

Libellé de la saisine : « Immunoglobulines intraveineuse dans le traitement de la myasthénie (crises ou poussées sévères) »

Spécialités actuellement commercialisées en France :
GAMMAGARD, SUBCUVIA et KIOVIG (Laboratoires Baxter),
SANDOGLOBULINE, PRIVIGEN et VIVAGLOBIN (Laboratoires CSL Behring),
TEGELINE (Laboratoires LFB-Biomédicament),
GAMMANORM, OCTAGAM (Laboratoires Octapharma).

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 11 juin 2009

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

- Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
 Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1

- Maladie rare ou ALD
 Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
 Absence d'alternative appropriée et remboursable

Mais produit d'usage exclusivement hospitalier couvert par le PTT.

AVIS DE L'AFSSAPS

- Avis en date du 31 août 2009 et PTT du 24/10/2008

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée :

Myasthénie

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement de la myasthénie aiguë dans les phases de poussées, avec aggravation rapide du déficit moteur ou des troubles de la déglutition ou d'une insuffisance respiratoire, en association aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

Posologie et Modalités d'utilisation

1 à 2 g/kg/cure

La dose est délivrée en 2 jours si les fonctions rénales et cardiaques sont normales et en 5 jours pour les sujets à risque. Bien que des cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, le risque est plus élevé avec celles contenant du saccharose

comme stabilisant. Aussi, chez les patients à risque de complication rénale, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. Les sujets à risque de complication rénale sont les insuffisants rénaux, les sujets âgés avec une hypovolémie et/ou une hyperviscosité, les sujets obèses et les patients sous médicaments néphrotoxiques et/ou diurétiques de l'anse.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Prescription hospitalière par un médecin exerçant dans les centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires ou des maladies auto-immunes.

Précautions d'emploi / Effets indésirables (Cf. RCP des différents produits)

Lors de l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine normale, des réactions d'intolérance de type frissons, céphalée, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, faible pression artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir.

Rarement, les IgIV peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas de méningites aseptiques réversibles, des cas isolés d'anémies hémolytiques/hémolyses réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les IgIV.

Une élévation de la créatininémie et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées (voir plus haut chapitre posologie).

Très rarement : réactions thromboemboliques telle que infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

Nombre de patients concernés

La myasthénie auto-immune est une maladie rare dont la prévalence est estimée à 20/100 000 habitants¹, avec une incidence estimée à 2 à 5 cas par an par million. En France, il y aurait environ 3 000 personnes atteintes de myasthénie².

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Non

Commentaires :

Une demande d'AMM est en cours.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Non

Si oui, préciser les modalités :

¹ Cahier d'orphanet : Prévalence des maladies rares, Novembre 2009, n°1.

² Orphanet : Myasthénie auto-immune. <http://www.orpha.net/>

ARGUMENTAIRE

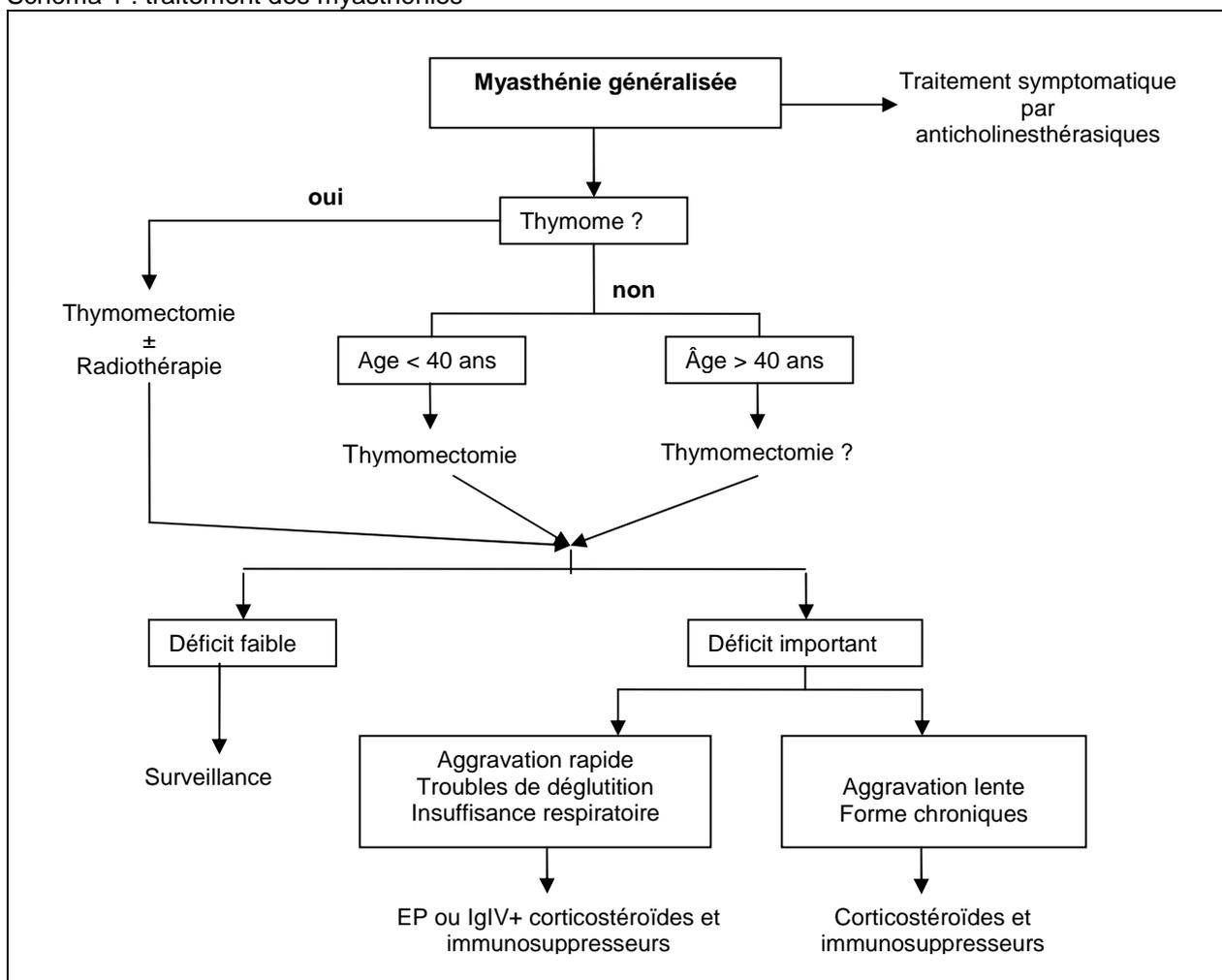
1. Maladie rare concernée

La myasthénie est une maladie auto-immune chronique liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf moteur et le muscle strié consécutif à l'atteinte des récepteurs de l'acétylcholine. Elle atteint les deux sexes et peut débuter à n'importe quel âge, avec 2 pics de fréquence : l'un avant 35 ans avec une nette prédominance féminine, l'autre après 50 ans. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort et s'améliore au repos. Sa gravité tient au risque de complications respiratoires qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Le pronostic est actuellement favorable, avec un taux de mortalité inférieur à 5 % et une espérance de vie quasi normale, grâce à l'amélioration des tests diagnostiques, à l'immunothérapie et aux soins intensifs. Ce résultat est cependant souvent obtenu au prix de traitements prolongés dont les indications doivent être attentivement discutées.

2. Stratégie thérapeutique³

De multiples traitements sont actuellement disponibles et permettent d'améliorer la plupart des myasthénies. La stratégie thérapeutique est résumée dans le schéma 1.

Schéma 1 : traitement des myasthénies³



Dans tous les cas le traitement anticholinesthésique reste le traitement de base.

Pour les myasthénies généralisées, la thymectomie est impérative en cas de thymome et est indiquée pour les myasthénies ayant débutées avant l'âge de 40 ans. Lorsqu'il persiste un déficit

³ Gajdos P. Syndromes myasthéniques. IN : PIERRE GODEAU : TRAITE DE MEDECINE. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004 : 213-217.

fonctionnellement important, le traitement le plus efficace semble être l'association prednisone et azathioprine. La durée de ce traitement n'est pas définie avec certitude, mais doit certainement être prolongée pendant plusieurs années.

La survenue d'une aggravation du déficit moteur ou de troubles de la déglutition ou d'une insuffisance respiratoire bénéficie des échanges plasmatiques (EP) ou des immunoglobulines. Le traitement des formes oculaires pures est plus délicat. Malgré les résultats inconstants, une corticothérapie peut être proposée pour les formes entraînant une diplopie invalidante.

Place des immunoglobulines dans la stratégie thérapeutique^{4,5,6}

Les IgIV sont proposées en alternative aux échanges plasmatiques au cours des poussées de la maladie.

Les échanges plasmatiques sont utilisés pour obtenir une amélioration rapide et temporaire de la force musculaire. Leur efficacité a été largement confirmée et est généralement manifeste dès le deuxième ou troisième échange au cours des poussées de la maladie. L'intérêt des EP est bien établi au cours des poussées de la myasthénie, notamment lorsqu'il existe des troubles de la déglutition ou une insuffisance respiratoire d'installation rapide. Ils sont également intéressants lorsque survient une aggravation transitoire en début de corticothérapie. Cependant, leur utilisation est très contraignante car nécessite une hospitalisation de plusieurs heures. Les principales complications sont liées aux accès vasculaires, en particulier toutes les complications liées à la mise en place d'un cathéter central (pneumothorax, embolie gazeuse, hémorragie, thrombose ou fistule artério-veineuse). Les complications majeures ou menaçant la vie comprennent les réactions anaphylactiques, l'arrêt respiratoire ou l'infarctus du myocarde. Le sepsis et l'hypotension sont des contre-indications de la plasmaphérèse.

Les IgIV à forte dose ont une efficacité comparable à celle des échanges plasmatiques dans la myasthénie aiguë en poussée. L'amélioration atteint son maximum entre le quinzième et vingtième jour après le début du traitement et est d'une durée variable. L'administration des IgIV est plus facilement réalisable et mieux tolérée que la plasmaphérèse. Il n'y a pas de preuve suffisante pour recommander les IgIV dans la myasthénie chronique, seul ou en association à d'autres traitements immuno-actifs.

Au total, l'usage des IgIV est recommandé en alternative aux échanges plasmatiques, dans des situations suffisamment sévères qui relèvent de soins exclusivement hospitaliers.

Ces conclusions s'appuient sur le protocole thérapeutique temporaire élaboré par l'Afssaps en 2008⁷. Ce protocole temporaire de traitement a été élaboré pour une durée limitée à 4 ans. Aucune nouvelle donnée obtenue depuis la publication de ce PTT n'y apporte de modification.

⁴ Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No: CD002277. DOI: 10.1002/14651858.CD002277.pub3.

⁵ EFNS (European Federation of Neurological Societies) Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. European Journal of Neurology 2008, 15: 893–908

⁶ Département of Health (DH). Clinical guidelines for immunoglobuline use. Second edition May 2008

⁷ Myasthénie aiguë dans les phases de poussées. PTT Afssaps. 24 octobre 2008.