

Le présent guide d'usage optimal s'adresse aux immunologues et aux autres médecins spécialistes traitant des personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire par immunoglobulines. Il est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien qui exerce les activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement. Les recommandations ont été élaborées à l'aide d'une démarche systématique; elles sont soutenues par la littérature scientifique ainsi que par le savoir et l'expérience de cliniciens et d'experts québécois. Pour plus de détails, consultez inesss.qc.ca.

GÉNÉRALITÉS

- ▶ Les recommandations présentées dans le présent guide d'usage optimal s'appliquent uniquement au traitement des déficits immunitaires abordés et ne concernent pas les complications de nature infectieuse qui peuvent y être associées.
- ▶ Les préparations d'immunoglobulines (Ig) humaines non spécifiques administrées par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) sont des produits stables extraits du plasma humain.
- ▶ L'efficacité des IgIV et des IgSC est jugée équivalente pour la prévention des infections. Dès le début du traitement, les IgIV ou les IgSC sont à recommander selon les préférences de la personne traitée et les considérations pratiques.
- ▶ Leur volume d'utilisation au Québec n'a cessé de croître ces dernières années. En raison de leur coût élevé et d'un risque de pénurie, il importe d'en assurer un usage judicieux.
- ▶ Le prix d'un gramme d'IgIV ou d'IgSC est de l'ordre de 90 \$ (2017). Le coût des Ig pour un adulte de 70 kg s'élève à environ 32 760 \$ par année dans le cas d'un traitement à une dose de 0,4 g/kg répété toutes les 4 semaines.

AMORCE, SUIVI ET ARRÊT DU TRAITEMENT PAR IgIV OU IgSC

- ▶ Avant l'amorce d'un traitement par IgIV ou IgSC :
 - un diagnostic devrait être confirmé par un médecin spécialiste;
 - le consentement libre et éclairé de la personne à traiter devra avoir été obtenu et inscrit à son dossier médical;
 - le poids idéal de la personne à traiter devrait être calculé.
- ▶ Après l'amorce du traitement par IgIV ou IgSC :
 - une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement devrait être réalisée par un médecin spécialiste;
 - la fréquence de cette évaluation devrait être déterminée selon l'état clinique de la personne traitée;
 - une première évaluation devrait être réalisée au plus tard 6 mois après l'amorce du traitement, pour ensuite être réalisée tous les 6 à 12 mois ou au besoin.

RECOMMANDATIONS D'USAGE DES IgIV OU IgSC PAR INDICATION

IgIV ou IgSC RECOMMANDÉES ¹	
INDICATIONS	CONDITIONS D'USAGE
Déficits immunitaires combinés sévères	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit immunitaire combiné sévère
Déficits immunitaires combinés	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit immunitaire combiné
Déficits immunitaires combinés avec caractéristiques associées ou syndromiques	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit immunitaire combiné avec caractéristiques associées ou syndromiques
Agammaglobulinémies	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'une agammaglobulinémie génétiquement caractérisée ou non
Déficits immunitaires communs variables	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit immunitaire commun variable génétiquement caractérisé ou non
Syndromes d'hyper IgM	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un syndrome d'hyper IgM
Déficit isolé en IgG primaire ²	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit isolé en IgG primaire
Déficit en LRBA ou en CTLA4	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un déficit en LRBA ou en CTLA4 ▶ En présence d'un déficit humoral confirmé
Syndrome de WHIM	▶ En présence d'un diagnostic confirmé ou suspecté d'un syndrome de WHIM
Syndrome de Good	▶ En présence d'un thymome associé à une hypogammaglobulinémie
Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux CAR-T	▶ En présence d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux CAR-T

1. Indications homologuées par Santé Canada (déficits immunitaires primaires ou secondaires)

2. Une recherche d'un défaut de production d'anticorps spécifique concomitant au déficit isolé en IgG doit être effectuée avant la prescription d'un traitement par Ig.

IgIV ou IgSC NON RECOMMANDÉES

INDICATIONS	
▶ Déficit sélectif en IgA avec un diagnostic confirmé	▶ Maladies auto-inflammatoires non associées à un déficit en anticorps
▶ Déficit en chaîne Kappa	▶ Ensemble des déficits du complément (sauf pour ceux associés à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé)
▶ Lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire	▶ Phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à une mutation somatique ¹
▶ Syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns	▶ Déficit sélectif en IgM avec un diagnostic confirmé ²
▶ Déficits congénitaux du nombre de cellules phagocytaires ou de leur fonction	▶ Chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de prévention des infections
▶ Ensemble des défauts de l'immunité intrinsèque ou innée (sauf le syndrome de WHIM)	

1. Ce groupe d'indications comprend le syndrome lymphoprolifératif associé à une mutation somatique de FAS, la maladie leucoproliférative auto-immune associée à RAS, la cryopyrinopathie et le syndrome hyperéosinophilique associé à une mutation somatique de STAT5b.

2. Un autre déficit immunitaire concomitant au déficit sélectif en IgM peut être présent et nécessite d'être diagnostiqué avant l'usage des IgIV ou des IgSC. À la suite du diagnostic, se référer aux recommandations associées au déficit immunitaire identifié.



IgIV ou IgSC ENVISAGEABLES EN OPTION DE TRAITEMENT¹

INDICATIONS	CONDITIONS D'USAGE
Syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X et autres déficits immunitaires associés à une susceptibilité au virus d'Epstein-Barr	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En présence d'une hypogammaglobulinémie
Déficits en anticorps associés au dérèglement et déficit immunitaire lié à PLCg2 ou au déficit en ADA2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En présence d'infection sévère, inhabituelle ou récurrente ▶ En présence d'une hypogammaglobulinémie
Hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance ²	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique, chez des enfants de moins de 4 ans lors de l'établissement du diagnostic ▶ En présence d'infection récurrente suppurative qui menace la fonction d'un organe ▶ En présence d'infection sévère, inhabituelle ou récurrente <p><i>Après l'arrêt du traitement par Ig, une réévaluation doit être effectuée à un âge plus avancé pour vérifier si le déficit immunitaire a disparu ou non.</i></p>
Déficit en sous-classe d'IgG2 associé ou non à un déficit en IgA ³	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique ▶ En présence d'une atteinte pulmonaire avancée ▶ En présence d'infection sévère, inhabituelle ou récurrente
Déficits en anticorps spécifiques avec un taux normal d'Ig	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En cas d'échec du traitement prophylactique des infections par antibiotique⁴
Mutation gain de fonction de CARD11	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En présence d'infection sévère, inhabituelle ou récurrente
Mutation gain de fonction de STAT3	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En présence d'infection sévère, inhabituelle ou récurrente ▶ En présence d'une hypogammaglobulinémie
Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B dont le rituximab ⁵ , ou à un traitement aux agents immunosuppresseurs dont les corticostéroïdes à haute dose ⁶ , ou à un médicament (<i>agents antinéoplasiques, médicaments antiépileptiques, etc.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En présence d'infection sévère, inhabituelle ou récurrente ▶ En présence d'une hypogammaglobulinémie profonde correspondant à un taux d'IgG inférieur à 2 g/l chez l'adulte, pouvant être associée à un déficit en anticorps spécifiques ▶ En présence d'une immunosuppression importante ▶ À la suite d'une splénectomie
Hypogammaglobulinémie secondaire à une dystrophie myotonique de Steinert	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En présence d'infection sévère, inhabituelle ou récurrente ▶ En présence d'une hypogammaglobulinémie profonde correspondant à un taux d'IgG inférieur à 2 g/l chez l'adulte ▶ En présence d'une immunosuppression importante <p><i>La voie sous-cutanée est préférable si l'administration est possible pour une hypogammaglobulinémie associée à une perte de protéines.</i></p>
Chez les nouveau-nés prématurés dans un contexte de traitement d'infections	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En présence d'infection sévère menaçant le pronostic vital malgré un traitement optimal aux soins intensifs⁷

1. Peu ou pas de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des Ig pour ces indications. Les recommandations qui y sont associées reposent donc sur l'opinion des membres du comité consultatif.

2. En général, l'hypogammaglobulinémie transitoire de la petite enfance ne nécessite pas l'usage d'Ig.

3. Le défaut de production d'IgG2 doit être documenté de manière concomitante à la prescription d'un traitement par Ig.

4. Un traitement par IgIV ou IgSC doit être prescrit par un immunologue.

5. Dans le cas du traitement des maladies sous-jacentes (myélome multiple, syndromes lymphoprolifératifs, etc.) associées aux déficits immunitaires secondaires, veuillez-vous référer aux GUO usage des immunoglobulines en hématologie.

6. La condition immunologique de la personne doit être évaluée par un immunologue.

7. Une consultation avec un néonatalogiste ou un immunologue pédiatre avec une expérience dans le domaine du traitement des infections chez les nouveau-nés prématurés peut être nécessaire afin d'évaluer la pertinence de prescrire un traitement par IgIV.



DONNÉES INSUFFISANTES

INDICATIONS

- ▶ Anomalies des lymphocytes T régulateurs associées à un syndrome de dérèglement immunitaire polyendocrinopathie entéropathie lié au chromosome X ou à un déficit en CD25 ou à un déficit en BACH2
- ▶ Auto-immunités avec ou sans lymphoprolifération
- ▶ Syndromes de dérèglement immunitaire avec colite
- ▶ Déficiences du complément associées à un syndrome similaire au lupus érythémateux disséminé
- ▶ Phénocopies des déficits immunitaires primaires associées à des auto-anticorps
- ▶ Déficiences en sous-classe d'IgG associées ou non avec un déficit en IgA (sauf pour le déficit en sous-classe d'IgG2)
- ▶ Hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement aux agents ciblant les plasmocytes¹
- ▶ Hypogammaglobulinémie secondaire chez un grand brûlé²
- ▶ Hypogammaglobulinémie associée à la malnutrition³

1. Dans le cas du traitement des maladies sous-jacentes (myélome multiple, syndromes lymphoprolifératifs, etc.) associées aux déficits immunitaires secondaires, veuillez-vous référer aux GUO usage des immunoglobulines en hématologie.
2. Si les IgIV ou les IgSC sont utilisées, leur usage doit être transitoire et réévalué régulièrement.
3. La correction de la malnutrition suffit pour résoudre l'hypogammaglobulinémie.

DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DES IgIV OU IgSC

- ▶ L'utilisation du poids idéal devrait être envisagée pour calculer les doses à administrer chez un adulte **cliniquement obèse**.

IgIV	ADULTES ET ENFANTS	
Dose de départ¹	0,4 - 0,6 g/kg	Ajuster la dose en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle
Dose d'entretien²	0,4 - 0,6 g/kg toutes les 3 à 4 semaines	

IgIV	NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS
Consulter un néonatalogiste ou un immunologue pédiatre avec une expérience dans le domaine du traitement des infections chez les nouveau-nés prématurés pour établir la posologie à utiliser	

IgSC	ADULTES ET ENFANTS	
Dose de départ¹	0,1 - 0,2 g/kg	Les IgSC peuvent être administrées tous les jours, toutes les semaines ou toutes les deux semaines avec une dose ajustée correspondant à une dose totale comprise entre 0,1- 0,2 g/kg par semaine. Ajuster la dose en fonction de la situation et de la réponse clinique individuelle
Dose d'entretien²	0,1 - 0,2 g/kg par semaine	

1. En cas d'infection grave ou qui menace le pronostic vital, la dose de départ peut être plus élevée.
2. L'intervalle concernant la dose d'entretien est donné à titre indicatif. Il est possible de sortir de cet intervalle selon la situation et la réponse clinique individuelle.



RÉACTIONS TRANSFUSIONNELLES LIÉES AUX IgIV OU IgSC

RÉACTIONS TRANSFUSIONNELLES NON GRAVES (les plus fréquentes)	RÉACTIONS TRANSFUSIONNELLES GRAVES (habituellement rares)
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Céphalée post-IgIV, réaction fébrile non hémolytique, frissons, urticaire, asthénie, nausées, vomissements, symptômes de type grippal, douleur atypique, hypertension ou hypotension post-transfusionnelle (liste non exhaustive) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Réaction immédiate de type anaphylactique, réaction thromboembolique, réaction hémolytique immédiate ou retardée, méningite aseptique, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI¹), œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel (TACO²), insuffisance rénale aiguë (liste non exhaustive)
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Les réactions transfusionnelles graves et non graves (en particulier celles qui entraînent un changement de la dose, de la fréquence, du type d'Ig administrées ou qui justifient l'arrêt du traitement) doivent être déclarées à la banque de sang à l'aide du formulaire AH-520 	

1. TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*).
2. TACO (*Transfusion-Associated Circulatory Overload*).

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES ET PRÉCAUTIONS PRINCIPALES DES IgIV OU IgSC

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES

- ▶ Allergie connue à l'un des composants du produit
- ▶ Antécédent de réaction allergique sévère aux Ig, immédiate de type anaphylactique ou retardée

PRÉCAUTIONS

Hémolyse	Thrombose	Fonction rénale
<ul style="list-style-type: none"> ▶ L'hémolyse associée à l'administration d'IgIV est plus fréquente chez les personnes des groupes sanguins A, B ou AB qui reçoivent une dose totale élevée d'IgIV (≥ 2 g/kg). ▶ Surveiller les signes et les symptômes d'hémolyse. S'ils apparaissent, procéder aux analyses de laboratoire appropriées. 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ La formation d'une thrombose peut survenir chez des personnes avec ou sans facteurs de risque, avec tous types d'Ig, quelles que soient la dose injectée et la voie d'administration. 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Vérifier la fonction rénale lorsque le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru ▶ En cas de détérioration de la fonction rénale, envisager l'arrêt des IgIV

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

International Union of Immunological Societies (2018). The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies.

Pour consulter toutes les références : voir le rapport en soutien au GUO et le rapport de revues systématiques.

