

À propos des autrices



Oksana Prokopchuk-Gauk, M.D., FRCPC, DRCPSC

La Dre Oksana Prokopchuk-Gauk est responsable clinique provinciale en médecine transfusionnelle auprès de la *Saskatchewan Health Authority* et hématologue pour adultes au sein du *Saskatchewan Bleeding Disorders Program*, basée au *Royal University Hospital*, à Saskatoon.

La Dre Prokopchuk-Gauk participe activement à des comités provinciaux et nationaux sur la médecine transfusionnelle, notamment au Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins. Ses recherches portent notamment sur l'identification de stratégies visant à améliorer la sécurité transfusionnelle et l'utilisation du sang, ainsi que sur l'optimisation des soins périopératoires chez les patients atteints de troubles héréditaires de la coagulation.

Affiliations de l'autrice : Département de pathologie et médecine de *Saskatchewan Health Authority*; Collège de médecine, Université de la Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan



Kathryn Webert, M.D., M.Sc., FRCPC

La Dre Kathryn Webert est directrice médicale et conseillère spéciale à la Société canadienne du sang, ainsi que professeure agrégée au département de pathologie et de médecine moléculaire de l'Université McMaster, à Hamilton, en Ontario. Ses intérêts cliniques portent notamment sur la médecine transfusionnelle, l'hématologie bénigne, l'hémostase et la coagulation. Les domaines de recherche de la Dre Webert comprennent l'utilisation du sang et des produits sanguins, ainsi que les risques de saignement chez les patients atteints d'insuffisance médullaire.

Affiliations de l'autrice : Société canadienne du sang et Division de pathologie et de médecine moléculaire, Université McMaster, Hamilton, Ontario.



Jennifer Grossman, M.D., FRCPC

La Dre Grossman est hématologue au Département de médecine et professeure adjointe à l'Université de Calgary. Après sa résidence en hématologie, elle a effectué un stage postdoctoral sur les déficits immunitaires primaires chez l'adulte au National Institutes of Health à Bethesda, dans le Maryland. La Dre Grossman a mis sur pied une clinique spécialement dédiée à cette population de patients à Calgary, qui a évolué pour devenir le *Collaborative Immunohematology Program*) et qui comprend le programme des immunoglobulines sous-cutanées.

Affiliation de l'autrice : Département d'hématologie et d'hématologie maligne de l'Université de Calgary, Calgary, Alberta.

Usage judicieux des immunoglobulines chez les patients adultes atteints d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique : une perspective canadienne

Oksana Prokopchuk-Gauk, M.D., FRCPC, DRCPSC
Kathryn Webert, M.D., M.Sc., FRCPC
Jennifer Grossman, M.D., FRCPC

Introduction

L'hypogammaglobulinémie est identifiée par la détection de faibles taux d'immunoglobulines (Ig) sériques. L'hypogammaglobulinémie secondaire (HGS) est un état acquis dans lequel les taux d'Ig circulantes sont diminués en raison d'une suppression de la production d'anticorps ou d'une augmentation de la perte d'anticorps^{1,2}. Plus précisément, l'HGS fait le plus souvent référence à de faibles taux d'IgG totales circulantes. En revanche, l'hypogammaglobulinémie primaire (HGP) est due à une anomalie congénitale de l'immunité qui contribue à une production faible ou déficiente d'Ig et à des infections fréquentes et/ou graves.

Chez les patients atteints de cancers hématologiques, il est important d'évaluer les taux d'Ig (IgG, IgM, IgA) de base au moment du diagnostic. Il peut toutefois être difficile de déterminer si les faibles taux d'Ig sont attribuables à une HGP ou à une HGS, car des anomalies des anticorps ont été identifiées dans le contexte d'hémopathies malignes (notamment la leucémie lymphoïde chronique [LLC], le lymphome et le myélome multiple), même avant le début du traitement immunosuppresseur³. La HGP doit être envisagée, en particulier chez les patients plus jeunes présentant une hémopathie maligne et ayant des antécédents d'infections^{1,3}.

Le traitement de plusieurs hémopathies malignes comprend une thérapie par anti-CD20 visant à réduire le nombre de lymphocytes B, mais aussi connue pour induire une HGS. Les progrès réalisés dans le traitement des lymphomes et du myélome incluent désormais les thérapies par des

anticorps bispécifiques et par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T), qui ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies réfractaires aux traitements conventionnels. Le risque de développer une HGS est cependant important, avec des taux $\geq 70\%$ pour les traitements par anticorps bispécifiques et de 20 à 46 % pour les thérapies CAR-T^{4,5}. Ainsi, les patients atteints d'hémopathies malignes ont un taux élevé d'HGS attribuable à la fois à la maladie sous-jacente et au traitement associé.

Les préparations d'immunoglobulines humaines, notamment les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et les immunoglobulines sous-cutanées (IgSC), sont une source d'IgG exogènes qui peuvent être administrées pour remplacer les IgG chez les patients présentant des taux déficitaires. En raison de l'augmentation continue de la demande mondiale et d'un approvisionnement qui dépend de donateurs humains bénévoles (dont la plupart sont rémunérés financièrement), il est prudent d'assurer une gestion appropriée des produits à base d'Ig. Le Canada occupe le troisième rang mondial en termes d'utilisation d'Ig par habitant, juste derrière l'Australie et les États-Unis⁶, et la demande annuelle de tous les pays continue d'augmenter. Un approvisionnement suffisant est une préoccupation réelle pour les Canadiens, qui dépendent des donateurs américains et des fabricants d'Ig pour fournir environ 75 % à 80 % des Ig utilisées pour les soins aux patients⁷.

Dans ce contexte, nous souhaitons fournir ici un résumé concis des cas dans lesquels l'administration d'Ig peut être envisagée pour

Dosage sérique des IgG
Hypogammaglobulinémie : taux sérique d'IgG totales mesuré < 7 g/L • Stratification en sous-catégories selon le taux d'IgG totales : ◦ IgG 4,0 à 6,9 g/L ◦ IgG 2,0 à 3,9 g/L ◦ IgG < 1,9 g/L • L'évaluation des sous-classes d'IgG n'est pas recommandée Stratification en sous-catégories selon la durée des faibles taux d'IgG : • Transitoire : 3 à 6 mois, 6 à 12 mois ou 12 à 24 mois • Persistante : plus de 24 mois
Infections cliniquement significatives : Infection grave — une infection qui nécessite : • Une visite aux urgences ou une hospitalisation, et • Des antibiotiques par voie intraveineuse, ou • Un traitement prolongé ou plus d'un traitement antibiotique/antiviral/antifongique à des fins thérapeutiques (et non prophylactiques). Infection récurrente — l'une des situations suivantes survenant au cours d'une année : • ≥ 2 nouvelles otites, ou • ≥ 2 nouvelles sinusites en l'absence d'allergie, ou • ≥ 1 pneumonie (depuis plus d'un an), ou • Abscès cutané profond ou abcès des organes internes.

Tableau 1. Définition proposée de l'HGS, basée sur les taux sériques d'IgG et la fréquence des infections cliniques chez les adultes^{1,8}.

la prise en charge d'une HGS chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes. Nous soulignerons également les risques potentiels d'effets indésirables liés à l'administration d'Ig, les défis liés au coût pour le système de santé et aux contraintes mondiales d'approvisionnement en Ig, ainsi que les domaines dans lesquels des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Définition de l'hypogammaglobulinémie secondaire

Il existe un manque flagrant de définition uniformisée de l'HGS dans la littérature, ce qui rend difficile l'interprétation des taux rapportés. Les immunoglobulines sériques qui peuvent être mesurées comprennent les IgG (totales; les sous-classes peuvent également être mesurées), les IgA, les IgM et les IgE. À l'heure actuelle, seules les thérapies de substitution à base d'IgG sont disponibles au Canada. Dans le contexte de l'HGS, il existe peu de données sur l'impact clinique et les stratégies de prise en charge des déficits acquis en sous-classes d'IgG, ainsi que sur les taux totaux d'IgA et d'IgM¹.

Une définition normalisée de l'HGS, qui fait spécifiquement référence aux faibles taux sériques d'IgG et aux critères d'infection clinique, a été proposée en 2022 par les comités de l'*American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology* (AAAAI) *Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response* afin de faciliter la normalisation des travaux futurs¹. Ces définitions, qui s'appuient largement sur la littérature relative aux déficits immunitaires primaires (DIP), sont résumées dans le **tableau 1**. Les critères énumérés pour les infections graves ou récidivantes sont adaptés des 10 signes avant-coureurs d'une immunodéficience primaire chez l'adulte de la *Jeffery Modell Foundation*.

Outre la production d'Ig, les tests de réponse vaccinale ont été utilisés comme test fonctionnel du système immunitaire humoral, dans lequel les titres sérologiques sont mesurés avant et 4 à 6 semaines après la vaccination. Le vaccin pneumococcique polyvalent (Pneumovax 23), un vaccin polysaccharidique pur, est reconnu pour provoquer une réponse indépendante des lymphocytes T et est utilisé depuis longtemps par les immunologues.

Malheureusement, le Pneumovax 23 est progressivement remplacé dans de nombreux pays par le Prevnar 20, un vaccin conjugué polysaccharides-protéine, qui ne provoque pas le même type de réponse immunitaire. La plupart des autres vaccins courants, notamment ceux contre la diphtérie et le tétanos, sont aussi des vaccins conjugués polysaccharides-protéine. Ils ne sont donc pas utiles pour évaluer strictement la réponse humorale. La communauté de l'immunologie se demande encore comment combler cette lacune imminente dans les tests fonctionnels⁹.

Dans le contexte d'une HGS due à un cancer hématologique, les tests de vaccination ne sont pas effectués de manière systématique. En cas d'incertitude quant à la fonction immunitaire du patient et si un test de vaccination est envisagé, il est recommandé de consulter un spécialiste en immunologie.

Traitement de substitution par Ig

La décision concernant le moment d'amorcer un traitement de substitution en immunoglobulines dans le cadre d'une HGS varie, car il n'existe pas de critères clairs quant au meilleur moment où il convient de le commencer. Les recommandations publiées préconisent généralement de prendre en compte plusieurs facteurs liés au patient, notamment un faible taux d'IgG et des antécédents d'infections bactériennes graves ou récurrentes^{1,2}. Il n'existe aucune preuve étayant l'utilisation du traitement de substitution d'Ig chez les patients présentant un faible taux d'IgM ou d'IgA dans le contexte d'une hémopathie maligne. Il est important de faire la distinction entre les infections bactériennes et virales, car l'efficacité du traitement d'Ig dans la prévention des infections virales n'a pas été prouvée¹⁰.

Le traitement de substitution peut inclure des Ig sous-cutanées (IgSC) ou des Ig intraveineuses (IgIV). La décision concernant la voie d'administration doit être prise en fonction de la disponibilité des ressources, du coût et des facteurs individuels propres à chaque patient. Les coûts des IgIV et des IgSC sont relativement équivalents par gramme d'IgG. L'autoadministration des IgSC à domicile peut être une option plus pratique pour le patient et s'est avérée avoir un impact nettement moindre sur les coûts du système de santé que les perfusions d'IgIV dans un cadre de soins ambulatoires. Le coût administratif moyen des IgSC par patient et

par an étant inférieur d'environ 5 500 \$ à celui des IgIV administrées dans une clinique de l'hôpital¹¹. Une approche décisionnelle partagée entre le patient et l'équipe clinique multidisciplinaire est essentielle, étant donné que la décision d'amorcer un traitement de substitution par Ig peut être complexe¹.

La décision de débiter un traitement par Ig en prophylaxie infectieuse primaire ou secondaire est encore moins claire^{1,2}. Compte tenu des progrès réalisés dans le traitement des cancers hématologiques récurrents et réfractaires, il n'est pas encore établi si des Ig doivent être administrées en prophylaxie infectieuse primaire (c'est-à-dire avant l'apparition d'une infection dans un contexte de faibles taux d'IgG documentés) ou si une antibiothérapie quotidienne peut offrir une protection équivalente dans certains cas¹². Le traitement de substitution par Ig est le plus souvent utilisée à des fins de prophylaxie secondaire (c'est-à-dire pour prévenir le développement d'infections graves ou récurrentes supplémentaires), bien que les critères proposés pour normaliser l'accès aux traitements par Ig en fonction des taux d'IgG et des infections cliniquement significatives soient relativement récents¹⁸. En outre, si un traitement de substitution est mis en place, le taux d'IgG optimal requis pour obtenir une prophylaxie adéquate contre les infections n'a pas été déterminé, en particulier si les Ig sont administrées avant le développement d'une infection cliniquement significative².

Il a été rapporté que la demi-vie des IgG totales est de 26 jours après l'administration des IgIV¹³. Elles ne sont donc pas complètement éliminées avant au moins 5 mois suivant l'administration. Après avoir effectué un contrôle des Ig sériques de base au moment du diagnostic de la maladie, il convient de réaliser un contrôle de suivi des taux minimaux d'IgG immédiatement avant la prochaine administration d'IgIV, ou à tout moment pendant l'administration d'IgSC (à l'état d'équilibre). Bien qu'aucun taux cible précis d'IgG n'ait été défini dans ce contexte, d'après la littérature sur les DIP, un taux d'IgG de 7 à 8 g/L semble raisonnable pour prévenir les infections bactériennes graves ou récurrentes. L'avis d'experts suggère qu'un seuil cible encore plus bas pour le taux d'IgG pourrait être approprié chez certains patients atteints de HGS.

Il est nécessaire d'évaluer les facteurs individuels de chaque patient afin de déterminer quand un essai de réduction progressive ou d'arrêt du traitement de substitution par Ig peut être

entrepris. Pour déterminer le taux de base d'Ig endogènes du patient, les taux d'Ig circulantes doivent être vérifiés au plus tôt 3 mois après la dernière dose d'IgG. Six mois après la dernière dose d'Ig, toutes les IgG de substitution auront été éliminées, ce qui reflétera les taux d'Ig de base du patient¹⁴.

Dans certaines régions du Canada, des critères cliniques fondés sur des preuves ont été élaborés pour l'accès au traitement de remplacement d'Ig afin d'améliorer la gestion de cette ressource financée par les fonds publics. Le **tableau 2**¹⁵⁻¹⁹ présente un résumé des critères cliniques d'admissibilité au traitement de substitution d'Ig dans le contexte d'une HGS à un cancer hématologique. Une comparaison des critères cliniques utilisés en Australie et au Royaume-Uni est incluse dans le **tableau 3**²⁰⁻²¹. Tous les documents relatifs aux critères cliniques recommandent l'utilisation d'une dose d'Ig ajustée en fonction du poids corporel.

Préparations d'Ig et approvisionnement

Les préparations d'Ig d'origine humaine purifiées contiennent principalement un mélange polyclonal d'IgG (les préparations d'Ig disponibles au Canada ne contiennent pas de quantité cliniquement significative de protéines IgM ou IgA). La décision d'amorcer un traitement par IgIV ou par IgSC dépend de l'indication clinique pour laquelle le traitement de substitution est nécessaire, des valeurs du patient, d'une discussion éclairée sur les risques et les avantages, et du mode d'administration de chaque produit. Toutes les marques d'IgIV et d'IgSC disponibles au Canada sont approuvées pour le remplacement des IgG chez les adultes atteints d'HGS.

Au Canada, les préparations d'Ig sont achetées par la Société canadienne du sang pour l'ensemble des provinces et des territoires, à l'exception du Québec, qui reçoit ses produits d'Héma-Québec. Un processus d'appel d'offres est mis en œuvre afin de déterminer les fournisseurs d'Ig pour des périodes définies, afin de garantir le coût le plus bas possible pour les produits. Le traitement de substitution d'Ig est financé par les impôts provinciaux/territoriaux dans le cadre du système de santé universel canadien. Ainsi, l'utilisation appropriée des traitements de substitution d'Ig fait l'objet d'une surveillance rigoureuse dans les provinces et territoires canadiens afin d'assurer un usage responsable²². Toutes les préparations d'Ig doivent répondre aux

critères d'usage optimal définis dans les lignes directrices régionales respectives approuvées par les ministères de la Santé des provinces et territoires²³. Les préparations d'Ig actuellement disponibles au Canada sont considérées comme équivalentes en termes de puissance et d'efficacité en fonction de leur concentration, indépendamment des indications figurant dans la monographie approuvée du produit²⁴. La liste des produits Ig actuellement disponibles auprès de la Société canadienne du sang figure dans le **Formulaire en ligne**, et les produits disponibles au Québec sont répertoriés sur le site web d'**Héma-Québec**.

Effets indésirables potentiels des Ig

En tant que concentrés de produits sanguins humains, les préparations d'Ig peuvent provoquer des réactions transfusionnelles indésirables potentielles. Un consentement éclairé explicite doit être obtenu par les prescripteurs autorisés avant l'administration des produits d'Ig.

La transmission d'infections par les produits d'Ig est considérée comme théorique, compte tenu des processus approfondis de sélection des donneurs, de tests et de réduction des agents pathogènes lors de la fabrication. Les risques non infectieux importants liés aux Ig doivent être discutés avec le patient dans le cadre du processus de consentement éclairé. Les risques liés à l'administration d'IgIV et la fréquence de leur apparition sont les suivants²⁵ :

- Des symptômes bénins semblables à la grippe (frissons, maux de tête, douleurs thoraciques, dorsales ou abdominales, nausées/vomissements), de l'hypotension ou de l'hypertension sont observés chez jusqu'à 1 patient sur 5²⁶;
- Hémolyse cliniquement significative des globules rouges chez jusqu'à 1 receveur sur 5 n'appartenant pas au groupe O (due à des anticorps anti-A et anti-B passifs), survenant dans les 10 jours suivant la perfusion d'IgIV²⁷;
- Des événements thromboemboliques chez jusqu'à 1 receveur sur 100²⁸;
- Une méningite aseptique chez 1 receveur sur 1 500²⁹; et
- L'anaphylaxie est rare, chez moins d'un receveur sur 10,000.

Le risque de réactions locales au site d'injection est plus fréquent avec les IgSC

Provinces/ territoires du Canada (publiés annuellement)*	Critères pour l'accès au traitement de substitution par Ig (résumé)	Recommandations posologiques	Critères d'évaluation de l'efficacité de l'usage des Ig
Colombie-Britannique (2024)	Prévention des infections bactériennes récurrentes dues à une hypogammaglobulinémie secondaire à des hémopathies malignes ou après une GCSH. Critères d'admissibilité - Le taux sérique d'IgG doit être mesuré à deux occasions distinctes (au moins un échantillon prélevé lorsque le patient ne présente pas d'infection active, idéalement pendant 4 à 6 semaines). - Les taux sériques d'IgA et d'IgM de base doivent être obtenus avec le deuxième dosage d'IgG pour évaluer la reconstitution immunitaire. - Envisager une immunodéficience primaire préexistante, si elle n'a pas été exclue auparavant, en particulier s'il existe des antécédents familiaux ou d'autres signes d'infection non liés à un déficit en immunoglobulines. - Hypogammaglobulinémie significative avec un taux sérique d'IgG < 5 g/L. Si une paraprotéine fausse le taux sérique d'IgG (comme dans le cas d'un MM), l'indication de commencer un traitement par Ig peut exclure le taux sérique d'IgG. AVEC L'UNE DES SITUATIONS SUIVANTES : - Au moins une infection bactérienne potentiellement mortelle au cours des 12 derniers mois (admission aux soins intensifs) - Au moins deux infections bactériennes graves au cours des 6 derniers mois nécessitant plus que des traitements antibiotiques standard (par exemple, hospitalisation, antibiothérapie intraveineuse ou prolongée) AVEC LES DEUX SITUATIONS SUIVANTES : - Infections non liées à la chimiothérapie/ radiothérapie, y compris une neutropénie, ou une toxicité de la muqueuse ou épithéliale - Infections confirmées comme étant dues à des bactéries encapsulées et/ou cliniquement compatibles avec des bactéries encapsulées	Une antibiothérapie peut être indiquée en complément du traitement par Ig. Dose d'attaque (IgIV) – Une dose d'attaque de 0,4 g/kg au cours du premier mois du traitement (en plus de la dose d'entretien) est autorisée si le taux sérique d'IgG est < 4 g/L. Dose d'entretien (IgIV) – 0,4 à 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'obtenir une concentration minimale d'IgG qui se situe au moins à la limite inférieure de la plage de référence des IgG selon l'âge. Les concentrations doivent être mesurées dans la semaine précédant la perfusion suivante, l'objectif étant généralement d'atteindre des concentrations cibles d'IgG comprises entre 7 et 10 g/L (et/ou la dose minimale requise pour une efficacité clinique). L'administration d'IgSC doit être envisagée comme une alternative aux IgIV, permettant ainsi des soins à domicile plutôt que dans une unité de soins de jour ou une clinique de perfusion. Dose d'entretien (IgSC) – 0,1 à 0,15 g/kg toutes les semaines ou plus fréquemment, afin d'obtenir une concentration minimale d'IgG qui se situe au moins à la limite inférieure de la plage de référence des IgG selon l'âge.	Le traitement par Ig ne doit être poursuivi ou renouvelé que s'il présente un bénéfice clinique démontré. La poursuite du traitement par Ig nécessite la documentation de son efficacité clinique. Il convient d'utiliser la dose la plus faible possible permettant d'obtenir le résultat clinique approprié pour chaque patient. L'objectif du traitement par Ig dans les cas d'immunodéficience est de minimiser les infections, car l'élimination complète du risque d'infection n'est pas un objectif réaliste.

Provinces/ territoires du Canada (publiés annuellement)*	Critères pour l'accès au traitement de substitution par Ig (résumé)	Recommandations posologiques	Critères d'évaluation de l'efficacité de l'usage des Ig
Collaboration pour les Prairies (Saskatchewan, Manitoba, Alberta) (2022)	La substitution des Ig est recommandée pour la prévention secondaire des infections récidivantes ou graves dues à une hypogammaglobulinémie (à l'exclusion des paraprotéinés) liée à d'autres maladies ou à un traitement médical chez les patients ayant des antécédents d'infections. Il n'est pas recommandé pour le remplacement systématique des Ig en prophylaxie primaire contre les infections dans le cas d'un faible taux isolé d'IgG sans infection. La décision d'utiliser des Ig doit être prise en consultation avec un médecin ayant une expertise reconnue dans le domaine des immunodéficiences. Hypogammaglobulinémie secondaire à une maladie sous-jacente ou à un traitement médical (y compris une greffe de cellules souches hématopoïétiques) présentant tous les critères suivants : • Taux sérique d'IgG inférieur à la limite inférieure de la plage de référence en deux occasions distinctes	Entretien : 0,4 à 0,6 g/kg de poids corporel d'IgIV toutes les 4 semaines ou 0,1 à 0,15 g/kg d'IgSC toutes les semaines, dose ajustée pour atteindre une concentration minimale d'IgG correspondant au moins à la limite inférieure de la plage de référence d'IgG sériques selon l'âge, ou selon les besoins pour obtenir une efficacité clinique. Dose d'attaque : Une dose supplémentaire de 0,4 g/kg peut être administrée au cours du premier mois de traitement si le taux sérique d'IgG est nettement réduit. Maladie pulmonaire obstructive chronique : Une dose de 0,4 à 0,8 g/kg (poids corporel) d'IgIV ou une dose équivalente d'IgSC peut être administrée si la maladie pulmonaire obstructive chronique n'est pas suffisamment contrôlée à une concentration minimale d'IgG correspondant au moins à la limite inférieure de la plage de référence d'IgG sériques selon l'âge. Infection systémique à entérovirus : Une dose de 2 g/kg (poids corporel) (IgIV ou IgSC) répartie sur 2 à 5 jours à n'importe quel stade est autorisée (en plus de la dose d'entretien).	La poursuite de l'utilisation des Ig doit être fondée sur des mesures objectives de l'efficacité établies au début du traitement. Les mesures des résultats suivantes doivent être consignées : • Taux d'IgG tous les 3 à 6 mois; ET • Nombre d'infections et d'hospitalisations pour infection Si l'efficacité clinique n'est pas atteinte, le traitement par Ig doit être interrompu. L'arrêt du traitement par Ig peut être envisagé en fonction de l'état de la maladie sous-jacente.

ET

- **Au moins l'une des situations suivantes :**
 - Une infection invasive ou potentiellement mortelle (par exemple, pneumonie, méningite, septicémie) au cours de l'année précédente
 - Infections récidivantes, graves
 - Bronchectasie cliniquement active confirmée par radiologie
 - Évaluation par un médecin spécialisé dans les immunodéficiences indiquant un déficit important en anticorps qui pourrait bénéficier d'un traitement par Ig

Provinces/ territoires du Canada (publiés annuellement)*	Critères pour l'accès au traitement de substitution par Ig (résumé)	Recommandations posologiques	Critères d'évaluation de l'efficacité de l'usage des Ig
Ontario (2025)	Hypogammaglobulinémie acquise secondaire à un cancer hématologique. Le traitement de substitution des Ig est recommandé pour la prévention secondaire des infections récurrentes ou graves dues à une hypogammaglobulinémie (à l'exclusion des paraprotéines) secondaire chez les patients ayant des antécédents d'infections. Il n'est pas recommandé pour le remplacement systématique des Ig en prophylaxie primaire contre les infections dans le cas d'un faible taux isolé d'IgG sans infection. Critères d'admissibilité Hypogammaglobulinémie secondaire à une maladie sous-jacente ou à un traitement médical (y compris une GCSH) présentant tous les critères suivants : • Taux sérique d'IgG inférieur à la limite inférieure de la plage de référence en deux occasions distinctes ET • Au moins l'une des situations suivantes : ◦ Une infection invasive ou potentiellement mortelle (par exemple, pneumonie, méningite, septicémie) au cours de l'année précédente ◦ Infections récurrentes, graves ◦ Bronchectasie cliniquement active confirmée par radiologie ◦ Évaluation par un médecin spécialisé dans les immunodéficiences indiquant un déficit important en anticorps qui pourrait bénéficier d'un traitement par Ig	Entretien : 0,4 à 0,6 g/kg de poids corporel d'IgIV toutes les 4 semaines ou 0,1 à 0,15 g/kg d'IgSC toutes les semaines, dose ajustée pour atteindre une concentration minimale d'IgG correspondant au moins à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques selon l'âge, ou selon les besoins pour obtenir une efficacité clinique. Dose d'attaque : Une dose supplémentaire de 0,4 g/kg peut être administrée au cours du premier mois de traitement si le taux sérique d'IgG est nettement réduit. Maladie pulmonaire obstructive chronique : Une dose de 0,4 à 0,8 g/kg (poids corporel) d'IgIV ou une dose équivalente d'IgSC peut être administrée si la maladie pulmonaire obstructive chronique n'est pas suffisamment contrôlée à une concentration minimale d'IgG correspondant au moins à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques selon l'âge. Infection systémique à entérovirus : Une dose de 2 g/kg (poids corporel) (IgIV ou IgSC) répartie sur 2 à 5 jours à n'importe quel stade est autorisée (en plus de la dose d'entretien).	Critères d'évaluation Les mesures des résultats suivantes doivent être consignées : • Taux des IgG dans les 3 à 6 mois; et • Nombre d'infections et d'hospitalisations pour infection L'arrêt du traitement par Ig peut être envisagé en fonction de l'état de la maladie sous-jacente.
Provinces de l'Atlantique (Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick, Terre-Neuve-et- Labrador, Île-du- Prince-Édouard) (2022)	Le patient présente ou a récemment présenté une ou plusieurs infections cliniquement significatives, qui menacent le pronostic vital ou récurrentes, liées à de faibles taux d'Ig polyclonales.	Dose des IgIV : 0,4 à 0,7 g/kg toutes les 3 à 4 semaines. Dose des IgSC : 0,1 à 0,23 g/kg toutes les semaines.	Aucun.

Provinces/ territoires du Canada (publiés annuellement)*	Critères pour l'accès au traitement de substitution par Ig (résumé)	Recommandations posologiques	Critères d'évaluation de l'efficacité de l'usage des Ig
Québec (2025)	Hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique ou à son traitement. Prophylaxie secondaire si les 3 éléments suivants sont présents : • IgG < 4 g/L OU au cas par cas si IgG ≥ 4 g/L et < 6 g/L; • traitement contre le cancer biologiquement actif OU reconstitution immunitaire inachevée; • Infections graves, inhabituelles ou récidivantes	Posologie initiale : Dose des IgIV : 0,4 à 0,6 g/kg. Les IgIV sont généralement administrées toutes les 3 à 4 semaines. Posologie de l'entretien : Ajuster pour obtenir un taux d'IgG résiduel au moins égal à la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge ou selon l'efficacité clinique. IgSC conventionnelles et IgSC facilitées Posologie initiale : 0,1 à 0,2 g/kg. Les IgSC peuvent être administrées tous les jours, toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Les IgSC facilitées peuvent être administrées toutes les semaines initialement, puis la dose devrait être ajustée graduellement pour une administration toutes les 3 à 4 semaines. Posologie de l'entretien : Ajuster pour obtenir un taux d'IgG résiduel au moins égal à la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge ou selon l'efficacité clinique. Remarque : en cas d'infection grave ou qui menace le pronostic vital, la dose initiale peut être plus élevée.	Durée : jusqu'à la rémission OU la reconstitution immunitaire selon la situation clinique. Arrêt : oui, après la validation de la rémission OU la reconstitution immunitaire selon la situation clinique.

Tableau 2. Comparaison des critères approuvés par les autorités compétentes pour accéder au traitement de substitution par immunoglobulines (TSIg) pour une hypogammaglobulinémie secondaire (HGS) à un cancer hématologique dans les provinces et territoires du Canada¹⁵⁻¹⁹. Les prescripteurs sont tenus d'indiquer l'indication pour le TSIg sur les formulaires qui sont examinés conformément à la politique provinciale afin de garantir la conformité des demandes d'Ig aux critères approuvés par le ministère de la Santé de chaque région. Les territoires n'ont pas encore approuvé un document spécifique sur les critères d'utilisation des IgIV; avec l'aimable autorisation de Oksana Prokopchuk-Gauk, M.D., FRCPC, DRCPC, Kathryn Webert, M.D., M.Sc., FRCPC, et Jennifer Grossman, M.D., FRCPC.

* Les versions les plus récentes des critères pour un accès au TSIg sont incluses dans ce résumé. Toutefois, comme les documents peuvent être mis à jour périodiquement. Les prescripteurs doivent vérifier la version la plus récente des critères d'accès au TSIg dans leur région lorsqu'ils prescrivent de l'Ig pour les soins des patients.

Abbreviations : GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques; Ig : immunoglobulines; HGS : hypogammaglobulinémie secondaire; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IgSC : immunoglobulines sous-cutanées; MM : myélome multiple; TSIg : traitement de substitution par Ig.

Critères internationaux (publiés annuellement) *	Critères pour l'accès au traitement de substitution par Ig (résumé)	Recommandations posologiques	Critères d'évaluation de l'efficacité de l'usage des Ig
Australian National Blood Authority (NBA) (2025)	Prévention des infections bactériennes récurrentes dues à une hypogammaglobulinémie secondaire à des hémopathies malignes ou après une GCSH. Critères d'admissibilité Le taux sérique d'IgG doit être mesuré en deux occasions distinctes (au moins un échantillon prélevé lorsque le patient ne présente pas d'infection active). Les taux sériques d'IgA et d'IgM de base doivent être obtenus pour documenter la reconstitution immunitaire lors de l'évaluation. OU - Hypogammaglobulinémie significative avec un taux sérique d'IgG < 4 g/L (excluant les paraprotéines), indépendamment de la fréquence et de la gravité des infections. OU - Taux sérique d'IgG (excluant les paraprotéines) > 4 g/L mais inférieur à la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge, avec au moins une infection potentiellement mortelle au cours des 12 derniers mois. OU - Taux sérique d'IgG (excluant les paraprotéines) > 4 g/L mais inférieur à la limite inférieure de la plage de référence selon l'âge, avec au moins deux infections potentiellement mortelles au cours des 6 derniers mois et nécessitant plus que des traitements antibiotiques standard (par exemple, hospitalisation, antibiothérapie intraveineuse ou prolongée). Une antibiothérapie peut être indiquée en complément du traitement par immunoglobulines.	Dose d'attaque (IgIV et IgSC) : Une dose d'attaque de 0,4 g/kg au cours du premier mois du traitement (en plus de la dose d'entretien) est autorisée si le taux sérique d'IgG est < 4 g/L. Dose pour les infections systémiques à entérovirus (IgIV et IgSC) : une dose de 2 g/kg à n'importe quel stade est autorisée (en plus de la dose d'entretien) dans la prise en charge de l'infection disséminée à entérovirus. Dose d'entretien (IgIV) : 0,4 à 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'obtenir une concentration minimale d'IgG qui se situe au moins à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques selon l'âge. Une posologie plus fréquente, permettant d'atteindre un taux minimal d'IgG pouvant atteindre 9 g/L, est permise si la maladie pulmonaire obstructive chronique n'est pas suffisamment contrôlée pour obtenir une concentration minimale d'IgG correspondant au moins à la limite inférieure de la plage de référence d'IgG sériques selon l'âge. Une dose totale pouvant atteindre 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines. Dose d'entretien (IgSC) : 0,1 à 0,15 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'obtenir une concentration minimale d'IgG qui se situe au moins à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques selon l'âge. Une posologie plus fréquente, permettant d'atteindre un taux minimal d'IgG pouvant atteindre 9 g/L, est permise si la maladie pulmonaire obstructive chronique n'est pas suffisamment contrôlée pour obtenir une concentration minimale d'IgG correspondant au moins à la limite inférieure de la plage de référence d'IgG sériques selon l'âge. Une dose totale pouvant atteindre 1 g/kg peut être administrée sur une période de 4 semaines. Dose supplémentaire (IgIV et IgSC) : Une dose supplémentaire de 0,4 g/kg est permise à tout stade (en plus de la dose d'entretien) si le taux sérique d'IgG est < 4 g/L. L'objectif doit être d'utiliser la dose la plus faible possible permettant d'obtenir le résultat clinique approprié pour chaque patient.	L'évaluation initiale doit être effectuée dans les six mois par un spécialiste, suivi d'examen au moins annuels afin d'évaluer les bénéfices cliniques. En principe, le traitement par Ig ne doit être poursuivi ou renouvelé que s'il présente un bénéfice clinique démontré; par conséquent, la documentation de l'efficacité clinique est nécessaire pour la poursuite du traitement par Ig. L'efficacité clinique du traitement par Ig peut être évaluée en surveillant les taux sériques d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) et les antécédents d'infection. Il convient d'envisager régulièrement une période d'arrêt du traitement par Ig (au moins tous les 12 mois) à des fins d'évaluation immunologique, sauf contre-indication médicale pour des raisons de sécurité (telles que neutropénie, traitement immunosuppresseur, bronchectasie active et/ou maladie pulmonaire obstructive) ou en cas d'hypogammaglobulinémie sévère persistante sans amélioration significative de l'affection sous-jacente. Il est préférable de commencer l'essai de sevrage en septembre ou en octobre.

Critères internationaux (publiés annuellement)*	Critères pour l'accès au traitement de substitution par Ig (résumé)	Recommandations posologiques	Critères d'évaluation de l'efficacité de l'usage des Ig
National Health Service Blood and Transplant (NHSBT), Royaume-Uni (2025)	Critères d'admissibilité - La cause sous-jacente de l'hypogammaglobulinémie ne peut être renversée, ou le renversement est contre-indiqué. OU - Hypogammaglobulinémie associée à des médicaments, y compris les nouveaux traitements par anticorps bispécifiques, les anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B et les plasmocytes (rituximab et autres agents anti-CD20/CD19, daratumumab, etc.) après une GCSH, un LNH, une LLC, un MM ou toute autre hémopathie des lymphocytes B confirmée par un hématologue. ET - Infection bactérienne récidivante ou grave malgré un traitement antibiotique oral continu pendant 6 mois - IgG < 4 g/L (en excluant les paraprotéines) - Échec documenté de la réponse des anticorps sériques à un test de provocation avec un vaccin pneumococcique non conjugué ou un autre vaccin polysaccharidique	0,4 à 0,6 g/kg toutes les 4 semaines ou plus fréquemment, afin d'obtenir une concentration minimale d'IgG qui se situe au moins à la limite inférieure de la plage de référence des IgG sériques selon l'âge.	Évaluations aux 6 mois (comparaison avec les données de base) - Augmentation du taux minimal d'IgG - Réduction du nombre d'infections - Réduction du nombre de traitements antibiotiques - Réduction du nombre de jours d'hospitalisation
Remarques : - Chez les patients qui développent une hypogammaglobulinémie associée à une aplasie des lymphocytes B à la suite d'un traitement par cellules CAR-T (ciblant les lymphocytes B ou les plasmocytes), l'utilisation prophylactique d'Ig en l'absence d'infections graves et de test vaccinal peut être appropriée. - Utilisation d'Ig après un traitement CAR-T dans la LLA-B : en raison de la gravité de l'aplasie des lymphocytes B et du temps plus long nécessaire à la reconstitution, on prévoit que pratiquement tous les patients (enfants et adultes) atteints de LLA-B auront initialement besoin d'un traitement de substitution d'Ig après un traitement CAR-T. Comme pour l'utilisation d'Ig après un traitement CAR-T dans le lymphome à cellules B, la poursuite du traitement d'IgV doit être réévaluée à intervalles réguliers en fonction de la récupération des cellules B, des immunoglobulines sériques et de la charge infectieuse. - Utilisation d'Ig après un traitement CAR-T dans le lymphome à cellules B : Le besoin de substitution d'Ig chez les patients recevant un traitement CAR-T pour un lymphome à cellules B est variable, allant de 31 % à 64 % dans les études publiées, ce qui souligne une récupération plus rapide des cellules B dans ce groupe par rapport aux patients atteints de LLA-B. - Utilisation d'Ig au début du traitement par anticorps bispécifiques chez les patients atteints de myélome et de lymphome à cellules B : de nombreux patients atteints de ces maladies présentent un faible taux sérique d'IgG au départ en raison d'une chimiothérapie antérieure, notamment par des agents qui entraînent une déplétion des CD20 et CD38. L'utilisation prophylactique d'Ig serait appropriée chez les patients qui présentent un taux sérique d'IgG < 4 g/L au moment de l'amorce d'un traitement par anticorps bispécifiques.			

Tableau 3. Comparaison des critères d'accès au traitement de substitution par immunoglobulines (TSIg) dans le cadre d'une hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique dans certains pays où les produits à base d'Ig sont financés par le système de santé publique^{20,21}. Les prescripteurs sont tenus de respecter ces critères pour avoir accès au TSIg dans leur région; avec l'aimable autorisation de Oksana Prokopchuk-Gauk, M.D., FRCPC, DRCPC, Kathryn Webert, M.D., M.Sc., FRCPC, et Jennifer Grossman, M.D., FRCPC.

Abréviations : CAR-T : cellules T à récepteurs antigéniques chimériques; GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques; Ig : immunoglobulines sous-cutanées; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LNH : lymphome non hodgkinien; MM : myélome multiple.

(douleur, irritation locale). Les réactions systémiques sont globalement moins fréquentes avec les IgSC qu'avec les IgIV; ce qui fait des IgSC une option plus sûre du point de vue du risque d'effets indésirables.

Des réactions isolées peuvent être idiosyncrasiques, associées au mélange de protéines de donneurs dans un lot particulier d'un produit, et ne se reproduisent pas lors de l'exposition à un lot différent de la même marque. Des réactions récurrentes à la même marque d'Ig peuvent être associées à des composants non Ig du produit et justifient d'essayer une autre marque. Il est recommandé de consulter le médecin local spécialisé en médecine transfusionnelle afin de discuter des options disponibles si des réactions graves ou récurrentes aux Ig se développent.

HGS et le traitement de substitution d'Ig dans des cancers hématologiques spécifiques

Myélome multiple (MM)

Les patients atteints de MM peuvent présenter une HGS au moment du diagnostic en raison de leur maladie. Cependant, dans le cas d'un MM récidivant ou réfractaire, le risque d'HGS est encore plus élevé en raison à la fois de la pathologie sous-jacente du MM et des expositions aux traitements thérapeutiques³⁰.

Les traitements par anticorps bispécifiques et cellules CAR-T sont désormais disponibles pour les patients ayant déjà reçu au moins trois lignes de traitement. La thérapie par anticorps bispécifiques entraîne fréquemment des infections, dont le taux rapporté est compris entre 32 et 76 % (tous grades confondus), et des infections graves de grade 3-4 sont rapportées dans jusqu'à 45 % des cas³¹. Ce risque d'infection peut être lié à la dose et à la fréquence d'administration des anticorps bispécifiques, car une réduction de la dose semble entraîner une diminution du risque infectieux³².

Le risque global d'infection chez les patients recevant un traitement par cellules CAR-T dans le MM était comparable à celui du traitement par anticorps bispécifiques, soit des taux rapportés de 9 à 70 % (tous grades confondus). Le risque d'infections graves de grade 3 ou plus était cependant plus faible, rapporté dans jusqu'à 30 % des cas⁴. Il est intéressant de noter que les taux d'IgG n'ont pas été mesurés dans toutes les études avec les CAR-T. Dans les deux études où les taux d'IgG ont été mesurés, une HGS avec des

taux d'IgG inférieurs à 4 g/L a été observée chez jusqu'à 23,5 % des patients^{33,34}.

Le rôle prophylactique des Ig chez les patients sous traitement contre le MM fait actuellement l'objet de recherches. Il est prudent de vérifier les taux d'IgG au moment du diagnostic (en excluant les protéines monoclonales totales). En raison du risque élevé d'infection associé au traitement par anticorps bispécifiques, les directives consensuelles actuelles recommandent une surveillance systématique des taux d'IgG pour l'HGS. Il serait raisonnable de vérifier les taux d'IgG tous les six mois et chaque fois que des infections importantes ou récidivantes surviennent¹. L'amorce d'un traitement prophylactique par Ig peut être envisagée si les taux sériques d'IgG sont inférieurs à 4 g/L pendant le traitement et après celui-ci, ou en cas d'infections graves ou récidivantes avec des concentrations d'IgG plus élevées³¹. Une dose de 0,4 g/kg d'IgIV administrée toutes les 4 semaines⁴ ou de 0,1 g/kg d'IgSC hebdomadaire peut être envisagée dans le but d'atteindre la dose minimale efficace.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

L'hypogammaglobulinémie secondaire est une complication bien connue de la LLC dans le contexte de cette maladie sous-jacente des lymphocytes B. Il est recommandé d'évaluer les taux sériques d'Ig de base lors du bilan de routine du patient au moment du diagnostic³⁵. Les traitements, notamment les immunosuppresseurs et les thérapies ciblant les lymphocytes B, peuvent exacerber le degré et la durée de l'HGS. Par conséquent, les experts recommandent un suivi clinique des antécédents infectieux et une évaluation des taux sériques d'Ig au moins tous les 6 mois³⁶.

De nombreuses publications démontrent que le traitement de remplacement des Ig réduit la fréquence des infections bactériennes, y compris les infections bactériennes graves chez les patients atteints de LLC et d'HGS. Aucun bénéfice de survie n'a cependant été démontré avec l'utilisation d'IgIV³⁷. Les recommandations dans les lignes directrices de pratique clinique varient, mais il existe un consensus sur la nécessité d'instaurer un traitement d'Ig chez les patients atteints d'HGS présentant des infections répétées, à des doses de substitution immunitaire, notamment 0,4 g/kg d'IgIV ou 0,1 g/kg d'IgSC. L'utilisation prophylactique d'IgG pour prévenir l'infection primaire n'est pas recommandée^{38,39}.

Lymphome

La prévalence de l'HGS semble être plus faible au moment d'un diagnostic de lymphome à cellules B que chez les patients atteints de MM et de LLC. Il est donc approprié de confirmer les taux sériques d'Ig des patients au moment du diagnostic de lymphome afin d'établir une valeur de référence. On sait que le risque d'HGS augmente avec les traitements ciblant les cellules B, notamment avec le rituximab¹. Une HGS a été observée chez près de 40 % des patients après un traitement à base de cet anti-CD20. Seule une minorité d'entre eux ont toutefois eu une importance clinique (infections non neutropéniques nécessitant un traitement de substitution)⁴⁰. La variabilité des définitions de l'HGS, les incohérences dans la fréquence de mesure des taux d'IgG chez les participants aux essais sur le lymphome et l'évolution du diagnostic et du traitement du lymphome ont rendu difficiles l'évaluation et la prise en charge de l'HGS dans cette population.

La prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules B plus agressifs peut inclure une autogreffe de cellules souches (AGCS), un traitement par anticorps bispécifiques et des thérapies CAR-T. Les traitements plus agressifs, tels que la thérapie par anticorps bispécifiques et les thérapies CAR-T, peuvent augmenter le risque d'HGS chez les patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire, mais son incidence et sa durée peuvent être variables^{41,42}.

À l'heure actuelle, il n'existe aucun rôle définitif pour le traitement prophylactique d'Ig pendant le traitement du lymphome, indépendamment du diagnostic sous-jacent et des taux sériques d'IgG mesurés, en l'absence d'infections graves ou récidivantes.

Les recommandations concernant la fréquence des mesures d'Ig chez les patients recevant un traitement contre le lymphome ne sont pas spécifiques, mais il peut être raisonnable d'envisager d'évaluer les taux sériques d'IgG tous les 6 mois ou selon les besoins, en fonction des infections graves ou récidivantes¹. Une stratégie de prise en charge précise de l'HGS dans le contexte du lymphome n'a pas encore été clairement définie en raison du manque de données issues d'essais randomisés contrôlés^{1,5}. Après un traitement par CAR-T, il peut être

judicieux d'amorcer un traitement de substitution d'Ig chez les adultes présentant des infections graves ou récidivantes par des organismes encapsulés et des taux d'IgG inférieurs à 4 g/L⁴². Une dose immunitaire de soutien de 0,4 g/kg d'IgIV ou de 0,1 g/kg d'IgSC peut être utilisée dans ce contexte. À l'heure actuelle, le rôle prophylactique du traitement de substitution d'Ig n'a pas été clairement défini chez les adultes qui reçoivent un CAR-T et qui n'ont pas développé d'infection.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

À ce jour, il n'a pas été démontré que le remplacement des Ig présentait un bénéfice clinique certain dans la prévention des infections bactériennes dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse autologue ou allogénique. Il est prudent de déterminer le taux d'IgG avant la greffe afin d'établir une valeur de référence. La surveillance des infections est essentielle tout au long du traitement du patient.

En 2018, des experts canadiens et américains en GCSH ont collaboré à l'élaboration de cinq recommandations *Choosing Wisely* dans le but de réduire l'usage inutile des ressources de santé tout en offrant des soins optimaux aux patients. Il a été recommandé de « ne pas administrer systématiquement de traitement de substitution d'Ig aux receveurs adultes d'une GCSH en l'absence d'infections récidivantes, quel que soit le taux d'Ig »⁴³. Cette décision repose sur l'absence de preuves de haute qualité démontrant la prévention des infections ou l'amélioration de la survie globale, ainsi que sur des avis selon lesquels le traitement de substitution d'Ig pourrait prédisposer les patients à un risque plus élevé de complications et d'effets indésirables.

Les recommandations de bonnes pratiques de la *European Bone Marrow Transplant* (EBMT) réaffirment que la prévention des infections tardives (plus de 100 jours après la greffe) contre les infections bactériennes encapsulées comprend une prophylaxie antibiotique orale en tant que stratégie de première intention. L'amorce d'un traitement de substitution d'Ig peut également être considérée à une dose de soutien immunitaire chez les patients présentant des taux sériques d'IgG inférieurs à 4 g/L. Enfin, la vaccination doit être débutée dès la reconstitution immunitaire⁴⁴.

Approche proposée pour la prise en charge de l'HGS dans les hémopathies malignes

La décision de débuter une prophylaxie par Ig chez les patients atteints d'HGS à un cancer hématologique est complexe et multifactorielle. Nous avons adapté un cadre de référence récemment proposé par des experts¹⁴, basé sur la littérature actuelle (en reconnaissant les limites existantes)²⁷, comme le résume la **figure 1**. La prise de décision partagée entre les patients et l'équipe de soins reste un élément essentiel pour déterminer le moment opportun pour commencer un traitement de substitution par Ig, en évaluant les risques et les avantages de ce traitement par rapport aux autres stratégies possibles de prévention des infections, dans un contexte de pénurie mondiale potentielle d'Ig.

Viabilité de l'usage des Ig dans l'avenir

Au Canada, la demande en Ig devrait augmenter d'environ 10 % chaque année au cours des cinq prochaines années. La GHS devrait être le domaine d'utilisation des immunoglobulines qui connaîtra la croissance la plus rapide au Canada, avec un potentiel de croissance estimé à près de 15 % au cours des cinq prochaines années pour cette indication. Cette croissance est principalement due à des facteurs tels que la disponibilité et l'utilisation accrues de nouveaux traitements immunosuppresseurs, la prévalence croissante de maladies telles que les leucémies, le MM et les lymphomes, et le fait que les patients pouvant nécessiter un traitement substitutif d'Ig vivent plus longtemps avec leur maladie grâce à l'amélioration des traitements et des soins de soutien⁴⁵.

Cette croissance rapide de la demande en préparations d'Ig est également observée à l'échelle internationale, tant dans les pays développés que dans les pays en développement, ce qui entraîne des pénuries mondiales et des répercussions sur les prix. Cela a incité de nombreuses autorités/régions à augmenter considérablement la collecte de plasma, matière première essentielle à la fabrication des préparations d'Ig, afin de répondre aux besoins de la population. Au Canada, la Société canadienne du sang et Héma-Québec explorent des moyens d'accroître et d'accélérer la collecte de plasma et de promouvoir la production d'immunoglobulines à l'intérieur des frontières nationales ou provinciales.

Bien que les besoins des patients canadiens en matière d'Ig soient présentement satisfaits, la pénurie mondiale actuelle de ces préparations soulève des inquiétudes quant à la viabilité et à la possibilité d'une pénurie d'Ig au Canada. C'est pourquoi le Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins (CCN), avec l'appui de Santé Canada et des ministères de la Santé des provinces et des territoires, a récemment élaboré le Plan national de gestion en cas de pénuries d'immunoglobulines (nommé ici le Plan national d'Ig)⁴⁶. L'objectif précis du Plan national d'Ig est de maximiser l'efficacité de la réponse à toute crise qui pourrait compromettre l'adéquation de l'approvisionnement global en Ig au Canada. Le Plan national d'Ig reconnaît que des décisions difficiles devront être prises concernant l'allocation des produits Ig en cas de pénurie. Il souligne également l'utilisation de thérapies alternatives aux Ig, le cas échéant. Des critères destinés à orienter les décisions cliniques et le triage des préparations d'Ig, ainsi qu'un cadre de référence éthique, sont fournis afin de guider la prise de décision et de contribuer à minimiser les effets néfastes.

Des études supplémentaires de haute qualité utilisant des définitions normalisées pour l'hypogammaglobulinémie secondaire et les infections graves ou récidivantes sont nécessaires dans le contexte des hémopathies malignes afin de mieux comprendre le rôle du traitement de substitution d'Ig dans la prévention des infections primaires ou secondaires. À l'heure actuelle, on dispose de peu de données pour déterminer quand commencer le traitement de substitution, quand l'arrêter, comment le doser et quel est le rôle des alternatives telles que l'utilisation d'antibiotiques pour prévenir les infections. Quelques sites au Canada participent à l'étude *RATIONAL Platform trial*, dont l'objectif est de répondre aux questions mentionnées ci-dessus. Cet essai clinique international (Australie, Nouvelle-Zélande, Canada) de phase II/III, randomisé et contrôlé, lancé à l'initiative des chercheurs, comporte trois volets : le volet START (AMORCE) comparera les antibiotiques prophylactiques au traitement de substitution à dose standard chez les patients admissibles à ce traitement; le volet STOP (ARRÊT) comparera l'arrêt du traitement d'Ig avec soit des antibiotiques prophylactiques, soit des antibiotiques à la demande, à la poursuite des Ig à dose standard; et le volet DOSE comparera le traitement à faible dose au traitement à dose standard⁴⁷.

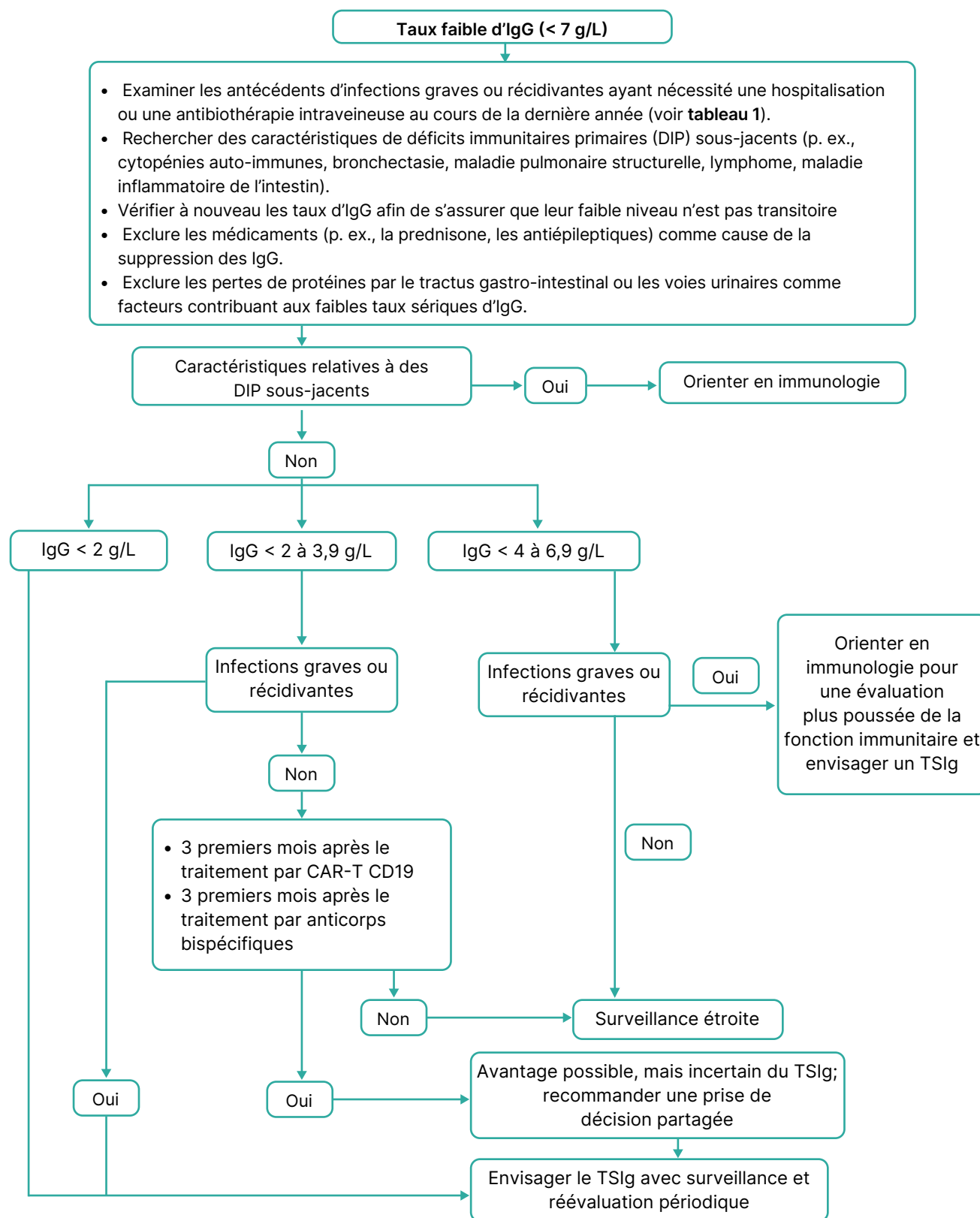


Figure 1. Approche proposée pour évaluer l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique, basée sur les données probantes présentées; Otani, I.M., et al., 2025¹⁴.

Abréviations : CAR-T : cellules T à récepteurs antigéniques chimériques; DIP : déficits immunitaires primaires; Ig : immunoglobulines; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IgSC : immunoglobulines sous-cutanées; TSIg : traitement de substitution par immunoglobulines.

Résumé

La décision de mettre en place un traitement de substitution d'Ig chez les patients atteints d'un cancer hématologique est complexe et doit tenir compte à la fois de l'impact sur le patient et sur le système de santé. Pour obtenir le traitement d'Ig, les cliniciens des provinces et des territoires doivent se conformer aux critères cliniques relatifs aux Ig, approuvés dans leurs autorités régionales. Les données actuelles préconisent une surveillance étroite des patients et l'amorce d'un traitement d'Ig à des doses favorisant le système immunitaire en cas d'infections graves ou récidivantes accompagnées d'une réduction significative et documentée des taux d'IgG. Les préparations d'IgSC sont des options importantes de traitements de substitution, plus pratiques et moins gourmandes en ressources. Des recommandations supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre quand réduire ou arrêter le traitement d'Ig. Il est essentiel de maintenir un usage rigoureux des Ig, car les tendances actuelles en matière d'utilisation des produits ne seront pas viables à l'avenir. La recherche d'alternatives aux Ig pour la prévention des infections dans l'HGS à un cancer hématologique doit être une priorité.

Nous tenons à remercier tout particulièrement le Dr Vincent Laroche, hématologue au CHU de Québec - Université Laval, pour avoir fourni la traduction anglaise des critères québécois pour un usage optimal des immunoglobulines.

Autrice correspondante

Oksana Prokopchuk-Gauk, M.D., FRCPC, DRCPSC
Courriel : oksana.prokopchuk-gauk@saskhealthauthority.ca

Divulgations des liens financiers

O. P. G. : Membre du Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins; honoraires reçus de la Société canadienne du sang et d'Octapharma.

K. W. : Employée de la Société canadienne du sang.

J. G. : Aucune déclarée.

Références

1. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;194(9):1525-60.
2. Monahan R, Otani IM, Lehman HK, Mustafa SS. A second look at secondary hypogammaglobulinemia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025;134:269-278.
3. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:505-13.
4. Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos M, Moreau P, Dimopoulos M, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol.* 2023;24(6):e255-e269.
5. Wat J, and Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(2):460-466. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.037.
6. Mikulic M. Immunoglobulin consumption in select countries in 2017. Statista. [Internet]. <https://www.statista.com/statistics/1055466/immunoglobulin-consumption-in-select-countries/> Accessed June 15, 2025.
7. Protecting Access to Immune Globulins for Canadians. Health Canada. 2018-05-16. <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/expert-panel-immune-globulin-product-supply-related-impacts-canada/protecting-access-immune-globulins-canadians.html> Accessed June 15, 2025.
8. Jeffrey Modell Foundation "10 Warning Signs of Primary Immune Deficiency in Adults" <https://info4pi.org/library/educational-materials/>. Accessed July 21, 2025.
9. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3 suppl):S1-24.
10. Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):120-6.
11. Ritchie B, Martins KJB, Tran DT, Blain H, Richer L, Klarenback SW. Economic impact of self-administered subcutaneous versus clinic-administered intravenous immunoglobulin G therapy in Alberta, Canada: a population-based cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):99. doi: 10.1186/s13223-022-00735-6.
12. McQuilten ZK, Weinkove R, Thao LTP, Crispin P, Degelia A, Dendle C, et al. Immunoglobulin replacement vs prophylactic antibiotics for hypogammaglobulinemia secondary to hematological malignancy. *Blood Adv.* 2024;8(7):1787-95.

13. Mankaruous S, lee M, Fischer S, Pyun KH, Ochs HD, Oxelius VA, et al. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. *J Lab Clin Med.* 1988;112(5):534-40.
14. Otani IM and Ballow M. If and when to consider prophylactic immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(3):511-21.
15. British Columbia Provincial Blood Coordinating Office. Immunodeficiency Ig Resources. Secondary Immunodeficiency. Accessed on June 24, 2025 at <https://www.pbco.ca/index.php/programs/immunodeficiency/secondary-immunodeficiency>.
16. Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project. Criteria for the clinical use of immune globulin. Second Edition. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2022. Accessed on June 24, 2025 at <https://ihe.ca/public/uploaded/Prairie%20Ig%20Final%20Guideline%2009.02.22.pdf>.
17. Ontario Immune Globulin Utilization Management. Version 5.0. Ontario Regional Blood Coordinating Network (ORBCoN). 2025 Accessed on June 24, 2025 at <https://transfusionontario.org/en/category/ivig-scig/utilization-management-guidelines/>.
18. Atlantic Blood Utilization Strategy Working Group (2021) Atlantic Clinical Indications and Criteria for Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin (IVIg/SCIg) Version 2.0 Halifax, NS. (IVIg/SCIg). April 2022. Accessed on June 24, 2025 at <https://www.gov.nl.ca/hcs/files/Atlantic-Clinical-Indications-and-Criteria-for-Intravenous-and-Subcutaneous-Immunoglobulin-IVIg-SCIg.pdf>.
19. Usage optimal des immunoglobulines. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Québec. (2025). Accessed on July 24, 2025 at <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines.html>
20. Clinical Commissioning Policy for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) England (2025). Accessed on June 24, 2025 at <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/12/ccp-for-the-use-of-therapeutic-immunoglobulin-england-2025.pdf>
21. Criteria for immunoglobulin products. National Blood Authority, Australia. Accessed on June 24, 2025 at <https://www.blood.gov.au/supply-system/governance-immunoglobulin-products/criteria-immunoglobulin-products>.
22. Clinical Guide to Transfusion – Chapter 1. <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/vein-vein-summary-blood-system-canada> Accessed June 15, 2025.
23. NAC Ig Utilization Statement. <https://nacblood.ca/en/resource/immunoglobulin-utilization-statement> Accessed June 15, 2025.
24. NAC Statement on Clinical Equivalency of Select Fractionated Plasma Protein Products. <https://nacblood.ca/en/resource/nac-statement-clinical-equivalency-select-fractionated-plasma-protein-products> Accessed June 15, 2025
25. Callum JL, et al. Bloody Easy 5.1 (2023). Ontario Regional Blood Coordinating Network. p. 110. <https://transfusionontario.org/en/bloody-easy-5-blood-transfusions-blood-alternatives-and-transfusion-reactions-a-guide-to-transfusion-medicine-fifth-edition-handbook/> Accessed June 16, 2025.
26. Souayah N, Hasan A, Khan HMR, Yacoub HA, Jafri M. The safety profile of home infusion of intravenous immunoglobulin in patients with neuroimmunologic disorders. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011;12(Suppl 4):S1-S10.
27. Pendergrast J, Armali C, Callum J, Cserti-Gazdewich C, Jiawjee A, Lieberman L, et al. A prospective observational study of the incidence, natural history, and risk factors for intravenous immunoglobulin-mediated hemolysis. *Transfusion.* 2021;61(4):1053-1063.
28. Ammann EM, Jones MP, Link BK, Carnahan RM, Winiecki SK, Torner JC, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events in patients with hematologic malignancy. *Blood.* 2016;127(2):200-207.
29. Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis; a retrospective review at a single tertiary care centre. *Transfusion.* 2015;55(11):2597-2605.
30. Giralt S, Jolles S, Kerre T, Lazarus HM, Mustafa SS, Papanicolaou GA, et al. Recommendations for management of secondary antibody deficiency in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(10):719-32.
31. Rodríguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, van de Donk NWCJ, Leleu X, Perez-Larraya JG, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2024; 25(5):e205-e216.
32. Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San-Miguel J, Trancucci D, et al. Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2023;41(suppl):8034.
33. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705-16.
34. Chen W, Fu C, Fang B, Liang A, Xia Z, He Y, et al. Phase II study of fully human BCMA-targeting CAR-T cells (zevorcabtagene autoleucel) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2022;138(suppl 1):4564-65.

35. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v78-84.
36. Lachance S, Christofides AL, Lee JK, Sehn LH, Ritchie BC, Shustik C, et al. A Canadian perspective on the use of immunoglobulin therapy to reduce infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol.* 2016;23(1):42-51.
37. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(5):764-72.
38. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-2760.
39. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2022;197(5):544-557.
40. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):106-11.
41. Gerhard GM and von Keudell G. Bispecific antibody therapy for lymphoma. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2024;37(4):101598.
42. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022;33(3):259-75.
43. Bhella S, Majhail NS, Betcher J, Costa LJ, Daly A, Dandoy CE, et al. Choosing Wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's List of 5 Tests and Treatments to Question in Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(5):909-13.
44. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. Sureda A, et al (Editors). Springer Nature Switzerland AG. 2024. p. 317. <https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook>
45. An ZY, Fu H, He Y, Zhu X, Huang Q, Wu J, et al. Projected global trends in hematological malignancies: incidence, mortality, and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):3810.
46. National Advisory Committee of Blood and Blood Products. The National Plan for Management of Shortages of Immunoglobulin (Ig) Products. 2024. Accessed on June 25, 2025 at <https://nacblood.ca/en/blood-shortage>.
47. Wood EM, Chai KL, Reynolds J, Griffiths J, Beaton B, Callum J, et al. Optimizing immunoglobulin replacement therapy for patients with B-cell malignancies and hypogammaglobulinemia: the investigator-initiated, international, randomized phase II/III rational platform trial, and the rationalise (stop IGRT) domain. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):1295.



Canadian Hematology Today
Science pour le monde réel

canadianhematologytoday.com

Canadian Hematology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada.

© 2025 Actualité hématologique au Canada