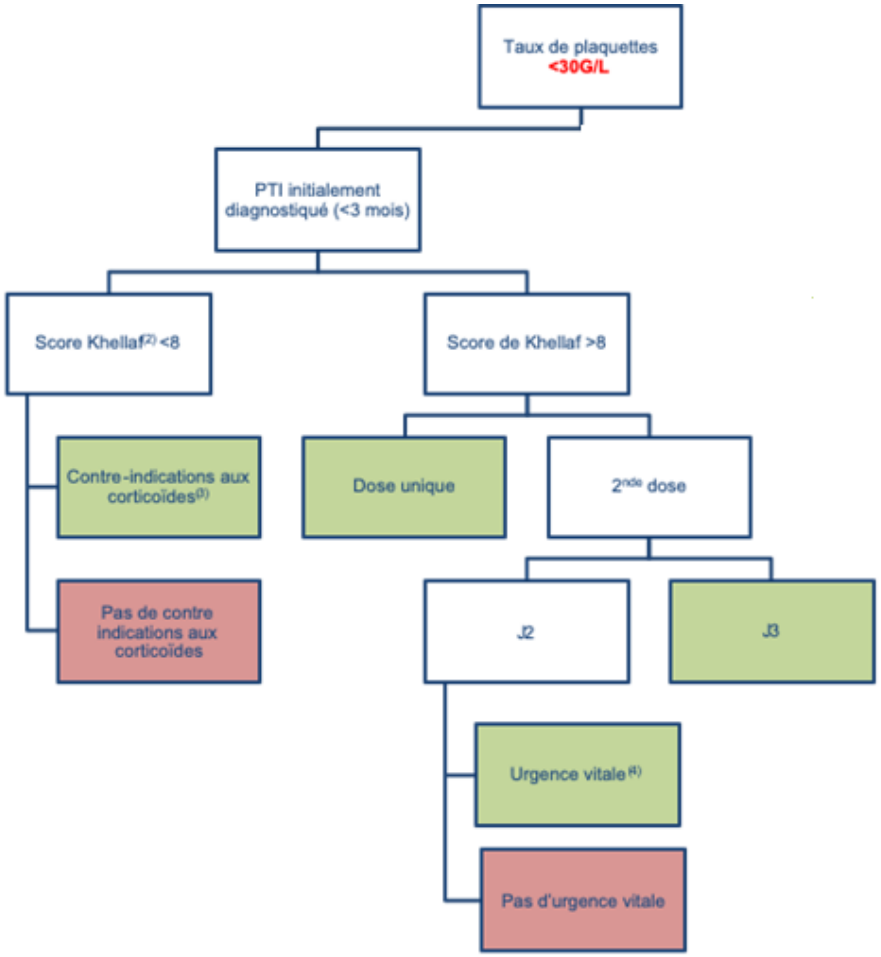


Figure 24 : Arbre décisionnel de prescription d'immunoglobulines lorsque les plaquettes <30G/L

Déficit immunitaire secondaire

Concernant les déficits immunitaires secondaires, de très nombreuses recommandations émanant de différentes sociétés savantes ont été retrouvées. Les recommandations suivantes ont été étudiées:

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)
- Consensus d'experts européens
- European Medicine Agency (EMA)
- Groupe de travail de l'American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
- Panel d'expert sur l'utilisation des immunoglobulines en hématologie et neurologie, Canada
- Department of Health, Royaume Uni
- British committee for Standards in Haematology
- European Multiple Myeloma Network
- Center for International Blood and Marrow Transplant Research, National Marrow Donor Program, European blood et Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Diseases Society of America, Society of Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Disease et Centers for Disease Control and Prevention…

Les différentes recommandations ont été synthétisées dans le tableau ci-dessous (**tableau 10**).

EMA (42)	Recommandations de l'ANSM (2)	Consensus d'experts européens (43)
Patients : - souffrant d'infections sévères ou récurrentes - ET avec un traitement antimicrobien inefficace - ET incapacité démontrée à produire des anticorps spécifiques* ou taux sérique d'IgG<4g/L * PSAF : proven specific antibody failure, incapacité à au moins doubler le titre d'anticorps IgG en réponse aux antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques vaccinaux du pneumocoque Posologie recommandée : 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines	Patients avec **LLC, lymphome non hodgkinien (LNH)** et autres avec : - Défaut de production d'anticorps (dosage pondéral des IgG<4g/L) - Associées à des infections à répétition et entraînant une hospitalisation - Malgré une antibioprophylaxie bien conduite Posologie recommandée : 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines **Myélome actif ou indolent** : Prophylaxie des infections <u>bactériennes</u> : Fortement recommandé - Quel que soit le taux d'immunoglobulines ; - Après au moins 2 épisodes infectieux bactériens fébriles avec foyer cliniquement ou radiologiquement documenté ou des hémocultures positives dans l'année - survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite ; OU Peut être envisagé - Si taux d'immunoglobulines très diminués (chaînes légères ou pic en β : ɣ<4g/L OU si pic en ɣ : dosage pondéral des classes d'Ig non impliquées <50% de la normale) - ET Episodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés Posologie recommandée : 0,4 g/kg IV en dose unique toutes les 4 semaines ou 0,1g/kg SC par semaine	Immunoglobulines justifiées pour les patients : - Avec un taux d'IgG<4g/L - Ayant reçu un traitement anti-infectieux approprié - Pendant ou après une seule infection sévère ou des infections persistantes ou récurrentes* * *Infection sévère : infection nécessitant un traitement médicamenteux par voie IV, une hospitalisation immédiate ou prolongée ou un traitement d'urgence en soins intensif* *Infection récurrente : infection survenant au moins 3 fois sur une période de 12 mois malgré un traitement anti-microbien approprié* *Infection persistante : infection ne s'améliorant pas malgré un traitement anti-microbien approprié* Pour les patients avec des hémopathies malignes ayant souffert d'infections sévères, persistantes ou récurrentes malgré un traitement antimicrobien approprié, le test d'immunisation pourrait être un outil pour décider si les immunoglobulines devraient être initiées notamment chez les patients dont le taux d'IgG ne reflète pas l'état fonctionnel de leur système immunitaire Pour les patients avec des HM ayant souffert d'infection sévère, persistantes ou récurrentes malgré un traitement anti-microbien approprié, la thérapie par immunoglobulines devrait être considérée si le taux d'IgG sérique <4g/L ou si le test d'immunisation a échoué. Tous les patients ayant eu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques devraient être considérés comme éligibles pour la thérapie par immunoglobulines notamment les patients avec des taux d'IgG faible (<4g/L) ou avec une GVHD sous traitement immunosuppresseur. Posologie recommandée : 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines

	Post-traitement par cellules CAR-T anti-CD19 : - Hypogammaglobulinémie - associée à des infections sévères et répétées - survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** : - Hypogammaglobulinémie - Avec des infections récurrentes avant ou après greffe de CSH Posologie recommandée : 0,4 à 0,8 g/kg toutes les 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de gammaglobulines sériques 0,5 à 0,6 g/L OU Prophylaxie des infections bactériennes et virales - Hypogammaglobulinémie (ɣ<4g/L) - Chez l'allogreffé avec donneur non apparenté ou alternatif Posologie recommandée : 0,4 à 0,5 g/kg toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de gammaglobulines sériques >0,4 g/L Pour l'allogreffe de CSH, l'ANSM s'appuie sur les recommandations de la SFGM-TC qui précise les différentes situations (date par rapport à la greffe, clinique, taux de gammaglobulines sérique à atteindre…) **Passage en RCP**	

Groupe de travail de l'American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (12)	Panel d'experts en Hématologie et neurologie, Canada (44)	Department of health, UK (35)
Patients LLC : - Hypogammaglobulinémie - Souffrant d'infections bactériennes récurrentes - Ayant des taux sous-protecteurs d'anticorps spécifiques suivant l'immunisation à la diphtérie, au tétanos ou au pneumocoque **Patients myélome multiple :** - Souffrant d'infections bactériennes récurrentes - Ayant des taux sous-protecteurs d'anticorps spécifiques suivant l'immunisation à la diphtérie, au tétanos ou au pneumocoque **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** : Les immunoglobulines peuvent être considérées chez les patients avec une GVHD chronique et des infections bactériennes sévères récurrentes avec un déficit de production d'anticorps	Chez les patients avec une hypogammaglobulinémie ou un dysfonctionnement de la production en gammaglobulines ET : - Une infection récente mettant en jeu le pronostic vital causée par un taux bas d'immunoglobulines - Des infections récurrentes cliniquement significatives causées par des taux bas d'immunoglobulines Posologie recommandée : 0,4g/kg toutes les 3 semaines avec réévaluation tous les 4 à 6 mois	Chez les patients avec une hypogammaglobulinémie associée à un LNH, LLC, MM et autres hémopathies malignes à cellules B ET : - Infection bactérienne sévère ou récurrente malgré un traitement antibiotique per os depuis 3 mois - IgG <5g/L - Echec de la réponse anticorps spécifique au vaccin contre le pneumocoque et autres vaccins polysaccharidiques Posologie recommandée : 0,4 g/kg/mois

British committee for standards in haematology (46)	European Multiple Myeloma Network (47)	CIBMRT, NMDP, EBMT, ASBMT, CBMTG, IDSA, SHEA, AMMI et CDC
Pour les patients atteints de LLC avec : - Infections bactériennes sévères ou récurrentes malgré une prophylaxie antibiotique - IgG plasmatique <5 g/L (excluant paraprotéine) Posologie recommandée : 0,4 g/kg toutes les 3-4semaines	- Non recommandé en routine dans la prophylaxie des infections bactériennes - Peut être considéré pour des patients avec des infections bactériennes sévères ou récurrentes et une hypogammaglobulinémie	Les immunoglobulines peuvent être considérées dans la prévention des infections bactériennes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec une hypogammaglobulinémie sévère (IgG<400mg/dl)

Tableau 10 : Synthèse des différentes recommandations sur l'immunosubstitution dans les déficits immunitaires secondaires

Trois recommandations ont été retenues :

- les recommandations de l'ANSM de « hiérarchisation des indications des IgHN », référentiel national (2)
- les recommandations de l'EMA « Guideline on core SmPC for human immunoglobulin for intravenous administration », référentiel européen (42)
- les recommandations émanant d'un consensus d'experts européens : dans un article paru en janvier 2021 dans the European Journal of Haematology, Jolles et al. (43) présentent un consensus sur l'utilisation de l'immunosubstitution chez les patients atteints de déficit immunitaire secondaire associée à hémopathie maligne. Les différents items ont été rédigés par un groupe de travail puis examinés par un panel d'experts constitué de 32 immunologistes et onco-hématologues européens. Ces recommandations ont pour vocation d'unifier la pratique clinique.

Malgré des différences entre les recommandations, des conditions clés sont retrouvées pour l'initiation d'immunoglobulines dans les DIS et constitueront les critères de notre EPP :

- Infections bactériennes récurrentes et sévères
- Traitement antibiotique inefficace
- Échec de la réponse vaccinale prouvée
- Hypogammaglobulinémie : taux d'IgG<4g/L

III.2.3. Choix de la méthode de mesure

Conception de la grille

Les grilles d'évaluation (**annexe 5**) ont été réalisées par l'équipe de la pharmacie en collaboration avec un hématologue puis validées par le service qualité. Les critères qualité ont été rédigés sous forme de questions à réponse fermée et binaire : oui (=1) ou non (=0). Une colonne « NSP » a été rajoutée lorsque le critère n'était pas explicitement retrouvé dans le dossier. La conception de la grille d'évaluation prévoyait également un espace afin d'enregistrer des observations ou des évènements imprévus au cours du recueil d'informations. Les réponses négatives aux critères étaient notamment accompagnées de commentaires dans cet espace, ces données ayant pour but de faciliter et d'enrichir l'analyse des résultats. Pour les DIS, trois grilles ont été réalisées pour les trois référentiels choisis.

Les grilles ont été testées sur quelques dossiers patients afin de vérifier l'objectivité des critères et la fiabilité de l'outil.

Schéma de l'étude

Concernant le type d'étude, il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique conduite au centre hospitalier de la côte basque dans le service d'hématologie. Le recueil a été réalisé sur l'ensemble des prescriptions d'immunoglobulines initiées de janvier à décembre 2020 dans le cadre d'un PTI ou d'un DIS. Les données ont été extraites à partir des dossiers patients informatisés du logiciel métier Trackare®.

La liste des dossiers à examiner a été extraite à partir d'un fichier interne recensant les indications de prescriptions de MDS hors GHS. Ainsi ont été extraits :

- 26 dossiers de patients ayant reçu des immunoglobulines en 2020 dans le cadre d'un PTI
- 21 dossiers de patients ayant reçu en initiation des immunoglobulines en 2020 dans le cadre d'un DIS

III.2.4. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé par l'interne en pharmacie. Toutes les informations contenues dans les fiches de recueil ainsi que les informations complémentaires recueillies dans les dossiers ont été enregistrées dans un tableau Excel®.

Pour les patients ayant reçu plusieurs cures d'immunoglobulines dans le cadre d'un PTI, il a été décidé de réaliser une fiche de recueil par cure afin d'évaluer la pertinence de chaque cure.

III.2.5. Analyse des résultats

III.2.5.1. Purpura thrombopénique immunologique

A partir de l'extraction des 26 dossiers de patients ayant reçu des immunoglobulines en 2020 :

- 2 dossiers n'ont pas pu être analysés car les comptes rendus n'ont pas été retrouvés
- 3 dossiers ont été exclus. En effet, initialement diagnostiqués comme PTI, les diagnostics définitifs étaient : une thrombopénie induite par la rifampicine, une thrombopénie induite par un sepsis et une thrombopénie induite par l'héparine. Dans le cadre de la thrombopénie induite par un sepsis et par l'héparine, l'administration d'immunoglobulines était un test diagnostic. Il s'agissait de traitement d'épreuve devant une non remontée des plaquettes.

Ainsi, à partir des 26 dossiers initiaux, 21 patients ont finalement été retenus pour l'EPP (**tableau 11**).

Tableau 11 : Caractéristiques des patients ayant reçu des immunoglobulines dans le cadre d'un PTI en 2020

N=21	Valeurs
Age (années) ± écart-type	58 ± 20
Poids (kg) ± écart-type	69 ± 16
Sex ratio (H/F)	1,33
Nombre de cures ± écart-type	2 ± 1,48

Ces 21 patients ont reçu 42 cures d'immunoglobulines au total. 3 cures n'ont pas pu être analysées car le taux de plaquettes n'était pas renseigné ce qui rendait les dossiers inexploitables. Par conséquent, ces 3 cures ont été considérées par défaut non conformes et **39 prescriptions** d'immunoglobulines ont été étudiées.

Pertinence des prescriptions

62% des prescriptions ont été jugées pertinentes au regard des recommandations du PNDS. Ainsi, 38% des prescriptions étaient jugées non pertinentes (**figure 25**).

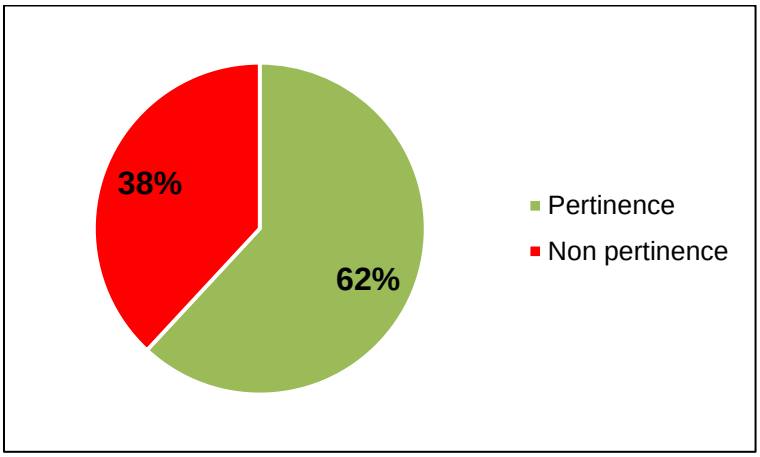


Figure 25 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le cadre d'un PTI en 2020

Conformité de la posologie :

100% des prescriptions respectaient la posologie de 1g/kg.

100% des prescriptions étaient pertinentes pour le schéma d'administration (J1 unique ou J1-J3). Il n'y avait pas de prescription d'immunoglobulines à J2 sans mise en jeu du pronostic vital.

Taux de pertinence en fonction du taux de plaquettes

Taux de plaquettes < 30 G/L

Lorsque le taux de plaquettes était inférieur à 30 G/L (55% des prescriptions), 91% des prescriptions d'immunoglobulines étaient pertinentes (**figure 26**).

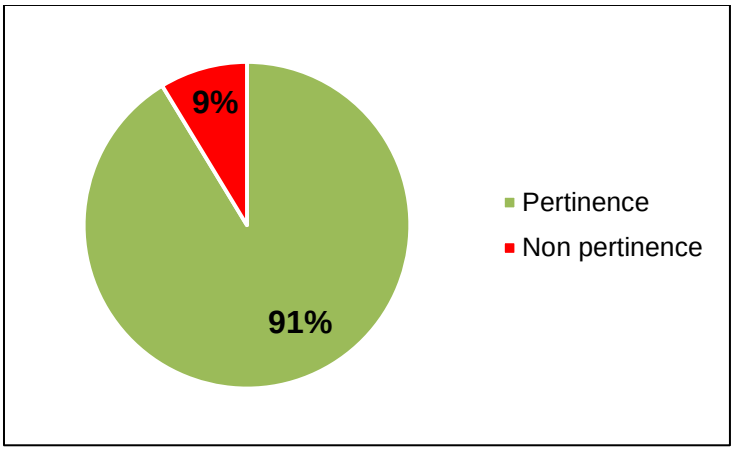


Figure 26 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines lorsque plaquettes < 30 G/L

30 < Taux de plaquettes < 50 G/L

Lorsque le taux de plaquettes était compris entre 30 et 50 G/L (12% des prescriptions), 60% des prescriptions d'immunoglobulines étaient pertinentes (**figure 27**).

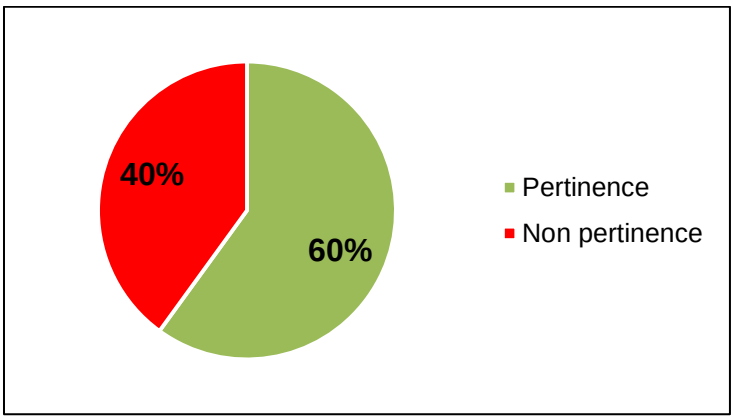


Figure 27 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines lorsque 30 < plaquettes < 50G/L

Taux de plaquettes > 50 G/L

Lorsque le taux de plaquettes était supérieur à 50 G/L (26% des prescriptions), seulement 18% des prescriptions étaient pertinentes (**figure 28**).

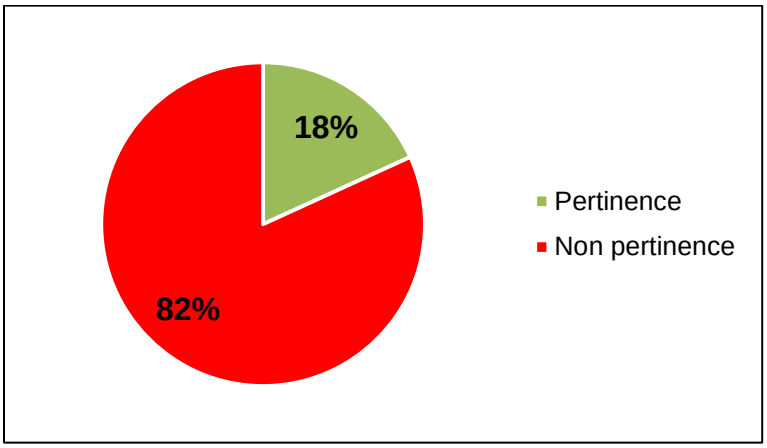


Figure 28 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines lorsque plaquettes > 50G/L

Selon le prescripteur, il s'agissait pour la plupart de patients ayant des cinétiques de plaquettes décroissantes. Les immunoglobulines étaient utilisées en attente d'un traitement de fond et par volonté d'épargne cortisonique (COVID-19, grossesse…).Les immunoglobulines ont parfois été prescrites pour des patients ne correspondant pas aux critères dans une volonté d'éviter toute hospitalisation dans un contexte de forte tension hospitalière liée à la crise sanitaire.

Taux de pertinence en fonction du PTI

PTI aigu

Lorsque les patients étaient atteints de PTI aigu (38% des épisodes), 80% des prescriptions étaient pertinentes (**figure 29**).

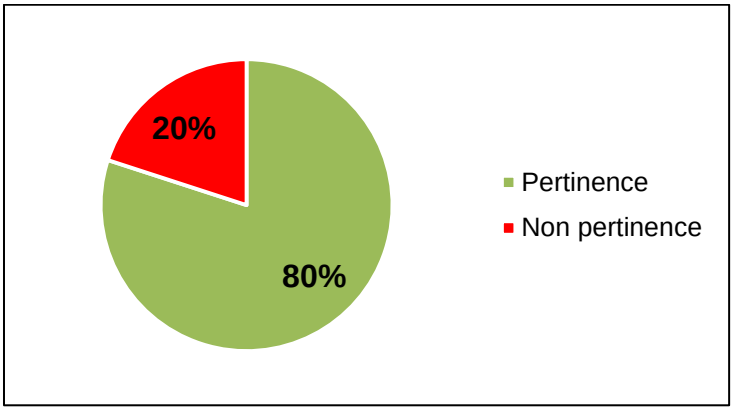


Figure 29 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le PTI aigu

PTI chronique

Lorsque les patients étaient atteints de PTI chronique (62% des épisodes), 58% des prescriptions étaient pertinentes (**figure 30**).

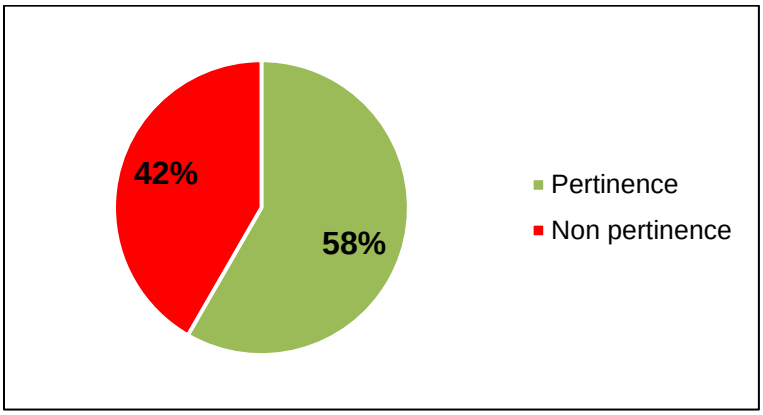


Figure 30 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le PTI chronique

Grossesse

Toutes les prescriptions d'immunoglobulines pour un PTI dans le cadre d'une grossesse étaient non pertinentes. **(figure 31)**

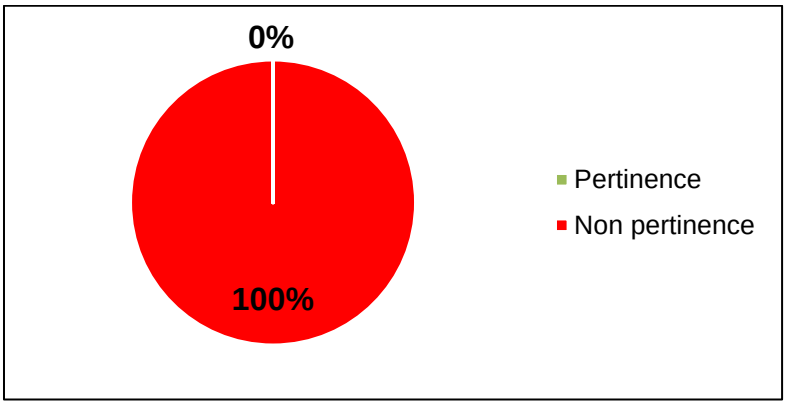


Figure 31 : Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines pour un PTI dans le cadre d'une grossesse

En effet, 4 cures d'immunoglobulines ont été réalisées pour un PTI dans le cadre de deux grossesses et aucune n'était pertinente.

Après exposition des résultats au prescripteur, celui-ci justifie ces prescriptions par le principe de précaution. En effet, selon lui les patientes avaient des cinétiques de plaquettes décroissantes et les patientes étant en début de grossesse, les immunoglobulines ont été préférées car il estimait le risque d'effets indésirables pour le nouveau-né plus faible qu'avec les corticoïdes.

III.2.5.2. Déficit immunitaire secondaire

21 dossiers de patients ayant eu une initiation de thérapie par immunoglobulines en 2020 pour un déficit immunitaire secondaire associé à une hémopathie maligne ont été étudiés.

L'âge moyen des patients était de 67 +/- 7,44 ans.

Un tiers des patients était atteint d'un lymphome, 29% de myélome multiple, 29% de leucémie lymphoïde chronique et 9% de leucémie aigüe (**figure 32**).

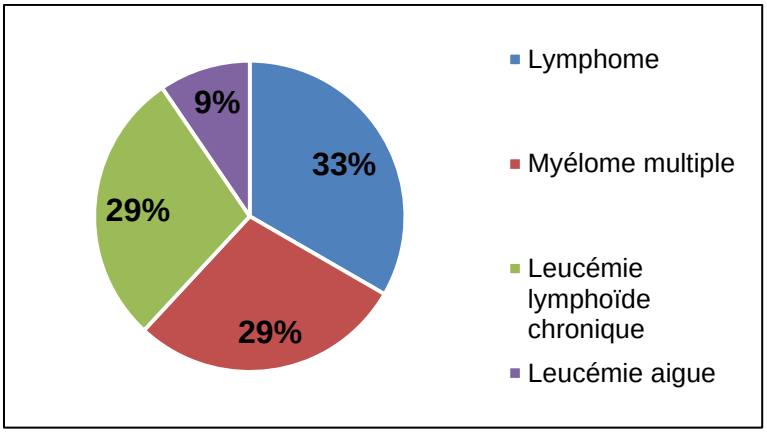


Figure 32 : Hémopathies malignes associées aux DIS des patients étudiés

Les patients ont reçu des immunoglobulines en grande majorité de manière mensuelle (90%), seuls deux patients ont bénéficié d'immunoglobulines à titre ponctuel.

La moyenne des doses administrées était de 363 mg/kg/mois +/- 157 mg.

III.2.5.2.1. Pertinence des prescriptions

Selon **<u>les référentiels de l'EMA et du consensus d'experts européens</u>**, seulement 14% des initiations d'immunoglobulines dans les DIS associées à une HM étaient pertinentes (**figure 33**).

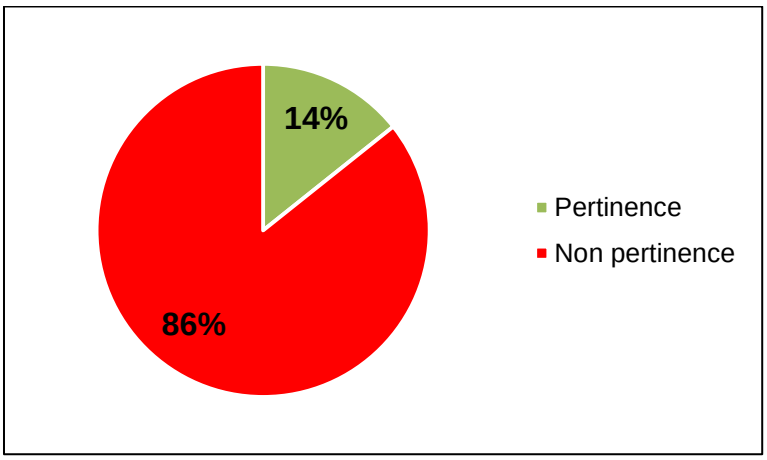


Figure 33 : Pertinence des prescriptions d'IgHN selon les référentiels de l'EMA et du consensus d'experts européens

Selon **<u>le référentiel de l'ANSM</u>**, 29% des initiations d'immunoglobulines dans les DIS associées à une HM étaient pertinentes (**figure 34**).

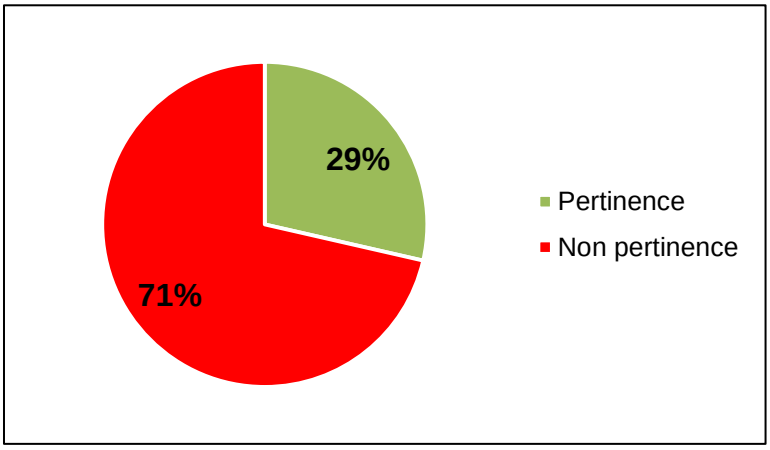


Figure 34 : Pertinence des prescriptions d'IgHN selon le référentiel de l'ANSM

Dans le référentiel de l'ANSM, les critères nécessaires pour l'initiation d'immunoglobulines diffèrent selon la pathologie sous-jacente.

Ainsi, selon la pathologie sous-jacente on obtient pour les « leucémies, lymphome non Hodgkinien et autres… » 7% des prescriptions d'immunoglobulines pertinentes (**figure 35**), pour les myélomes multiples 67% des prescriptions pertinentes (**figure 36**). Concernant l'allogreffe de CSH, une seule patiente était concernée et les critères nécessaires étant remplis, cette prescription était pertinente.

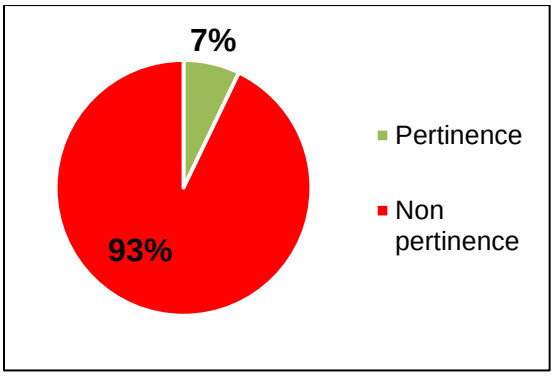


Figure 35 : Pertinence des prescriptions d'IgHN dans les « leucémies, lymphomes non hodgkiniens selon l'ANSM

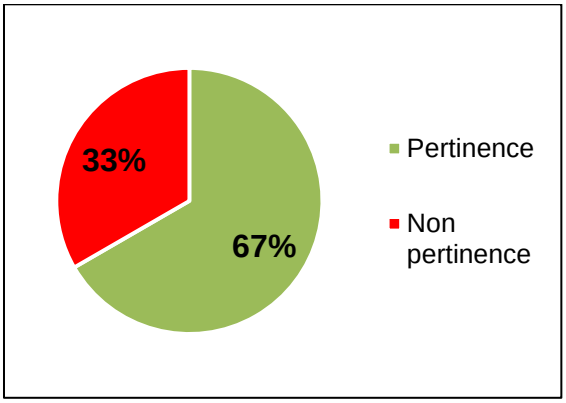


Figure 36 : Pertinence des prescriptions d'IgHN dans les myélomes multiples selon l'ANSM et autres » selon l'ANSM

III.2.5.2.2. Taux d'IgG

Le critère "taux d'IgG < 4 g/L » à l'initiation du traitement par immunoglobulines était présent dans nos trois référentiels.

Seulement 43% des prescriptions respectaient le critère « taux d'IgG < 4g/L».

En effet, dans 48% des cas ce critère n'était pas respecté : le taux d'IgG était supérieur à 4 g/L (43%) ou le taux d'IgG n'était pas renseigné dans le dossier (5%).

On note également que 9% des initiations concernaient des patients atteints de myélome multiple à IgG ce qui rendait leur taux d'IgG inexploitable (**figure 37**).

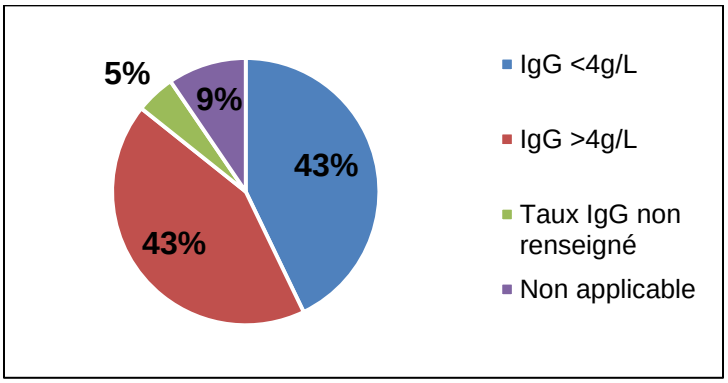


Figure 37 : Taux d'IgG à l'initiation du traitement par immunoglobulines

Le taux moyen d'IgG pour initier le traitement par immunoglobulines était de 4,6 +/- 2,2 g/L.

III.2.5.2.3. Test d'immunisation

Dans 2 de nos 3 référentiels (EMA et consensus d'experts européens), le test d'immunisation était un critère nécessaire pour l'initiation de la thérapie par immunoglobulines.

Dans 95% des cas, le test d'immunisation n'a pas été réalisé. Il a été effectué uniquement chez une patiente (5%) (**figure 38**).

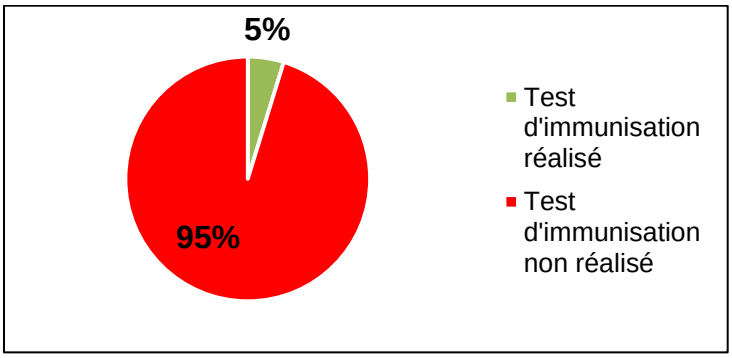


Figure 38 : Réalisation du test d'immunisation

Ainsi, les patients dont le taux d'immunoglobulines était supérieur au seuil de 4 g/L, pour lesquels le test d'immunisation aurait pu orienter la décision d'initiation d'immunoglobulines, n'ont pas bénéficié de ce test.

III.2.5.2.4. Fréquence et gravité des infections

Selon le **<u>référentiel de l'EMA et le consensus d'experts européens</u>**, 62% des prescriptions remplissaient le critère d' « infections sévères persistantes ou récurrentes » **(figure 39)**.

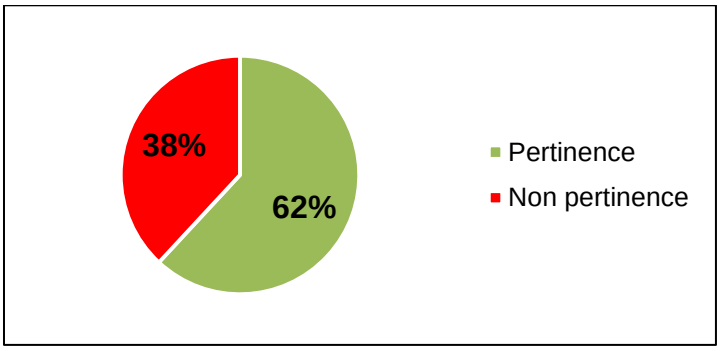


Figure 39 : Respect des critères d' « infections sévères persistantes ou récurrentes » selon l'EMA et le consensus d'experts européens

Selon **le référentiel de l'ANSM**, 52% des prescriptions remplissaient les différents critères d'infections (**figure 40**).

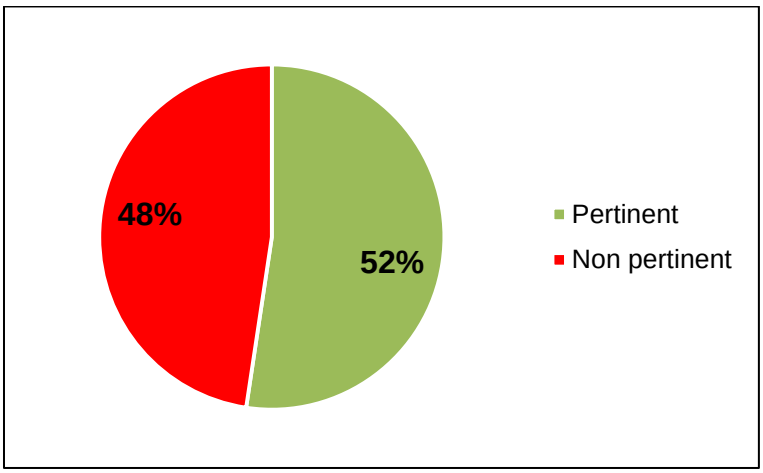


Figure 40 : Respect des critères d'infections selon l'ANSM

La définition des infections varie en fonction des différentes pathologies. Ainsi pour les « LLC, lymphomes non hodgkinien et autres » où le critère était « des infections répétées entraînant une hospitalisation », 43% des prescriptions remplissaient ce critère (**figure 41**)

Pour le myélome multiple pour lequel le critère concernant les infections était « 2 épisodes infectieux bactériens fébriles avec foyer cliniquement ou radiologiquement documenté ou des hémocultures positives dans l'année » ou « épisodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés », 67% des prescriptions remplissait un des deux critères. (**figure 42**)

Enfin pour l'allogreffe de CSH, la patiente concernée présentait des « infections récurrentes » ainsi le critère concernant les infections était rempli.

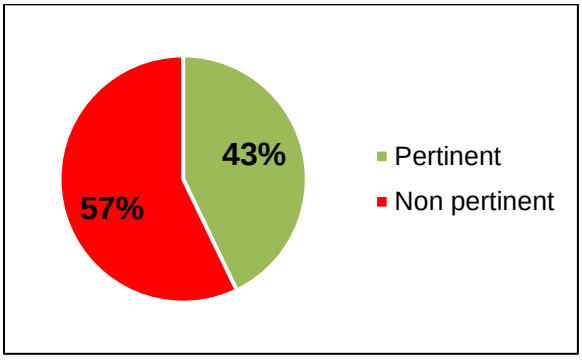


Figure 41 : Pertinence du critère "infections répétées entraînant une hospitalisation" selon l'ANSM (LLC, LNH et autres)

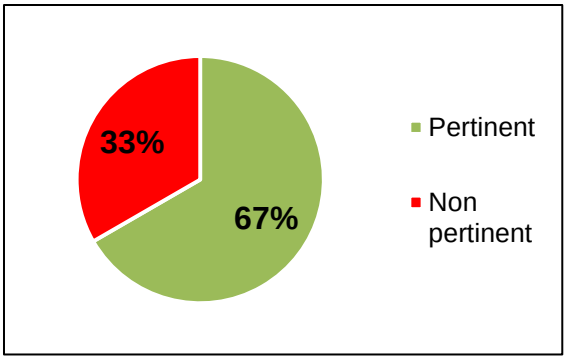


Figure 42 : Pertinence du critère infections pour le myélome multiple selon l'ANSM

Le nombre moyen d'infections dans l'année précédant l'initiation d'immunoglobulines était de 2,3 +/- 1,8.

Dans 57% des prescriptions, l'infection la plus sévère avait nécessité le recours à un traitement par antibiotique. Dans 38% des cas, elle avait mené à une hospitalisation et dans 5% des cas, le patient n'avait présenté aucune infection (**figure 43**).

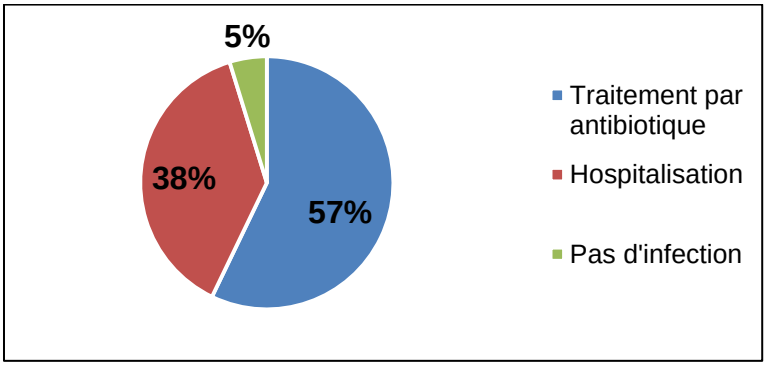


Figure 43 : Grade le plus sévère des infections

III.2.5.2.5. Antibioprophylaxie

Dans nos trois référentiels, l'échec d'une antibioprophylaxie bien conduite était un critère nécessaire pour l'initiation d'un traitement par immunoglobulines (excepté dans le référentiel de l'ANSM pour les myélomes avec hypogammaglobulinémie et pour les allogreffes de CSH).

Dans notre EPP, une antibioprophylaxie bien conduite a été retrouvée uniquement dans 19% des cas (**figure 44**).

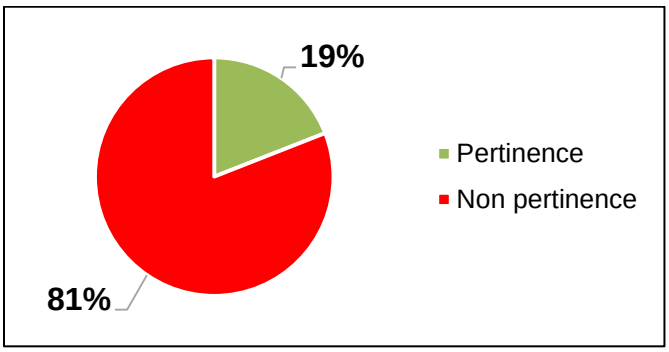


Figure 44 : Pertinence du critère « antibioprophylaxie bien conduite »

Dans 24% aucune antibioprophylaxie n'a été retrouvée. Dans 14%, l'antibioprophylaxie était de l'Oracilline et dans 5% il s'agissait d'Azithromycine. Nous n'avons pas retenu le Bactrim® (57%) comme antibioprophylaxie efficace (**figure 45**).

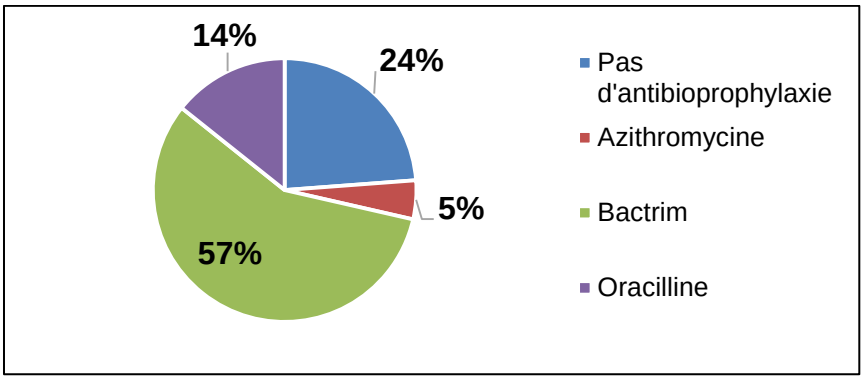


Figure 45 : Antibioprophylaxie reçue par les patients

III.2.5.2.6. Vaccination

Au-delà de notre EPP, il nous a semblé pertinent de réaliser une observation des pratiques sur la vaccination.

Pour 57% des patients, aucune mention de vaccination n'était retrouvée dans le dossier. 14% des patients ont reçu une vaccination complète (Pneumocoque, Haemophilus, grippe), 10% des patients ont bénéficié d'une vaccination contre le Pneumocoque seul, 5% ont reçu une vaccination Pneumocoque et Haemophilus ou pneumocoque et grippe, 5% ont été vacciné contre la grippe seulement. Enfin 5% ont exprimé leur refus de vaccination (**figure 46**).

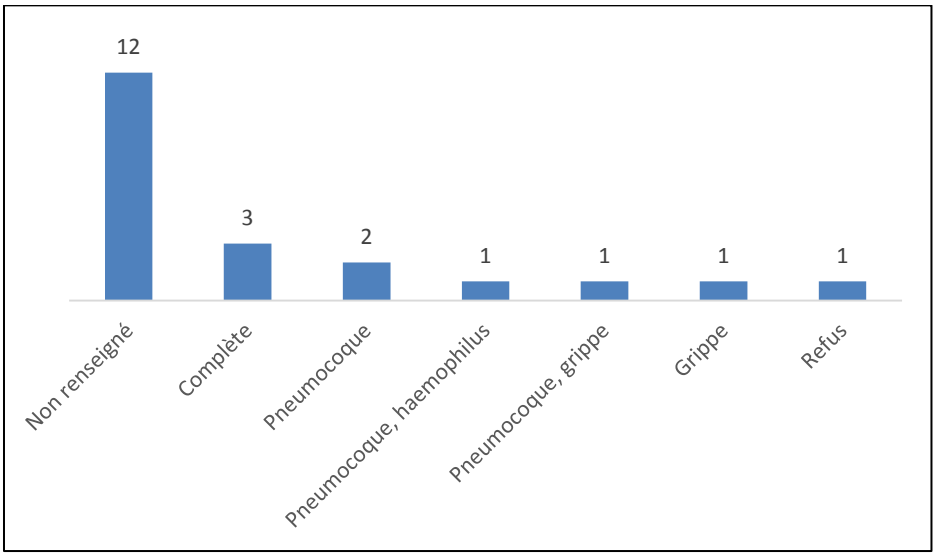


Figure 46 : Vaccinations reçues par les patients

III.2.6. Discussion

III.2.6.1. Purpura thrombopénique immunologique

Les résultats de notre EPP ont mis en avant que 38% des prescriptions n'étaient pas conformes au regard des recommandations du PNDS. On retrouve le plus grand nombre de prescriptions non conformes lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 G/L (82% de non-conformité), les patients sont atteints de PTI chronique (48% de non-conformité) et lorsqu'il s'agit d'un PTI dans le cadre d'une grossesse (100% de non-conformité).

A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur la pertinence de prescriptions des immunoglobulines dans le PTI.

Taux de plaquettes > 50 G/L

D'après le PNDS, lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 G/L un PTI doit être traité en cas de nécessité d'intervention chirurgicale, en fin de grossesse en vue d'une préparation à l'accouchement ou en cas de syndrome hémorragique marqué.

Grossesse

Dans le PNDS, il est précisé que pendant la grossesse, en dehors de la période périnatale, le risque d'hémorragie fœtale est exceptionnel et le risque d'hémorragie maternelle n'est pas augmenté. Les indications thérapeutiques sont donc les mêmes que celles préconisées en dehors de la grossesse et il faut proscrire toute escalade thérapeutique coûteuse, toxique et inutile telle qu'une corticothérapie prolongée à forte dose ou des injections répétées d'IgIV chez une patiente thrombopénique mais asymptomatique.

Il existe un consensus pour ne pas traiter une patiente peu symptomatique ayant un chiffre de plaquettes supérieur à 30 G/L.

Au cours des deux premiers trimestres, les indications doivent être discutées au cas par cas et être guidées principalement par l'importance du syndrome hémorragique. Il est ainsi possible de laisser sans traitement une patiente très thrombopénique, dès lors qu'elle est asymptomatique et qu'elle est connue comme corticosensible ou répondeuse aux IgIV qui pourront être administrés en cas de survenue d'un syndrome hémorragique. À l'inverse, une escalade thérapeutique est justifiée dès lors que la patiente présente des signes hémorragiques. Les traitements utilisés sont essentiellement les corticoïdes en première intention à la dose de

1 mg/kg par jour pendant 10 à 21 jours ou les IgIV à la posologie de 1 g/kg par jour à J1 à renouveler à J3 en l'absence de réponse. Les IgIV sont réservées aux patientes corticorésistantes ou s'il existe un syndrome hémorragique important.

En revanche, il est nécessaire d'anticiper afin qu'au moment de l'accouchement, la numération plaquettaire soit à un chiffre minimal de 75 G/L permettant la réalisation d'une rachianesthésie en toute sécurité ou à minima de 50 G/L pour limiter les risques d'hémorragie de la délivrance. Cinq à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement, une patiente n'ayant pas un nombre de plaquettes suffisants recevra selon le degré de corticosensibilité du PTI : soit un traitement par prednisone 1 mg/kg/jour, soit un traitement par IgIV à 1g/kg/jour J1 éventuellement renouvelable à cette même dose à J3, éventuellement associé à une courte cure de corticoïdes. (31)

III.2.6.2. Déficit immunitaire secondaire

Les résultats de notre EPP ont mis en avant que 86% des prescriptions d'immunoglobulines n'étaient pas conformes au regard des recommandations de l'EMA et du consensus d'experts européens et 71% des prescriptions n'étaient pas conformes selon l'ANSM. Dans 48% des prescriptions, le taux d'IgG à l'initiation du traitement par immunoglobulines était supérieur à 4 g/L. En effet, le taux moyen d'IgG était de 4,6 +/- 2,2 g/L. Dans 5% des prescriptions, le taux d'IgG n'était pas mesuré. Le test d'immunisation n'a pas été réalisé chez 95% des patients. Concernant le critère des infections, il n'était pas rempli dans 38% des cas selon le référentiel de l'EMA et du consensus d'experts européens et n'était pas respecté dans 48% des cas selon le référentiel de l'ANSM. Le nombre moyen d'infections dans l'année précédant l'initiation était de 2,3 +/- 1,8 avec 57% des infections pour lesquelles le grade le plus sévère était le recours à un traitement par antibiotiques et pour 38% le recours à une hospitalisation. Aucune antibioprophylaxie efficace n'était retrouvée chez 81% des patients.

<u>Profil patient</u>

Dans notre étude, un tiers des patients était atteint d'un lymphome, 29% de MM, 29% de LLC et 9% de leucémie aigüe (LA). La dose moyenne d'IgIV administrée était de 363 mg/kg par mois.

De la même manière que dans notre EPP, dans l'étude ULTIMATE (48), étude française observationnelle, les DIS associés à un lymphome étaient la première indication pour la

thérapie par immunoglobulines (23,4%), on retrouvait ensuite 20,7% de patients avec un MM et 17,4% de patients avec une LLC. Dans l'étude EPICURE (41), autre étude rétrospective française, la LLC était l'hémopathie maligne la plus représentée (36,4%) suivi du lymphome (32,9%), du myélome multiple (27,7%) et de la leucémie aiguë (2,6%).

On retrouve également les mêmes proportions dans l'étude de Na et al (49) : LLC (32%), MM (33%), LNH (25%), autres maladies lymphoprolifératives (26%).

Ainsi, on observe dans notre EPP les mêmes hémopathies malignes sous-jacentes au DIS et en proportions égales par rapport à la littérature. Par conséquent, il s'agit des mêmes indications pour la thérapie par immunoglobulines.

Dose administrée

Concernant la dose d'immunoglobulines administrée, l'EMA recommande une dose comprise entre 0,2 et 0,4 g/kg toutes les 3-4 semaines. De même pour les LLC, lymphomes et autres selon l'ANSM ; pour les MM : 0,4 g/kg/mois et pour les allogreffes de CSH une dose entre 0,4 à 0,8 g/kg/mois jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques compris entre 0,5 à 0,6 g/L. Selon le consensus d'experts européens, une dose de 0,4 g/kg/mois est recommandée en dose d'entretien.

On retrouve une dose de 0,5 g/kg/mois dans l'étude ULTIMATE (48), de 0,385 g/kg/mois dans l'étude EPICURE (41) et de 0,35 g/kg/mois selon Na et al. (49)

Ainsi nos résultats concordent à la fois avec les différentes recommandations ainsi qu'avec les données observées dans la littérature.

Conformité aux référentiels

Dans l'étude ULTIMATE (48), 69,3% des prescriptions d'immunoglobulines reçues pour un DIS ne respectaient pas les recommandations de l'EMA. Ainsi, nos résultats sont similaires.

Aucun article n'a été retrouvé dans la littérature avec une comparaison avec les référentiels de l'ANSM et du consensus d'experts européens.

La grande majorité des prescriptions de notre étude ne sont pas conformes avec les référentiels de l'EMA, du consensus d'experts européens et de l'ANSM.

Taux d'IgG

Dans 48% des prescriptions, le taux d'IgG à l'initiation du traitement par immunoglobulines était supérieur à 4 g/L. Le taux d'IgG moyen était de 4,6 +/- 2,2 g/L. Dans 5% des cas, le taux d'IgG n'était pas mesuré.

Dans les trois référentiels (EMA, ANSM et consensus d'experts européens), le taux d'IgG doit être inférieur à 4 g/L pour envisager une initiation de thérapie par immunoglobulines.

Dans l'étude ULTIMATE (48), 24% des patients avaient un taux d'IgG supérieur à 4 g/L. Le taux moyen d'IgG était de 5,7 g/L.

On note dans l'étude EPICURE (41) que le taux d'IgG n'était pas mesuré dans 11% des cas et le taux moyen d'IgG était de 4,2 g/L. Dans l'étude de Blot et al. (50), il était de 5 g/L.

Ainsi la littérature corrobore nos résultats. Un grand nombre d'initiations de thérapie par immunoglobulines sont réalisées alors que le taux d'IgG est supérieur à 4 g/L ce qui n'est pas conforme selon les différents référentiels.

Le seuil d'IgG inférieur à 4 g/L fait débat. En effet, l'utilisation des immunoglobulines chez les patients ayant des infections sévères, récurrentes ou persistantes mais seulement une hypogammaglobulinémie moyenne n'est pas bien défini. D'après certaines études , certaines maladies sous-jacente comme la LLC sont associées à une immunodéficience indépendante du taux d'IgG. (51)

Selon Agostini et al.(52), des taux d'IgG entre 4 et 5 g/L sont généralement considérés comme bas et les patients avec de telles valeurs devraient être suivis de manière rapprochée si possible avec l'aide d'un journal des infections.

De même pour Jolles et al. (43), les patients avec une hypogammaglobulinémie modérée devraient bénéficier d'un suivi rapproché afin de détecter l'apparition d'un déclin du taux d'IgG. Les autres causes d'infections doivent être exclues avant de considérer la thérapie par immunoglobulines.

Test d'immunisation

Dans notre EPP, le test d'immunisation avait été réalisé uniquement pour une patiente (5%).

Dans les recommandations de l'EMA, il était obligatoire que le taux d'IgG soit inférieur au seuil de 4 g/L ou que l'incapacité à produire des anticorps spécifiques soit démontrée. Il s'agit du « PSAF » ou « Proven Specific Antibody Failure » c'est à dire l'incapacité à au moins doubler le titre d'IgG en réponse aux antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques vaccinaux du pneumocoque. Dans le consensus d'experts européens, il est précisé que le test d'immunisation pourrait être un outil pour décider si les immunoglobulines devraient être initiées notamment chez les patients dont le taux d'IgG ne reflète pas l'état fonctionnel de leur système immunitaire. Enfin, dans les recommandations de l'ANSM, aucune mention du test d'immunisation n'a été retrouvée.

Dans les études ULTIMATE (48) et EPICURE (41), le test d'immunisation n'est pas évoqué. Dans l'article de Na et al. (49), sondage en ligne international interrogeant les pratiques de 230 médecins responsables de diagnostic de DIS et de prescription d'IgHN chez des patients avec une HM, les prescripteurs français ont déclaré à 23% effectuer le test d'immunisation. Au niveau mondial, seulement 33% des répondants effectuaient un test d'immunisation avec une forte variabilité observée entre les pays. Alors que les médecins italiens (43 %), espagnols (53%) et canadiens (43%) réalisaient le test d'immunisation plus fréquemment que la moyenne ; au Royaume-Uni (17%), Allemagne (20%) et France (23%), le test d'immunisation était particulièrement rare.

Ainsi, nos résultats obtenus sont concordants avec les résultats français retrouvés dans la littérature et sont également en accord avec les recommandations de l'ANSM pour qui le test d'immunisation n'est pas un critère nécessaire pour l'initiation des immunoglobulines. Ils sont cependant en désaccord avec les référentiels de l'EMA et du consensus d'experts européens.

Selon Jolles et al., (43) certains experts européens notamment français soulèvent un certain nombre de problèmes avec le test d'immunisation notamment le fait que celui-ci n'est réalisé que dans certains centres spécialisés et que ces résultats sont difficiles à reproduire parfois même au sein d'un même centre. En effet, ces tests manquent de standardisation notamment sur le type de vaccin utilisé, sur les modalités de réalisation du test, sur la reproductibilité et sur le manque de corrélation entre les résultats des tests et la protection immunitaire.

Pourtant de nombreux articles ont souligné l'importance d'évaluer et de surveiller les réponses anticorps spécifiques notamment le groupe de travail de l'American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) ainsi que le consensus d'experts européens qui considèrent le test d'immunisation comme un outil utile pour évaluer la réponse immunitaire chez les patients atteints de DIS. Selon Na et al. (49), le déficit spécifique en anticorps est un meilleur outil que l'hypogammaglobulinémie pour sélectionner les patients avec une HM qui pourrait bénéficier d'une thérapie par IgIV.

Infections

Le nombre moyen d'infections dans l'année précédant l'initiation était de 2,3 +/- 1,8 avec 57% des infections pour lesquelles le grade le plus sévère était le recours à un traitement par antibiotiques et pour 38% le recours à une hospitalisation.

Le critère des infections varie en fonction des référentiels. En effet, concernant l'EMA il s'agit d' « infections sévères ou récurrentes ».

Pour le consensus d'experts européens, il s'agit de patients souffrant d' « infections sévères, persistantes ou récurrentes ». Les différents termes sont détaillés :

- Infection sévère : infection nécessitant une intervention par voie IV, entraînant une hospitalisation immédiate ou prolongée, ou un traitement d'urgence en réanimation
- Infection récurrente : infection nécessitant au moins 3 fois sur 12 mois un traitement malgré un traitement anti-infectieux approprié
- Infection persistante : infection ne s'améliorant pas malgré un traitement anti-infectieux approprié

Concernant l'ANSM : Pour la LLC, LNH et autres il s'agit d' « infections à répétition entraînant une hospitalisation » sans précision de fréquence. Pour le myélome, on parle « d'au moins 2 épisodes infectieux fébriles avec foyer cliniquement ou radiologiquement documenté ou des HC positives dans l'année » ou « d'épisodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés ». Pour l'allogreffe de CSH, il s'agit d'infections récurrentes avant ou après la greffe de CSH.

Ainsi, pour le remplissage des grilles d'EPP le référentiel de l'EMA était trop vague aucune indication de fréquence ni de gravité pour les infections n'étant détaillée. Ainsi, nous avons

adopté la définition des « infections sévères » et « infections récurrentes » du consensus d'experts européens.

Dans l'étude ULTIMATE (48), 9,8% des patients n'avait aucun historique d'infection. La moyenne des infections durant les 12 mois précédant l'initiation était de 4,5 infections et 42,1% des patients ont été hospitalisés pour une infection sévère. Dans l'étude EPICURE (41), les patients avaient en moyenne 2,23 +/- 1,57 infections la plupart ayant requis des antibiotiques (1,89 +/- 1,50 infections). 41,1% des patients ont été hospitalisés au moins une fois à cause des infections durant la même période.

Ainsi, nos résultats rejoignent ceux de la littérature. En revanche, seulement la moitié des prescriptions sont en accord avec les recommandations de nos trois référentiels.

Antibioprophylaxie

Aucune antibioprophylaxie efficace n'était retrouvée chez 81% des patients.

Dans l'étude ULTIMATE (48), 53,3% des patients ont reçu une antibioprophylaxie avant la thérapie par immunoglobulines.

Dans l'étude EPICURE(41), très peu de patients avaient reçu une antibioprophylaxie. L'antibioprophylaxie n'est pas utilisée en pratique, ou du moins, n'est pas un important prérequis pour initier la thérapie par immunoglobulines. En effet, les prescripteurs redoutent le risque de résistance bactérienne et considèrent la thérapie par immunoglobulines comme traitement de première ligne en cas d'infections répétées.

A l'inverse, 85% des médecins anglais et irlandais prescrivent une antibioprophylaxie chez tous ou la plupart de leurs patients avant de débuter la thérapie par immunoglobulines.

Selon The Infectious Diseases Society of America, la restriction de la prescription des immunoglobulines aux patients avec des infections récurrentes ainsi qu'une utilisation plus fréquente de l'antibioprophylaxie pourrait aider à l'épargne des immunoglobulines dans ce contexte de pénurie. Elle recommande l'utilisation de fluoroquinolones (levofloxacine et ciprofloxacine) qui ont montré une diminution de la mortalité et des hospitalisations chez les patients avec une neutropénie sévère et prolongée. (53) Cependant l'antibioprophylaxie doit être utilisée de manière prudente. Selon le consensus d'experts européens (43), il est important de réévaluer l'antibioprophylaxie lorsque le risque infectieux est réduit.

Ainsi, nos résultats observés sont en accord avec les pratiques françaises mais demeurent non pertinents selon les différents référentiels.

Vaccination

Selon S. Sanchez et al., du fait de leur immunodépression, les patients avec des HM sont susceptibles de souffrir de complications sévères d'infections généralement bégnines. Protéger les patients immunodéprimés contre les maladies pouvant être prévenues par la vaccination est une opportunité souvent manquée. Même si aucune étude randomisée n'a montré que la vaccination diminue le taux d'infection, la vaccination de routine (Pneumocoque, Influenzae, grippe) devrait être maintenue avant l'initiation d'un traitement si possible. Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués mais les vaccins conjugués ont prouvé être hautement immunogènes et sont recommandés chez ces patients. (54)

III.2.6.3. Points forts et limites de l'étude

Cette EPP a été réalisée sur un faible nombre de patients (21 dossiers de déficits immunitaires secondaires et 21 dossiers de PTI). Il s'agissait d'un recueil rétrospectif, ainsi de nombreuses données étaient manquantes dans les dossiers patients. Le recueil a été réalisé sur l'année 2020 or cette année peut-être source de biais car de nombreuses décisions ont été prises en fonction du contexte particulier du COVID. Les prescripteurs, plus prudents, ont parfois initié les immunoglobulines dans les déficits immunitaires secondaires par peur de la contamination à la COVID-19. Ils ont préféré les immunoglobulines dans les PTI afin d'éviter les traitements immunosuppresseurs déconseillés à cette période. Certains patients ne correspondant pas aux critères ont bénéficié d'immunoglobulines dans le but d'éviter toute hospitalisation durant cette période de forte tension hospitalière liée à la crise sanitaire.

Ainsi, la question de la pertinence des échelles utilisées est à prendre en compte. Même si elles incluent des critères cliniques, correspondent-elles à la réalité de la prise en charge de ces patients en particulier dans un contexte de pandémie infectieuse ? Les éléments d'écarts « quantifiés » serviront de base de discussion avec les cliniciens aux prises avec ses prises en charge.

Comme vu précédemment, les critères d'initiation pour la thérapie par immunoglobulines dans les déficits immunitaires font débat et de très nombreuses recommandations existent avec des variations locales.

En revanche, même si le nombre de dossiers étudié était plutôt réduit, l'intégralité des prescriptions d'immunoglobulines pour un PTI et des initiations d'immunoglobulines dans le

cadre d'un DIS ont été étudiées. Si de nombreuses études sur les pratiques de prescription dans les déficits immunitaires secondaires ont été retrouvées dans la littérature aucune étude n'a été réalisée sur les prescriptions de PTI à notre connaissance.

III.2.7. Plan d'action d'amélioration

III.2.7.1. Purpura thrombopénique immunologique

Pour chaque prescription d'immunoglobulines chez un patient atteint de PTI, il semble important que le pharmacien hospitalier vérifie la conformité de la prescription au regard des recommandations du PNDS. Pour cela, il peut s'aider des arbres décisionnels sur la prescription d'immunoglobulines précédemment réalisés. Ils permettent de visualiser les différents critères à vérifier en fonction du taux de plaquettes et de la situation clinique du patient.

Nos résultats nous alertent sur les prescriptions fréquemment non-conformes : lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 G/L, lorsqu'il s'agit d'une patiente enceinte ou lorsqu'il s'agit d'un PTI chronique. Le pharmacien se devra d'être particulièrement vigilant sur ces situations où l'on retrouve un fort taux de non-conformité.

Les raisons de non-conformité devront être explorées avec le prescripteur afin de vérifier qu'une abstention thérapeutique ou le recours aux immunoglobulines ne sont pas des alternatives possibles.

III.2.7.2. Déficit immunitaire secondaire

Le référentiel du consensus d'experts européens semble le plus simple d'utilisation. Ainsi, pour chaque initiation d'immunoglobulines chez un patient atteint de DIS, il semble crucial que le pharmacien hospitalier vérifie les différents critères suivant : taux d'IgG < 4 g/L ou échec du test d'immunisation, infections persistantes, sévères ou récurrentes et antibioprophylaxie bien menée. L'absence d'un de ces critères devrait mener à explorer les raisons de la décision d'initiation de thérapie par immunoglobulines avec le prescripteur.

Pour les patients ayant une hypogammaglobulinémie modérée, il peut être intéressant d'effectuer le test d'immunisation et de surveiller de manière rapprochée le taux d'IgG afin de détecter un éventuel déclin. (43)

Il peut être souhaitable comme suggéré par certains experts de fournir un journal de bord des infections au patient afin de pouvoir suivre au plus près l'historique des infections ainsi que le recours aux antibiotiques. (52)

Enfin, il semble important d'instaurer une antibioprophylaxie pour les patients présentant des infections. Bien que celle-ci soit à utiliser avec prudence, dans le cadre actuel de la pénurie en immunoglobulines il est fondamental d'utiliser tous les outils à disposition afin de pouvoir réserver les immunoglobulines aux situations exceptionnelles et justifiées. De même, la vaccination complète (Haemophilus, grippe, pneumocoque) doit être effectuée pour tous les patients lorsque possible.

D'autres pistes restent à explorer dans les DIS pour l'épargne des immunoglobulines notamment les poursuites de traitement. En 2020, 92 patients recevaient des immunoglobulines pour une poursuite de traitement au centre hospitalier de la côte basque.

Il n'y a pas de recommandations précises concernant les poursuites et arrêt de traitement par immunoglobulines. Il n'existe pas de consensus sur la durée de la thérapie par immunoglobulines. Des périodes entre 6 et 12 mois ont été proposées. Selon Na et al (49), la durée moyenne de la thérapie par immunoglobulines est de 10 à 12 mois en pratique.

Selon le consensus d'experts européens (43), l'arrêt de la thérapie par immunoglobulines devrait être considéré après une période d'au moins 6 mois sans infection ou si il y a preuve de rémission immunologique. Si possible, l'arrêt de la thérapie par immunoglobuline devrait être tenté en dehors de la période hivernale, période de haute incidence d'infection.

De même, il est également recommandé d'adapter les doses d'immunoglobulines en fonction du taux d'IgG : les cliniciens recommandent de suivre les patients pendant les 6 premiers mois de la thérapie puis d'ajuster les doses afin de maintenir un taux d'IgG aux alentours de 5g/L ou à un taux associé à une réduction du taux d'infection. Le taux actuel des recommandations étant basé sur les patients avec un DIP certaines études montrent que des taux significativement plus bas d'immunoglobulines pourrait être toujours bénéfique chez les patients avec un déficit immunitaire secondaire.(55,56)

Conclusion

L'augmentation continue de la consommation des immunoglobulines d'une part et la répétition des difficultés d'approvisionnement d'autre part, ont constitué un élément de préoccupation pour les professionnels de santé, mais également pour les patients confrontés à des retards voir des modifications de traitement. La crise sanitaire due au COVID-19 a amplifié ces tensions d'approvisionnement, entraînant une véritable pénurie mondiale en immunoglobulines.

Le pharmacien hospitalier a démontré qu'il avait un rôle central dans la gestion de cette pénurie, et ce à de nombreuses reprises dans différents domaines tels que la multi-attribution, l'orientation des prescripteurs ou encore l'optimisation du parcours patient. Il est l'interface entre les patients, les prescripteurs et les laboratoires pour le pilotage de ces pénuries et tout ce qu'elles supposent notamment l'adaptabilité pour les switchs. De plus, celui-ci a un rôle majeur à jouer dans l'accompagnement de la juste prescription et le bon usage des immunoglobulines au sein des établissements de santé.

Ce travail illustre ce qui peut être entrepris à l'échelle locale pour assurer la pertinence des prescriptions d'immunoglobulines, et donc leur épargne. L'état des lieux des consommations et l'évaluation des pratiques professionnelles réalisés au sein du CHCB ont permis de mettre en avant un nombre non négligeable de prescriptions d'immunoglobulines qui ne correspondent pas aux recommandations actuelles. Notamment, au sein du service d'hématologie, principal prescripteur d'immunoglobulines du CH, 86 % des prescriptions d'immunoglobulines dans les déficits immunitaires secondaires ne sont pas conformes aux recommandations. Ainsi, le pharmacien se devra d'être particulièrement vigilant sur ces situations.

Ce travail est à poursuivre à plus grande échelle et pourrait être étendu à d'autres établissements. De plus, d'autres actions pourraient être entreprises, notamment l'adaptation des posologies chez le patient obèse ainsi que la priorisation des alternatives thérapeutiques lorsque cela est disponible.

Références bibliographiques

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics. juin 1952;9(6):722‑8.
2. ANSM. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes – Version Avril 2019.
3. Alexandre J, Balian A, Bensoussan L, Chaïb A, Gridel G, Kinugawa K, et al. Immunoglobulines polyvalentes (gammaglobulines). In: Le tout en un révisions IFSI. Elsevier; 2009. p. 1053‑4.
4. Batteux F, Garraud O, Prin L, Renaudineau Y, Vallat L. Les immunoglobulines : structure et fonctions. In: Immunologie fondamentale et immunopathologie. 2013. p. 35‑40.
5. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Remise du rapport d'Olivier Véran sur la filière sang [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/annee-2013/article/remise-du-rapport-d-olivier-veran-sur-la-filiere-sang
6. Burnouf T. Fractionnement plasmatique international : état des lieux. Transfus Clin Biol. mai 2007;14(1):41‑50.
7. Novaretti MCZ, Dinardo CL. Immunoglobulin: production, mechanisms of action and formulations. Rev Bras Hematol E Hemoter. 2011;33(5):377‑82.
8. Décret n° 2013-104 du 29 janvier 2013 relatif aux analyses et tests de dépistage pratiqués dans le cadre de la qualification biologique du don de sang. 2013-104 janv 29, 2013.
9. Vidal 2018 : le dictionnaire. In: 94e éd. Paris ;
10. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. Neurology. 24 déc 2002;59(12 Suppl 6):S28-32.
11. PERMEDES, SFPC. Les médicaments dérivés du plasma humain et leurs analogues recombinants [Internet]. 15e éd. 2020. Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/exe_brochure_mds__2018_version_finale.pdf
12. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, 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.
13. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am. nov 2015;35(4):713‑30.
14. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. N Engl J Med. 22 nov 2012;367(21):2015‑25.
15. RESOMEDIT/PERMEDES. Enquête nationale RESOMEDIT/PERMEDES - Achats d'Immunoglobulines IV et SC. déc 2020;12.
16. Strengers PFW, Klein HG. Plasma is a strategic resource. Transfusion (Paris). déc 2016;56(12):3133‑7.
17. Prevot J, Jolles S. Global immunoglobulin supply: steaming towards the iceberg? Curr Opin Allergy Clin Immunol. déc 2020;20(6):557‑64.

18. Hartmann J, Klein HG. Supply and demand for plasma-derived medicinal products - A critical reassessment amid the COVID-19 pandemic. Transfusion (Paris). 2020;60(11):2748‑52.

19. Kluszczynski T, Rohr S, Ernst R. Key Economic and Value Considerations for Plasma-Derived Medicinal Products (PDMPs) in Europe. :72.

20. Guarascio F. Europe wants to make its own drugs, but it needs American blood plasma. Reuters [Internet]. 8 juin 2020 [cité 3 mars 2021]; Disponible sur: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-eu-plasma-analysis-idUSKBN23F1F7

21. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest. 1 juin 2020;130(6):2757‑65.

22. Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS n° 2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines humaines normales et à la gestion des situations de tension - APHP DAJDP.

23. Actualité - Décision DG n° 2018-12 du 03/04/2018 - Nomination CSST Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes en situation de forte tension d'approvisionnement - ANSM [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/decision-dg-ndeg-2018-12-du-03-04-2018-nomination-csst-hierarchisation-des-indications-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-en-situation-de-forte-tension-dapprovisionnement

24. ANSM. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes - Version mai 2018.

25. Actualité - Décision DG n° 2019-183 du 29/03/2019 - Nomination CSST Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes en situation de forte tension d'approvisionnement - ANSM [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/decision-dg-ndeg-2019-183-du-29-03-2019-nomination-csst-hierarchisation-des-indications-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-en-situation-de-forte-tension-dapprovisionnement

26. Actualité - Point de situation des approvisionnements des médicaments dérivés du sang - ANSM [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-des-approvisionnements-des-medicaments-derives-du-sang

27. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.

28. Disponibilité des produits de santé - HYQVIA 100 mg/ml|, solution pour perfusion par voie sous-cutanée - ANSM [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/hyqvia-100-mg-ml-solution-pour-perfusion-par-voie-sous-cutanee

29. Disponibilité des produits de santé - GAMMANORM 165 mg/ml|, immunoglobuline humaine normale pour injection sous-cutanée - ANSM [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/gammanorm-165-mg-ml-immunoglobuline-humaine-normale-pour-injection-sous-cutanee

30. RESOMEDIT/PERMEDES. Immunoglobulines humaines normales et tensions d'approvisionnement - Résultats de l'enquête. mars 2021;

31. HAS. Plan National de Diagnostic et de Soins - Purpura Thrombopénique Immunologique. mai 2017;
32. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. Front Immunol. 8 févr 2019;10:33.
33. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. Blood. 30 juill 2015;126(5):573‑81.
34. Tadmor T, Welslau M, Hus I. A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. Expert Rev Hematol. 2 janv 2018;11(1):57‑70.
35. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. Blood Rev. sept 2018;32(5):387‑99.
36. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. Br J Haematol. sept 2007;138(5):563‑79.
37. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. Br J Haematol. oct 2015;171(1):100‑8.
38. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica. janv 2015;100(1):107‑13.
39. Girmenia C, Cavo M, Offidani M, Scaglione F, Corso A, Di Raimondo F, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. Blood Rev. mars 2019;34:84‑94.
40. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 8 oct 2008;(4):CD006501.
41. Benbrahim O, Viallard J-F, Choquet S, Royer B, Bauduer F, Decaux O, et al. A French observational study describing the use of human polyvalent immunoglobulins in hematological malignancy-associated secondary immunodeficiency. Eur J Haematol. juill 2018;101(1):48‑56.
42. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). :16.
43. Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH, Edgar D, Ria R, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. Eur J Haematol. 2021;106(4):439‑49.
44. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev. avr 2007;21(2 Suppl 1):S9-56.
45. Department of Health. Clinical guidelines for Immunoglobulin Use. 2011;2nd edition.
46. Oscier D, Dearden C, Eren E, Erem E, Fegan C, Follows G, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. déc 2012;159(5):541‑64.

47. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. oct 2015;100(10):1254‑66.

48. Legendre P, Chahwan D, Mohty M, Hermine O, Kahn JE, Lortholary O, et al. Utilisation des immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées chez des patients atteints de déficits Immunitaires secondaires : analyse rétrospective (ULTIMATE). Rev Médecine Interne. 1 déc 2018;39:A73‑4.

49. Na I-K, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. Eur J Haematol. 2019;102(6):447‑56.

50. Blot M, Boyer P, Samson M, Audia S, Devilliers H, Leguy V, et al. Should mild hypogammaglobulinemia be managed as severe hypogammaglobulinemia? A study of 389 patients with secondary hypogammaglobulinemia. Eur J Intern Med. nov 2014;25(9):837‑42.

51. Svensson T, Höglund M, Cherif H. Clinical significance of serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia. Scand J Infect Dis. 1 juill 2013;45(7):537‑42.

52. Agostini C, Blau I-W, Kimby E, Plesner T. Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency - an expert opinion. Expert Rev Clin Immunol. sept 2016;12(9):921‑6.

53. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2011;52(4):e56-93.

54. Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. Front Immunol. 22 août 2016;7:317.

55. Griffiths H, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Clin Exp Immunol. sept 1992;89(3):374‑7.

56. Gamm H, Huber C, Chapel H, Lee M, Ries F, Dicato MA. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. Clin Exp Immunol. juill 1994;97(Suppl 1):17‑20.

Annexes

Annexe 1. Indications communes à toutes les IGIV…….95

Annexe 2. Indications propres à certaines IGIV…….…..96

Annexe 3. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines normales – version avril 2019…….97

Annexe 4. Traitement de 1ère ligne au cours du PTI de l'adulte – PNDS PTI……101

Annexe 5. Fiche méthodologique « Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans les PTI et les DIS »……...102

Annexe 1. Indications AMM communes à toutes les IGIV

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

omedit ILE DE FRANCE

JUSTE PRESCRIPTION
Ile de France

Dénomination Commune Internationale
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES
VOIE INTRAVEINEUSE

Noms commerciaux
CLAIRYG®, FLEBOGAMMA DIF®, GAMMAGARD®, GAMUNEX®, KIOVIG®, OCTAGAM®, PRIVIGEN®, TEGELINE®.

OMEDIT IDF 2021
Version : 52
Création : Août 2002
Révision : Avril 2021

TABLEAU II : POSOLOGIE POUR LES INDICATIONS AMM COMMUNES A TOUTES LES IGIV

Indication AMM / IgIV	DIP	DIS	Enfant infecté par le VIH.	Allogreffe de CSH	Thrombocytopénie immune primaire (=PTI)	Syndrome de Guillain-Barré	Maladie de Kawasaki
CLAIRYG®, GAMMAGARD®, FLEBOGAMMA DIF®, GAMUNEX®, KIOVIG®, OCTAGAM® (50mg/ml et 100mg/ml), PRIVIGEN® et TEGELINE®	Dose de charge : 0,4 à 0,8g/kg Dose d'entretien : 0,2g à 0,8g/kg/mois **Intervalle entre les administrations : toutes les 2[7] à 4 semaines[8]** *pour obtenir un taux résiduel d'IgG ≥ 5 à 6 g/l*	0,2 à 0,4g/kg Toutes les 3 à 4 semaines[9]		• Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie : **0,2 à 0,4g/kg toutes les 3 à 4 semaines** Prévention des complications infectieuses de la maladie du greffon contre l'hôte : **0,2 à 0,4g/kg (Gammagard®) 0,5g/kg (Octagam® 50mg/ml) chaque semaine de J-7 à J+90** • Déficit persistant de la production d'Ac : GAMMAGARD® **0,2 à 0,4g/kg chaque mois jusqu'à ce que les taux d'Ac soient normaux** Octagam® 50mg /ml **0,5 g/kg chaque mois jusqu'à J+360**	Episode aigu : **0,8 à 1g/kg à J1** éventuellement répété une fois dans les 3 jours[10] OU **0,4g/kg/j pendant 2 à 5 jours** *Le traitement peut être répété en cas de rechute.*	**0,4g/kg/j pendant 5 j[11]**	**1,6 à 2g/kg en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 j** +acide salicylique OU **2g/kg en dose unique** +acide salicylique A débuter dans les 10 premiers jours[12]

Annexe 2. Indications AMM propres à certaines IGIV

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

omedit ILE DE FRANCE

JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

Dénomination Commune Internationale
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES VOIE INTRAVEINEUSE

Noms commerciaux
CLAIRYG®, FLEBOGAMMA DIF®, GAMMAGARD®, GAMUNEX®, KIOVIG®, OCTAGAM®, PRIVIGEN®, TEGELINE®

OMEDIT IDF 2021
Version : 52
Création : Août 2002
Révision : Avril 2021

TABLEAU III : POSOLOGIE POUR LES INDICATIONS AMM PROPRES A CERTAINES IGIV

Indications AMM / Ig IV	Myasténie : traitement des poussées aigües	Neuropathie motrice multifocale	PIDC	Rétinochoroïdite de Birdshot
CLAIRYG®		**Dose initiale : 2 g/kg administrés sur 2 à 5 jours consécutifs.** **Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.** *L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle. Si l'effet du traitement est insuffisant après 6 mois, le traitement doit être interrompu.* *Si le traitement est efficace, la possibilité d'un traitement à long terme devra être laissé à la discrétion du médecin en fonction de la réponse du patient. La posologie et les intervalles peuvent être adaptés en fonction de l'évolution individuelle de la maladie.*	**Dose de charge : 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours consécutifs.** **Dose d'entretien : 1 g/kg administrée sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines** *L'effet thérapeutique devra être évalué après chaque cure. En cas d'absence d'effet thérapeutique après 6 mois, le traitement doit être interrompu.* *Si le traitement est efficace, sa poursuite sur le long terme doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse.* *La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.*	
FLEBOGAMMA DIF®				
GAMUNEX®	1g/kg/jr à J1 et J2			
KIOVIG®				
OCTAGAM®				
PRIVIGEN®				
TEGELINE®	1 g/kg sur 1 j (en dose unique)	**Dose initiale : 2g/kg sur 2 à 5 j** toutes les 4 semaines pendant 6 mois **Dose d'entretien : 2g/kg sur 2 à 5 jours** *intervalle entre chaque administration et durée du traitement à adapter au délai individuel de réapparition des symptômes* *En l'absence d'effet thérapeutique, le traitement pourra être arrêté après au minimum 3 mois et au maximum 6 mois de traitement.*	**2g/kg pendant 5 j** Toutes les 4 semaines pendant 4 mois maximum en fonction de la réponse au traitement. Arrêt du traitement à envisager après 3 mois de traitement sans effet.	**Dose initiale : 1,6g/kg sur 2 à 4 j** Toutes les 4 semaines pendant 6 mois **Dose d'entretien : 1,2g/kg sur 2 à 4j** Toutes les 4 à 10 semaines

Annexe 3. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes – Version Avril 2019

Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes – Version Avril 2019

Indication ** Situation correspondant à l'AMM*	**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				
Syndrome 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 en :** • **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
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 gammapathie 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
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 20ème 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.
Déficits immunitaires secondaires : ▪LLC*, LNH et autres avec défaut de production d'Ac **(dosage pondéral des IgG <4g/L), associées à des infections à répétition survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite et 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.*

▪Myélome actif ou indolent : Prophylaxie des infections bactériennes • Quel que soit le taux d'immunoglobulines après au moins 2 épisodes infectieux bactériens fébriles avec foyer cliniquement ou radiologiquement documenté ou des hémocultures positives dans l'année, survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite ; • Episodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés ET un taux d'immunoglobulines normales très diminué a. Si chaînes légères ou pic en béta: gamma <4g/l ; b. Si pic en gamma : dosage pondéral des classes d'Ig non impliquées <50% de la normale ▪Post-traitement par cellules CAR-T anti-CD19 • Chez l'enfant : prophylaxie systématique en cas d'hypogammaglobulinémie • Chez l'adulte : supplémentation à visée curative en cas d'hypogammaglobulinémie associée à des infections sévères et répétées survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite.	● [UV] ● [UV]	**Passage en RCP** **Passage en RCP**		*Cf. Recommandations IFM (Octobre 2018)* 0,4 g/kg IV en dose unique toutes les 4 semaines ou 0,1g/kg SC par semaine
Allogreffe de CSH • Prophylaxie des infections bactériennes et virales en cas d'hypogammaglobulinémie (gammaglobulines sériques <4g/l) chez l'allogreffé avec donneur non apparenté ou alternatif • Quel que soit le taux d'IgG en cas de: - Pneumopathie à CMV, infection ou à haut risque d'atteinte respiratoire basse liée au VRS - Atteinte respiratoire basse liée au para- influenzae • Hypogammaglobulinémie avec des infections récurrentes avant ou après greffe de CSH	● [UV]	**Passage en RCP**		*Cf. Recommandations SFGM-TC Mars 2019* IgIV, 0,4 à 0,5g/kg par administration toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques > 0.4g/L IgIV 0,5g/kg un jour sur 2 pendant 2 semaines pour un total de 7 doses, en association au traitement antiviral 0,4 à 0,8g/Kg toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques 0.5 à 0.6 g/L
Syndrome catastrophique des antiphospholipides **en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticoïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse**	● [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
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 gammapathie 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 plasmaphérèse, 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 plasmaphérèses : - 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 plasmaphérèse
Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente d'une greffe du rein, du cœur, des poumons et cœur-poumons en dehors des plasmaphérèses	● [NP]	**Avis spécialisé**		
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 débuter 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		
Syndrome de Clarkson	● [UV]			2g/kg tous les mois la 1ère année sans récidive 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]			
Epidermolyse 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]			
Nouvelle indication 2019 — Mucinose Papuleuse engageant le pronostic vital: - Avec manifestations graves, notamment neurologiques ou cardiaques - Mucinose Papuleuse galopante et généralisée	● [UV]	**Avis spécialisé**		2g/kg en 4 ou 5 jours toutes les 4 à 6 semaines pendant plusieurs mois (6 à 12 cures).
		Hépatologie		
Nouvelle indication 2019 — Hémochromatose néonatale (hépatite allo-immune congénitale) : - en période néonatale dans les insuffisances hépatocellulaires néonatales	● [P]	**Avis spécialisé** (hépato-pédiatre,		1 g/kg après une exsanguino-transfusion de 2 masses sanguines
- en préventif chez les mères enceintes lors d'une grossesse ultérieure		fœtopathologiste et anatomo-pathologiste)		1 g/kg/semaine à partir de 16 semaine (16S puis 18S puis 20S puis chaque semaine jusqu'à la fin de la grossesse)

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
Sclérose en plaque secondairement progressive
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
Chez les patients allo-greffés : • En prophylaxie systématique de l'infection, en l'absence d'hypogammaglobulinémie • Dans les maladies à CMV autres que la pneumopathie (ECIL7 6,7) • Dans les atteintes respiratoires hautes ou basses liées à un autre virus que le VRS ou le para-influenzae, (ECIL4 10) • Dans la prophylaxie de la maladie à CMV (ECIL 76,7) • En association au traitement préemptif anti-CMV (ECIL 7 6,7) • Dans les autres atteintes virales notamment BK virus, EBV, Influenzae, HHV6, norovirus, rotavirus, adénovirus.
Infection virale au cours du myélome multiple
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
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
Sclérodermie systémique
Maladies infectieuses
Prévention des infections chez le grand prématuré

Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une infection à Epstein Barr virus

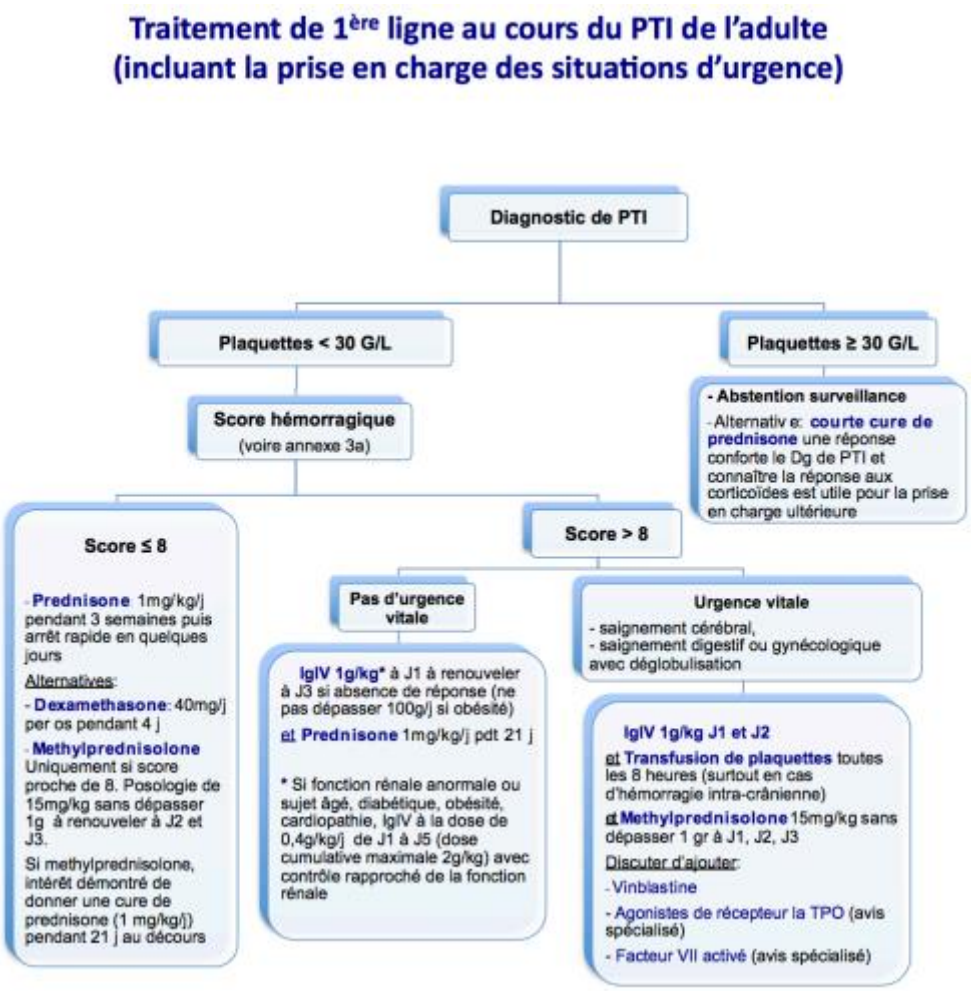
Indications caduques

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

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
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
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

Annexe 4. Traitement de 1ère ligne au cours du PTI de l'adulte – PNDS PTI



Annexe 5. Fiche méthodologique « Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le PTI et le DIS »

Fiche méthodologique « Pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le purpura thrombopénique immunologique et le déficit immunitaire secondaire"

Coordonnateurs de l'audit : L. Guirlé, L. Sauvaget, B. Perard, A. Chambon, V. Laloux

1. Choix du thème :

Dans un contexte préoccupant de pénurie mondiale des immunoglobulines notamment liée à la pandémie COVID-19, le bon usage des immunoglobulines représente un véritable enjeu de santé publique et exige un encadrement renforcé de leurs conditions d'utilisation afin de réserver ces médicaments à des situations exceptionnelles et justifiées. Cette évaluation des pratiques professionnelles a pour objectif d'évaluer la pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI) ainsi que dans le déficit immunitaire secondaire.

2. Choix du référentiel :

Purpura thrombopénique immunologique :

- HAS - Plan National de Diagnostic et de Soins mai 2017

Déficit immunitaire secondaire :

- EMA : Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 17 septembre 2020
- ANSM : Hiérarchisation des immunoglobulines humaines polyvalentes avril 2019
- Consensus d'experts européens : Treating Secondary Antibody Deficiency in Patients with Haematological Malignancy janvier 2021

3. Choix de la méthode :

Revue de pertinence des dossiers informatisés TraKCare des patients ayant reçu des immunoglobulines (initiation) pour un purpura thrombopénique immunologique ou un déficit immunitaire secondaire en 2020.

4. ***Modalités de mesure :***

Audit rétrospectif de 21 dossiers médicaux pour le déficit immunitaire secondaire et 21 dossiers pour PTI.

Service : Hématologie (service d'hospitalisation conventionnelle et hospitalisation de jour)

Moyen : Grille d'audit

Auditeurs : Interne en pharmacie

5. ***Calendrier :***

Recueil des données : avril 2021

6. ***Analyse quantitative :***

Analyse quantitative réalisée par la DQGR.

7. ***Analyse qualitative :***

L'analyse qualitative sera réalisée par les coordonnateurs de l'audit.

8. ***Stratégie de communication :***

Présentation des résultats à la commission des produits de santé et au pôle spécialités médicales.

9. ***Grilles d'audit et consignes :***

GRILLE D'AUDIT : PTI
Grille n°

Date : Auditeurs :

Initiales du patient : N° d'épisode **:**

Pertinence du traitement d'immunoglobuline : PTI initialement diagnostiqué : Posologie : Pour PTI persistant ou chronique : Posologie + Nombre de cures : + cures					
N°	**Critères**	**OUI**	**NON**	**NSP**	**Commentaires**
Taux de plaquettes <30x10^9/L					
PTI < 3 mois					
1	Score Khellaf < 8				Score de Khellaf voir annexe 2
2	Et contre-indications aux corticoïdes				Voir annexe 2
Pertinence de la prescription d'immunoglobuline					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1 et 2**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
3	Score Khellaf > 8				Score de Khellaf voir annexe 2
4	Dose unique à J1				
5	Dose à J2				
5.1	Urgence vitale				Voir annexe 3
5.2	Urgence non vitale				
6	Dose à J3				
Pertinence de la prescription d'immunoglobuline					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **3+4 ou 3+5.1 ou 3+6**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
PTI > 3 mois					
Contre-indications aux corticoïdes ou cortico-résistance/dépendance					Voir annexe 2
Pertinence de la prescription d'immunoglobuline					Pertinence de la prescription si réponse oui à la question
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
30>Taux de plaquettes <50x10^9/L					
Patient sans facteurs de risque					Voir annexe
1	Intervention chirurgicale prévue				
2	Et contre indication aux corticoïdes				
Pertinence de la prescription d'immunoglobuline					Pertinence de la prescription si réponse oui à la question 1+2

Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
Patient avec facteurs de risque					Au moins 1 facteur de risque voir annexe
PTI < 3 mois					
1	Score Khellaf < 8				Score de Khellaf voir annexe 2
2	Et contre-indications aux corticoïdes				Voir annexe 2
Pertinence de la prescription d'immunoglobuline					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1 et 2**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
3	Score Khellaf > 8				Score de Khellaf voir annexe 2
4	Dose unique à J1				
5	Dose à J2				
5.1	Urgence vitale				Voir annexe 3
5.2	Urgence non vitale				
6	Dose à J3				
Pertinence de la prescription d'immunoglobuline					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions questions **3 ou 3+5.1 ou 3+6**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
PTI > 3 mois					
Contre-indications aux corticoïdes ou cortico-dépendance/résistance					Voir annexe 2
Pertinence de la prescription d'immunoglobuline					Pertinence de la prescription si réponse oui à la question
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
Taux de plaquettes >50x10^{9}/L					
1	Intervention chirurgicale prévue				
2	contre-indications aux corticoïdes				Voir annexe 2
Pertinence de la prescription d'immunoglobuline					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1 et 2**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif

Annexe 1 : Score de Khellaf

Age		Saignement gastrointestinal	
Age > 65 ans	2	Saignement digestif sans anémie	4
Age > 75 ans	5	Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2 g d'hémoglobine) et/ou choc	15
Saignement cutané		**Saignement urinaire**	
Purpura pétéchial localisé (membres)	1	Hématurie macroscopique sans anémie	4
Purpura ecchymotique	2	Hématurie macroscopique avec anémie aiguë	10
Purpura pétéchial avec localisations multiples	3	**Saignement du système nerveux central (SNC)**	
Purpura pétéchial généralisé	3	Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15
Purpura ecchymotique généralisé	4		
Saignements muqueux			
Epistaxis unilatérale	2		
Epistaxis bilatérale	3		
Bulles hémorragiques spontanées ou gingivorragies spontanées	5		

* Pour chaque rubrique, seul le score le plus élevé est pris en compte. Un traitement par IgIV associées aux corticoïdes est proposé pour les patients ayant un score hémorragique supérieur à 8. En l'absence de contre-indication, les corticoïdes sont proposés en monothérapie en première intention en cas de score hémorragique ≤ 8.

Annexe 2 : Contre-indication aux corticoïdes :

- Diabète déséquilibré
- Antécédent de troubles psychiatriques sous corticoïdes
- Infection bactérienne évolutive ou virale

Annexe 3 Urgence vitale :

- Saignement cérébral
- Saignement digestif ou gynécologique avec déglobulinisation

Seuil plaquettaire nécessaire pour intervention chirurgicale

Détartrage dentaire	≥20-30x10^9/L
Extractions dentaires	≥30 à 50x10^9/L
Anesthésie dentaire régionale	≥30x10^9/L
Chirurgie mineure	≥50x10^9/L
Chirurgie majeure	≥80x10^9/L
Neurochirurgie majeure et chirurgie de la chambre postérieure de l'oeil	≥100x10^9/L

Annexe 4 Facteurs de risque :

- >70 ans
- Traitement anticoagulant/antiagrégant plaquettaire
- Grossesse
- Hypertension artérielle
- Insuffisance rénale

GRILLE D'AUDIT : Déficit immunitaire secondaire
Grille n°

Date : Auditeurs :

Initiales du patient : N° d'épisode **:**

Pertinence du traitement d'immunoglobulines : Déficit immunitaire secondaire					
EMA					
N°	**Critères**	**OUI**	**NON**	**NSP**	**Commentaires**
1	**IgG < 4 g/L**				
2	**Ou** test immunisation échoué				
3	**Et** patient souffrant d'infections sévères ou récurrentes				
4	antibioprophylaxie inefficace				
Pertinence de la prescription d'immunoglobulines					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1+3+4 ou 2+3+4**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif

Pertinence du traitement d'immunoglobulines : Déficit immunitaire secondaire					
ANSM					
N°	**Critères**	**OUI**	**NON**	**NSP**	**Commentaires**
LLC, LNH et autres					
1	**IgG < 4 g/L**				
2	**Et** patient souffrant d'infections à répétition entraînant une hospitalisation				
3	Survenue malgré une antibioprophylaxie bien conduite				
Pertinence de la prescription d'immunoglobulines					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1+2+3**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
Myélome actif ou indolent					
1	Au moins 2 épisodes infectieux fébriles				

	avec **foyer cliniquement ou radiologiquement documenté ou des hémocultures positives** dans l'année				
2	Survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite				
3	**OU** épisodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés				
4	ET taux d'Ig normales très diminuées (γ<4g/L si chaînes légères ou pic en ß, si pic en γ dosage pondéral des classes d'Ig non impliquées <50% de la normale)				
Pertinence de la prescription d'immunoglobulines					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1+2 ou 3+4**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
Allogreffe de CSH					
1	IgG < 4g/L + Donneur non apparenté ou alternatif				
2	Hypogammaglobulinémie + Infections récurrentes avant ou après greffe de CSH				
Pertinence de la prescription d'immunoglobulines					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1+2 ou 1+3**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif
Car-T cells					
1	Hypogammaglobulinémie				
2	Associée à des infections sévères et répétées				
3	Malgré une ATBprophylaxie bien conduite				
Pertinence de la prescription d'immunoglobulines					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1+2+3**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif

<u>Pertinence du traitement d'immunoglobulines :</u> Déficit immunitaire secondaire					
Consensus d'experts					
N°	**Critères**	**OUI**	**NON**	**NSP**	**Commentaires**
1	**IgG < 4 g/L**				
2	**Ou** test immunisation échoué				
3	**Et** patient souffrant d'infections sévères, persistantes ou récurrentes				Voir Annexe 3
4	Malgré une antibioprophylaxie bien conduite				
Pertinence de la prescription d'immunoglobulines					Pertinence de la prescription si réponse oui aux questions **1+3+4 ou 2+3+4**
Si non pertinence traçabilité de la justification					Noter le motif

Annexe 3

Infections :

- Sévère : nécessite une intervention par voie IV, entraîne une hospitalisation immédiate ou prolongée, ou un traitement d'urgence en réanimation
- Récurrente : infection nécessitant au moins 3 fois sur 12 mois un traitement malgré un traitement anti-infectieux approprié
- Persistante : ne s'améliore pas malgré un traitement anti-infectieux approprié

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.

Gestion de la pénurie en immunoglobulines – rôle du pharmacien hospitalier

Introduction : En 2020, la pandémie due au COVID-19 a entraîné une baisse soudaine et majeure des dons de plasma provoquant une pénurie mondiale en immunoglobulines. Les patients ont été confrontés à des retards voire des modifications de traitement. Les établissements et les professionnels de santé ont dû s'adapter, notamment le pharmacien hospitalier. A travers une étude menée au centre hospitalier de la côte basque (CHCB), nous avons souhaité décrire à une échelle locale le rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion de cette pénurie.

Matériel et méthode : Un état des lieux des consommations d'immunoglobulines au CHCB sur l'année 2020 a été réalisé suivi d'une évaluation de pertinence des prescriptions d'immunoglobulines dans deux indications : les purpuras thrombopéniques immunologiques (PTI) et les déficits immunitaires secondaires (DIS).

Résultats : Les résultats de notre étude ont mis en avant que l'hématologie était le principal service prescripteur (35%) pour deux indications majoritaires les PTI (10%) et les DIS (75%). Dans les PTI, 38% des prescriptions n'étaient pas conformes au regard des recommandations. Dans les DIS, 86% des prescriptions d'immunoglobulines n'étaient pas conformes selon les recommandations de l'EMA et du consensus d'experts européens et 71% des prescriptions n'étaient pas conformes selon l'ANSM.

Discussion : L'état des lieux des consommations et l'évaluation des pratiques professionnelles réalisés au sein du CHCB ont permis de mettre en avant un nombre non négligeable de prescriptions d'immunoglobulines qui ne correspondent pas aux recommandations actuelles. Le pharmacien hospitalier a démontré qu'il avait une place centrale dans la gestion de cette pénurie (orientation des prescripteurs, optimisation du parcours patient…) avec un rôle majeur à jouer dans l'accompagnement de la juste prescription et le bon usage des immunoglobulines au sein des établissements de santé.

Mots-clés : immunoglobulines, pénurie, pharmacien hospitalier, purpura thrombopénique immunologique, déficit immunitaire secondaire