

**VOLUME 4
NUMÉRO 3**
automne 2025

ISSN 2816-5152 (IMPRIMÉ)
ISSN 2816-5160 (EN LIGNE)

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

Nouvelles avancées dans le traitement de première ligne du lymphome de Hodgkin classique de stade avancé : une perspective canadienne

Jowon L. Kim, M.D.

Kerry J. Savage, M.D.

Prise en charge pratique des lymphomes agressifs à cellules B traités par les anticorps bispécifiques CD20×CD3

Christopher Lemieux, M.D., FRCPC, DRCPC

Toxicités spécifiques de thérapies innovantes dans le myélome multiple : regard sur le bélantamab mafodotine, le talquéтамab et le sélinexor

Jesse Shustik, M.D., FRCPC

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, DRCPC

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

Jennifer Grossman, M.D., FRCPC

Comité de rédaction



Peter Anglin, M.D., FRCPC, MBA

Médecin responsable du *Stronach Regional Cancer Centre* et
du Programme de cancérologie régional du Central LHIN



Laurie H. Sehn, M.D., M.P.H.

Présidente du Lymphoma Tumour Group
BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer
Professeure clinique de médecine
Département de l'oncologie médicale
Université de la Colombie-Britannique



Julie Stakiw, M.D., FRCPC

Directrice médicale, oncologie
Professeure clinique d'hématologie et d'oncologie
Université de la Saskatchewan



Darrell White, M.D., M.Sc. FRCPC, FACP

Professeur de médecine
Doyen associé principal
Faculté de médecine, Université Dalhousie

Table des matières

Nouvelles avancées dans le traitement de première ligne du lymphome de Hodgkin classique de stade avancé : une perspective canadienne	5
Jowon L. Kim, M.D. Kerry J. Savage, M.D.	
Prise en charge pratique des lymphomes agressifs à cellules B traités par les anticorps bispécifiques CD20×CD3	19
Christopher Lemieux, M.D., FRCPC, DRCPC	
Toxicités spécifiques de thérapies innovantes dans le myélome multiple : regard sur le bélantamab mafodotine, le talquéтамab et le sélinexor	23
Jesse Shustik, M.D., FRCPC	
Usage judicieux des immunoglobulines chez les patients adultes atteints d'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique : une perspective canadienne	35
Oksana Prokopchuk-Gauk, M.D., FRCPC, DRCPC Kathryn Webert, M.D., M.Sc., FRCPC Jennifer Grossman, M.D., FRCPC	

Actualité hématologique au Canada est publiée trois fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un prochain numéro, contactez-nous à info@catalytichealth.com. Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadianhematologytoday.com.

Pour vous inscrire à Actualité hématologique au Canada et à d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter catalytichealth.com/cht.

Les articles de Actualité hématologique au Canada donnent droit à des crédits de la section 2 (autoapprentissage) du maintien du certificat. Pour connaître comment cette activité s'intègre dans le programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, veuillez visiter le site Web du Collège royal (royalcollege.ca/moc). Pour un soutien personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre des services du Collège royal (1 800 461-9598) ou l'enseignant du développement professionnel continu (DPC) de votre région.

Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès, ce qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usage commercial, en autant que soit citée la source.

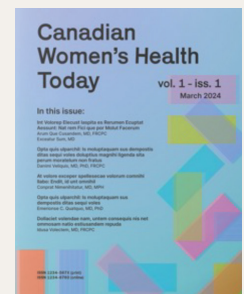
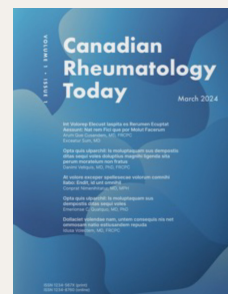
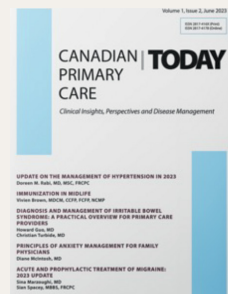
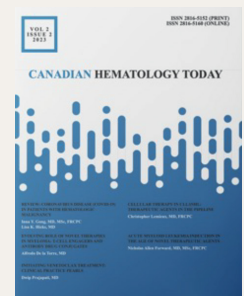
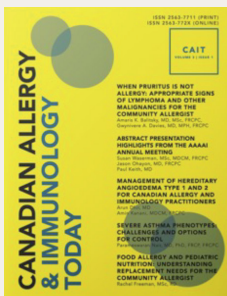
© 2025 Actualité hématologique au Canada. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0

Pour en savoir plus sur nos politiques, veuillez visiter canadianhematologytoday.com.



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.



À propos des autrices



Jowon L. Kim, M.D.

La D^{re} Kim est boursière postdoctorale (fellow) en lymphome à la *Mayo Clinic Rochester*. Elle a obtenu son diplôme de médecine et suivi une formation en médecine interne et en hématologie à l'Université de Colombie-Britannique. Ses recherches cliniques portent principalement sur le lymphome de Hodgkin, et elle s'intéresse particulièrement à l'affinement des groupes à risque afin d'orienter le choix du traitement optimal à l'ère des nouvelles thérapies.

Affiliation de l'autrice : Division de l'hématologie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.



Kerry J. Savage, M.D.

La D^{re} Kerry Savage est oncologue médicale au *BC Cancer* et professeure de médecine (aspirante à la permanence) à l'Université de la Colombie-Britannique (UBC). Elle est titulaire d'un baccalauréat en sciences (B.Sc.) (biologie [génétique]) et d'un doctorat en médecine de l'UBC. Elle a effectué un stage de recherche postdoctoral sur les lymphomes au *Dana-Farber Cancer Institute* de Boston au Massachusetts, et a obtenu une maîtrise (M.Sc.) en épidémiologie à la *Harvard School of Public Health*. Elle est responsable de l'unité du groupe d'essais cliniques sur le lymphome, le myélome et le mélanome du *BC Cancer Vancouver*. Elle siège au comité consultatif scientifique de la *Lymphoma Research Foundation* et de Lymphome Canada. Elle est actuellement rédactrice en chef adjointe de la revue *Haematologica*. Les domaines de recherche de la D^{re} Savage comprennent les lymphomes périphériques à cellules T, le lymphome de Hodgkin et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, y compris la recherche chez les adolescents et les jeunes adultes, et l'étude des facteurs prédictifs de récurrence au système nerveux central dans le lymphome diffus à grandes cellules B.

Affiliation de l'autrice : Centre des cancers lymphoïdes et Division de l'oncologie médicale, *BC Cancer*, Vancouver, C.-B.

Nouvelles avancées dans le traitement de première ligne du lymphome de Hodgkin classique de stade avancé : une perspective canadienne

Jowon L. Kim, M.D.
Kerry J. Savage, M.D.

Introduction

Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) est hautement guérissable, avec d'excellents résultats obtenus grâce à des décennies d'amélioration des traitements. Ces dernières années ont été marquées par un changement de paradigme dans la prise en charge des patients atteints d'une maladie de stade avancé, grâce à l'intégration de nouvelles thérapies dans le traitement de première ligne. La réduction des complications à long terme reste un objectif important, en particulier pour les patients adolescents et les jeunes adultes. Nous résumerons ici les derniers développements dans le traitement du LHc de stade avancé d'un point de vue canadien, en nous concentrant sur les essais cliniques récents qui ont redéfini le paysage thérapeutique.

Définition du LHc de stade avancé

La définition du stade avancé varie considérablement d'une ligne directrice à l'autre et d'un essai clinique à l'autre à travers le monde, ce qui peut avoir des répercussions sur le remboursement des thérapies ultérieurement. Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) définissent le stade avancé comme étant les stades 3 et 4, tandis que le *German Hodgkin Study Group* (GHSG) inclut également le stade 2B avec facteurs de risque (masse médiastinale importante > 0,33 du diamètre thoracique transversal maximal à la radiographie thoracique et/ou une maladie extranodale) (**Tableau 1**). Dans l'étude RATHL, le

stade avancé comprenait également le stade 2 à haut risque, défini comme un stade 2B ou 2A avec des caractéristiques défavorables (maladie volumineuse > 0,33 du diamètre transthoracique ou > 10 cm ailleurs; ≥ 3 régions ganglionnaires touchées)¹. Il en est de même dans l'essai de phase 3 AHOD1331 du *Children's Oncology Group* (COG) qui a évalué le brentuximab védotine (BV-AVEPC) en première intention avec l'ABVEPC (doxorubicine, bléomycine, vincristine, l'étoposide, la prednisone et la cyclophosphamide) chez des patients âgés de 2 à 21 ans atteints d'une maladie de stade avancé, y compris le stade 2B avec une masse médiastinale importante (> 0,33 du diamètre transthoracique maximal à la radiographie thoracique ou un agrégat ganglionnaire continu > 6 cm à d'autres endroits), mais en excluant le stade 3A². Enfin, au *BC Cancer*, nous définissons le stade avancé comme étant les stades 2B, 3, 4 et les stades 1 ou 2 avec une masse volumineuse (≥ 10 cm dans n'importe quelle dimension) ou une maladie jugée trop étendue pour être traitée par radiothérapie (RT).

Évolution des stratégies thérapeutiques pour le LHc avancé : de l'ABVD aux approches adaptées à la TEP

Pendant de nombreuses années, le traitement de première intention standard du LHc de stade avancé était le protocole de polychimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine). L'ABVD a démontré une grande efficacité, avec des taux de guérison approchant les 80 %, bien que des échecs puissent survenir chez 20 à 30 %

	EORTC/LYSA	GHSG	COG	NCCN	RATHL	BC Cancer
Stade précoce/limité						
Facteurs de risque	Une grosse masse médiastinale ^a , un âge ≥ 50 ans, une VSE élevée (> 50 mm/h sans symptômes B, > 30 mm/h avec symptômes B), une atteinte ≥ 4 régions ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme	Une grosse masse médiastinale ^b , une VSE élevée (> 50 mm/h sans symptômes B, > 30 mm/h avec symptômes B), une atteinte ≥ 3 régions ganglionnaires des 2 côtés du diaphragme		Une tumeur volumineuse ^d , une VSE élevée > 50 mm/h, des symptômes B, une atteinte ≥ 4 régions ganglionnaires	Une tumeur volumineuse ^d , une atteinte ≥ 3 régions ganglionnaires	
Précoce favorable	Stade 1-2 sans facteur de risque	Stade 1-2 sans facteur de risque	Stade 1A, 2A	Stade 1-2 sans facteur de risque		
Précoce défavorable	Stade 1-2 avec ≥ 1 facteur de risque	Stade 1-2A avec ≥ 1 facteur de risque, 2B avec VSE élevée ou ≥ 3 régions ganglionnaires ou les deux	Stade 1A/2A avec tumeur volumineuse ^e $\pm$ maladie extraganglionnaire (E), 1B/2B $\pm$ E, 3A $\pm$ volumineuse $\pm$ E	Stade 1-2 avec ≥ 1 facteur de risque		
Stade limité						Stade 1, 2A, non volumineuse (< 10 cm)
Stade avancé						
Avancé	Stade 3-4	Stade 2B avec grosse masse médiastinale et/ou maladie extraganglionnaire Stade 3-4	Stade 2B volumineuse ^e Stade 3B, 4	Stade 3-4	Stade 2A avec facteur de risque Stade 2B Stade 3-4	Stade 2B Tumeur volumineuse (≥ 10 cm) Stade 3-4

Tableau 1. Définitions des groupes de risque et de stade dans les essais cliniques et les lignes directrices pratiques pour le LHC; avec l'aimable autorisation du Jowon L. Kim, M.D. et Kerry J. Savage, M.D.

Symptômes B : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids inexpliquée $> 10\%$ du poids initial en 6 mois.

Abréviations : **COG :** Children's Oncology Group; **EORTC :** European Organization for Research and Treatment of Cancer; **GHSG :** German Hodgkin Study Group; **LHC :** lymphome de Hodgkin; **LYSA :** Lymphoma Study Association; **NCCN :** National Comprehensive Cancer Network; **RATHL :** Risk-adapted therapy in Hodgkin lymphoma¹, **VSE :** vitesse de sédimentation globale.

a : rapport médiastin/thorax $> 0,35$;

b : rapport médiastin/thorax $> 0,33$;

c : masse médiastinale $> 0,33$ du diamètre thoracique, agrégat ganglionnaire extramédiastinal > 6 cm dans son diamètre transversal le plus long;

d : rapport médiastin/thorax $> 0,33$ ou > 10 cm ailleurs;

e : comprend également les rares cas de stade 1 avec masse volumineuse.

des patients et que la pneumopathie associée à la bléomycine reste une préoccupation^{1,3-9}. Le BEACOPP intensifié (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) a démontré une amélioration de la survie sans progression (SSP), mais pas de la survie globale (SG) par rapport à l'ABVD. Ce protocole intensifié est associé à une toxicité à long terme, notamment un risque de cancers secondaires et une infertilité^{3,4}. Les premières études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) ont suggéré que les patients présentant une TEP2 positive ont de mauvais résultats (SSP : 13 à 28 %) si le traitement ABVD est poursuivi^{8,10}. Ainsi, plusieurs études adaptées à la TEP ont examiné soit l'augmentation de la dose (c'est-à-dire vers un BEACOPP intensifié) en cas de TEP2 positive^{1,11,12}, soit la diminution de la dose (omission de la bléomycine de l'ABVD¹ et l'omission de la radiothérapie (RT) de consolidation chez les patients présentant une maladie volumineuse¹³⁻¹⁶) en cas de TEP2 négative. Une autre approche consiste à débiter le traitement avec un BEACOPP intensifié et en réduire l'intensité avec l'ABVD si la TEP2 est négative (étude AHL2011; **tableau 2**)¹⁷. Puisque l'étude RATHL a démontré une SSP comparable avec l'omission de la bléomycine guidée par la TEP2¹, cette pratique a été largement adoptée à l'échelle mondiale. Bien que des études ultérieures (principalement des analyses du monde réel) aient démontré une SSP plus élevée à 2-5 ans, comprise entre 38 et 64 %, chez les patients avec une TEP2 positive qui ont poursuivi le traitement ABVD¹⁸⁻²¹, l'augmentation de la dose guidée par TEP2 vers le BEACOPP intensifié semble entraîner une SSP plus grande de 60 à 66 % (avec des limites de comparaison entre les essais), mais avec une SG similaire^{11,12,22}. Ainsi, les pratiques varient en raison de l'incertitude quant aux bénéfices et des préoccupations liées à la toxicité du BEACOPP intensifié. L'utilisation du BEACOPP intensifié devrait toutefois diminuer grâce à l'amélioration de l'efficacité et de l'innocuité avec le protocole alternatif à base de brentuximab védotine, le BrECADD (brentuximab védotine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine et dexaméthasone) (**tableau 3**).

Intégration de nouveaux agents dans le traitement de première intention du LHC de stade avancé

Brentuximab védotine (BV)-AVD et autres schémas thérapeutiques de première intention contenant du BV

Le brentuximab védotine (BV), un conjugué anticorps-médicament ciblant le CD30, a initialement démontré son efficacité dans un essai pivot de phase II chez des patients atteints d'un LHC récidivant/réfractaire après une autogreffe de cellules souches (AGCS), avec un taux de réponse objective (TRO) de 75 % et un taux de réponse complète (RC) de 34 %²⁷. L'essai ECHELON-1 a comparé le BV-AVD (BV- doxorubicine, vinblastine et dacarbazine) à l'ABVD chez des patients âgés de 18 ans ou plus atteints d'un LHC de stade 3 ou 4⁷. La SSP modifiée, qui incluait l'utilisation d'un traitement ultérieur en cas de réponse incomplète (définie comme un score Deauville [D] de 3 à 5) par examen en aveugle, était supérieure pour le BV-AVD (SSP modifiée à 2 ans : 82,1 % vs 77,2 %; rapport des risques instantanés [RRI] : 0,77; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,6 à 0,98)²⁴. L'analyse des sous-groupes a cependant révélé que le bénéfice était limité aux patients atteints d'une maladie de stade 4, ce qui a conduit à une autorisation initiale limitée au stade 4 par Santé Canada et par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Après un suivi plus long, un bénéfice de SSP à 5 ans a toutefois été observé pour les stades 3 et 4 (82,2 % contre 75,3 %; RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,53 à 0,87)¹⁸, et un bénéfice de SG à 6 ans a été démontré dans la population en intention de traiter (93,9 % contre 89,4 %; RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,40 à 0,88)⁷. Cela a mené à une extension de l'approbation afin d'inclure les stades 3 par l'EMA en octobre 2023 et par l'Agence des médicaments du Canada (AMC) en septembre 2024. Au même moment, le traitement BV-AVEPC pour la population pédiatrique a été approuvé par l'AMC pour les enfants âgés de 2 à 21 ans².

D'autres traitements de première intention à base de BV ont démontré un bénéfice significatif chez les patients atteints d'une maladie de stade 2 à haut risque (**tableau 2**). L'essai clinique jalon de phase III HD21 du GHSG, a comparé le BrECADD au BEACOPP intensifié chez des patients âgés de

18 à 60 ans atteints d'un LHC de stade avancé. Les deux critères d'évaluation co-principaux (supériorité en termes d'innocuité/morbidité liée au traitement et non-infériorité en termes d'efficacité/SSP)²⁶. L'omission de la vincristine a permis d'utiliser une dose plus élevée de BV (1,8 mg/kg) dans ce régime par rapport au BV-AVD (1,2 mg/kg). À la suite des résultats de l'étude HD18, une modification du protocole a été apportée afin d'introduire un traitement guidé par la TEP2. Les patients devaient recevoir 4 cycles s'ils étaient négatifs à la TEP2 (D1-3) contre 6 cycles s'ils étaient positifs à la TEP2 (D4-5). Le statut de TEP2 négative était inférieur à celui observé dans d'autres essais (64 %), ce qui pourrait mettre en évidence une fréquence plus élevée de faux positifs avec ce protocole. Une radiothérapie de consolidation a été recommandée chez les patients qui présentaient une maladie résiduelle, soit une TEP-positive à la fin du traitement, et a été administrée à 15 % du groupe BEACOPP intensifié et à 14 % du groupe BrECADD. Le BrECADD a démontré une morbidité liée au traitement significativement plus faible (42 % contre 59 %; $p < 0,0001$), principalement due à une toxicité hématologique réduite. Bien que l'étude ait été conçue pour montrer la non-infériorité en termes de SSP, une SSP supérieure à 4 ans a été démontrée (94,3 % contre 90,9 %; $p = 0,035$), avec des SG similaires (98,6 % contre 98,2 %). Il faut préciser que les patients âgés de moins de 40 ans ont tiré le plus grand bénéfice (RRI : 0,53) du BrECADD, tout comme ceux atteints d'une maladie de stade 2 (RRI : 0,35), qui était probablement le stade prédominant dans ce groupe de patients plus jeunes. Le suivi de l'étude reste trop court pour évaluer les complications à long terme. Une récupération de la fonction gonadique, mesurée par les taux d'hormone folliculostimulante, a toutefois été observée chez 95 % des patientes traitées par BrECADD contre 72,5 % chez celles traitées par BEACOPP intensifié chez les femmes, et chez 86 % contre 39 % chez les hommes, respectivement. Des grossesses menées à terme ont été observées, avec 62 naissances chez 59 couples sous BrECADD et 46 naissances chez 40 couples sous BEACOPP intensifié. Le BrECADD est présentement à l'examen par l'AMC.

L'essai pédiatrique AHOD1331 a inclus des patients âgés de 2 à 21 ans atteints d'un LHC « à haut risque » (**tableau 2**), qui ont été randomisés pour recevoir 5 cycles de BV-AVEPC (BV remplaçant la bléomycine) ou d'ABVEPC standard².

Une RT de consolidation des sites atteints a été administrée aux patients présentant une masse médiastinale importante au moment du diagnostic, des « lésions à réponse lente » positives à la TEP2 (D4-5) et des lésions TEP-positives (D3-5) à la fin du traitement, ce qui a conduit 53 % et 57 % des patients à recevoir une RT dans les groupes BV et standard, respectivement. Une amélioration de la survie sans événement (SSE), un critère d'évaluation qui inclut le développement d'une néoplasie secondaire, a été observée à 3 ans avec des SSE de 92,1 % contre 82,5 % (RRI : 0,41; IC à 95 % : 0,25 à 0,67) en faveur du groupe BV, avec un bénéfice plus important observé dans les cas de maladie volumineuse de stade 2B (RRI : 0,09; IC à 95 % : 0,01 à 0,69).

Nivolumab (N)-AVD

Les cellules de Reed-Sternberg surexpriment fréquemment les ligands 1 (PD-L1) et 2 (PD-L2) de la mort cellulaire programmée, ce qui contribue à l'évasion immunitaire et les rend particulièrement sensibles au blocage de la protéine 1 (PD-1) de la mort cellulaire programmée. Les anticorps anti-PD-1 ont démontré une efficacité remarquable dans les cas réfractaires ou en rechute (TRO : 64 à 74 %, RC : 12 à 29 %), ce qui a conduit à des approbations du pembrolizumab et du nivolumab dans ce contexte^{27,28,30}. L'étude de phase III KEYNOTE-204 a confirmé une amélioration de la SSP (médiane de 13,2 vs 8,3 mois, $p = 0,003$) du pembrolizumab par rapport au BV dans le LHC récidivant ou réfractaire (y compris les patients « inadmissibles à une greffe », une définition qui inclut les patients présentant une réponse insuffisante au traitement de sauvetage pour ceux qui devaient subir une AGCS)³⁰.

L'essai jalon SWOG S1826, a comparé le nivolumab-AVD (N-AVD) au BV-AVD chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'un LHC de stades 3-4²⁵. Après un suivi médian de 2,1 ans, le N-AVD a démontré une SSP supérieure à celle du BV-AVD (SSP à 2 ans : 92 % vs 83 %; RRI : 0,45; IC à 95 % : 0,30 à 0,65) et des SG similaires (99 % vs 98 %). Il faut souligner que le N-AVD a montré une efficacité remarquable chez les patients âgés de plus de 60 ans, avec une SSP supérieure (89 % contre 64 %, $p = 0,001$) et une SG supérieure (96 % contre 85 %, $p = 0,005$) à 2 ans³¹. Le N-AVD a été mieux toléré et, bien qu'il y ait eu davantage de neutropénie de grade ≥ 3 (48 % contre 26 %), les taux de neutropénie fébrile étaient similaires, même si le facteur de stimulation

Essai	Définition de stade avancé	Groupes de traitement	Suivi médian	SSP	SG	Commentaires
Les études portant sur le traitement adapté à la TEP2						
RATHL ^{1,22} n = 1 201	Stade 2B-4, 2A avec facteur de risque	Après 2 ABVD : TEP2-nég (D1-3) : 4 ABVD vs 4 AVD	3,4 ans, 7,3 ans	Globale : SSP à 7 ans 78,2 % TEP2-nég : • SSP à 3 ans 85,7 % avec ABVD vs 84,4 % avec AVD • SSP à 7 ans 81 % avec ABVD vs 79,2 % avec AVD TEP2-pos : • SSP à 3 ans 67,5 % • SSP à 7 ans 65,9 %	Globale : SG à 7 ans 91,6 % TEP2-nég : • SG à 3 ans 97,2 % avec ABVD vs 97,6 % avec AVD • SG à 3 ans 93,2 % avec ABVD vs 93,5 % avec AVD TEP2-pos : • SG à 3 ans 87,8 % • SG à 7 ans 83,2 %	A conduit à la pratique généralisée d'abandonner la bléomycine en cas de TEP2 négative après ABVD. La pratique de l'intensification de la dose au BEACOPP guidée par TEP2 varie.
GITIL/FIL HD0607 ^{11,14} n = 782	Stade 2B-4 Âge 18 à 60 ans	Après 2 ABVD : TEP2-nég (D1-3) : 4 ABVD TEP2-pos (D4-5) : 4 BEACOPP#	3,6 ans, 5,9 ans	Globale : SSP à 3 ans 82 % TEP2-nég : • SSP à 3 ans 87 % • TEP2 fin traitement TEP-nég randomisation à RT vs sans RT : SSP à 6 ans 92 % avec RT vs 90 % sans RT (p = 0,48) TEP2-pos : • SSP à 3 ans 60 % (vs TEP2-nég, p < 0,001) • Selon score D, SSP à 3 ans 73 % avec D4 vs 35 % avec D5 (p < 0,001)	Globale : SG à 3 ans 82 % TEP2-nég : • SG à 3 ans 99 % • Volumineuse (> 5 cm) avec TEP2 fin traitement TEP-nég randomisation à RT vs sans RT : SG à 6 ans 99 % avec RT vs 98 % sans RT (p = 0,61) TEP2-pos : • SG à 3 ans 89 %	A établi que la RT de consolidation peut être omise chez les patients atteints d'une tumeur volumineuse (> 5 cm) traités par ABVD si la TEP2 et la TEP à la fin du traitement sont négatives. Le sous-groupe présentant une tumeur volumineuse « classique » > 10 cm n'a également montré aucun impact de l'omission de la RT. (À 6 ans : 89 % vs 86 %, p = 0,53).
AHL 2011 ^{17,23} n = 823	Stade 2B avec masse médiastinale importante (> 33 % du diamètre thoracique maximal), 2BE, 3, 4	Après 2 BEACOPP TEP2-nég (D1-3) : 4 BEACOPP vs 4 ABVD TEP2-pos (D4-5) : 4 BEACOPP	4,2 ans, 5,6 ans	TEP2-nég : • SSP à 5 ans 87,5 % avec 6 BEACOPP vs 86,7 % avec 2 BEACOPP + 4 ABVD (p = 0,67) TEP2-pos : • SSP à 5 ans : 68,2 %	TEP2-nég : • SG à 5 ans 97,7 % dans les 2 bras, p = 0,53 TEP2-pos : • SG à 5 ans : 92 %	A conduit certains centres à commencer le traitement par BEACOPP pendant 2 cycles, puis à passer à l'ABVD en cas de TEP2 négative.
Essais utilisant le brentuximab védotine ou le nivolumab en traitement de première intention						
ECHELON-1 ^{7,24} n = 1 334	LHc de stade 3-4 Âge ≥ 18 ans	6 cycles de BV-AVD vs ABVD	2,1 ans, 6,1 ans	Globale : • SSP à 2 ans 82,1 % avec BV-AVD vs 77,2 % avec ABVD (RRI : 0,77; IC à 95 % : 0,6 à 0,98) • SSP à 6 ans 82,3 % avec BV-AVD vs 74,5 % avec ABVD (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,53 à 0,86)	Globale : • SG à 2 ans 96,6 % avec BV-AVD vs 94,2 % avec ABVD (RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,45 à 1,18) • SG à 6 ans 93,9 % avec BV-AVD vs 89,4 % avec ABVD (RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,4 à 0,88)	BV-AVD approuvé par Santé Canada en 2017 pour le stade 4 (approuvé par l'AMC en 2020). Approuvé par l'AMC pour le stade 3 en 2024.

Essai	Définition de stade avancé	Groupes de traitement	Suivi médian	SSP	SG	Commentaires
GHSB HD21 ²⁸ n = 1 500	Stade 3-4, 2B avec facteurs de risque (masse médiastinale importante > 33 % du diamètre thoracique maximal), 2BE Âge 18 à 60 ans	4-6 cycles de BrECADD vs BEACOPPi Adapté à la TEP2, 4 cycles si TEP2-nég et 6 cycles si TEP2-pos (D4-5)	4 ans	Globale : SSP à 4 ans 94,3 % avec BrECADD vs 90,9 % avec BEACOPPi p = 0,035	Globale : SG à 4 ans 98,6 % avec BrECADD vs 98,2 % avec BEACOPPi	BrECADD a amélioré la morbidité liée au traitement. Bénéfice maximal de SSP chez les patients < 40 ans (RRI : 0,53) et stade 2B à haut risque (RRI : 0,35). BrECADD présentement à l'examen par l'AMC.
AHOD1331 ² n = 587	Stade 2B avec facteurs de risque (masse médiastinale importante > 33 % du diamètre thoracique maximal à la radiographie, ou masse extramédiastinale > 6 cm), 3B, 4 Âge 2 à 21 ans	5 cycles de BV-AVEPC vs ABVEPC standard Non adapté à la TEP intermédiaire	3,5 ans	Globale : SSE à 3 ans 92,1 % avec BV-AVEPC vs 82,5 % avec ABVEPC (p < 0,001)	Globale : SG à 3 ans 99,3 % avec BV-AVEPC vs 98,5 % avec ABVEPC	BV-AVEPC approuvé l'AMC en 2024 chez les patients âgés de 2 à 21 ans, 2B volumineuse, 3B, 4. Bénéfice maximal chez les patients 2B volumineux (RRI : 0,09).
SWOG S1826 ²⁵ n = 994	Stade 3-4 Âge ≥ 12 ans	6 cycles de N-AVD 2,1 ans vs BV-AVD Non adapté à la TEP intermédiaire	2,1 ans	Globale : SSP à 2 ans 92 % avec N-AVD vs 83 % avec BV-AVD (RRI : 0,45; IC à 95 % : 0,30 à 0,65)	Globale : SG à 2 ans 99 % avec N-AVD vs 98 % avec BV-AVD (RRI : 0,39; IC à 95 % : 0,15 à 1,03)	Le N-AVD est un nouveau standard pour les stades 3-4. Résultats remarquables chez les ≥ 60 ans. Extrapolé à une maladie précoce défavorable (avec RT) dans les lignes directrices du NCCN. Recommandation positive par l'AMC en juin 2025, le financement est approuvé.

Tableau 2. Essais cliniques sélectionnés dans le LHC avancé ayant entraîné des changements dans la pratique au Canada; avec l'aimable autorisation de Jowon L. Kim, M.D. et Kerry J. Savage, M.D.

: soit 6 cycles BEACOPP14 (si TEP-négative après 4 cycles) ou 4 cycles de BEACOPPi (si TEP-négative après 3 cycles). Sauvetage si la TEP intermédiaire est positive après avoir passé au BEACOPP.

Abréviations : **ABVD** : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; **ABVEPC** : doxorubicine, bléomycine, vincristine, étoposide, prednisone, cyclophosphamide; **AMC** : agence des médicaments du Canada; **BEACOPPi** : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone intensifié; **BrECADD** : brentuximab védotine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine, dexaméthasone; **BV-AVD** : brentuximab védotine, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; **BV-AVEPC** : brentuximab védotine, doxorubicine, étoposide, prednisone, cyclophosphamide; **IC** : intervalle de confiance; **N-AVD** : nivolumab, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; **NCCN** : National Comprehensive Cancer Network; **nég** : négative; **pos** : positive; **R** : rituxan; **RRI** : rapport des risques instantanés; **RT** : radiothérapie; **Score D** : Deauville; **SG** : survie globale; **SSE** : survie sans événement; **SSP** : survie sans progression; **TEP** : tomographie par émission de positons; **TEP2** : TEP intermédiaire après 2 cycles.

Essai	Suivi médian le plus long	Neuropathie périphérique	Neutropénie fébrile	Toxicité de grade ≥ 3	Mortalité liée au traitement	Arrêt du traitement en raison des toxicités	Cancers secondaires	Résultats de grossesse/fertilité
RATHL ^{1,22}	7,3 ans	Non rapporté	5 % avec ABVD, 2 % avec AVD, 17 % avec BEACOPP (G-CSF obligatoire)	69 % avec ABVD, 65 % avec AVD, 81 % avec BEACOPP	0,9 % avec ABVD, 0 % avec AVD, 2 % avec BEACOPP _i	Non rapporté	Cancers secondaires à 7 ans : 5,1 % avec ABVD, 5,8 % avec AVD, 2,5 % avec BEACOPP _i LMA/SMD secondaire : non observé	Non rapporté
GITIL/FIL HD0607 ^{11,14}	5,9 ans	Non rapporté	Non rapporté	Hématologiques : 76 % avec BEACOPP vs 30 % avec ABVD Infections : 10 % avec BEACOPP vs 1 % avec ABVD Toxicité pulmonaire : 1 % avec BEACOPP vs 2 % avec ABVD	< 1 %	Non rapporté	Cancers secondaires : aucun après un suivi de 3,6 ans, 2 % après un suivi de 5,9 ans chez les patients présentant une MGI (tous ont reçu une RT) LMA/SMD secondaire : non observé	Non rapporté
AHL 2011 ^{17,23}	5,6 ans	23 % dans le bras standard vs 22 % dans le bras adapté à la TEP	35 % dans le bras standard vs 23 % dans le bras adapté à la TEP (G-CSF obligatoire avec le BEACOPP _i)	Neutropénie : 87 % avec le bras standard vs 90 % avec le bras adapté à la TEP Anémie : 69 % avec le bras standard vs 28 % avec le bras adapté à la TEP Thrombocytopénie : 66 % avec le bras standard vs 40 % avec le bras adapté à la TEP Infections : 22 % avec le bras standard vs 11 % avec le bras adapté à la TEP	1 % dans le bras standard vs < 1 % dans le bras adapté à la TEP	7 % dans le bras standard vs < 1 % dans le bras adapté à la TEP	Cancers secondaires : 3,2 % dans le bras standard vs 2,2 % dans le bras adapté à la TEP LMA secondaire : 1 % dans le bras standard vs 0,5 % dans le bras adapté à la TEP Grossesses : 8,5 % avec 6 BEACOPP _i , 12,5 % avec 2 BEACOPP _i + 4 ABVD Usage de technologie de procréation assistée : 20,5 % avec 6 BEACOPP _i vs 10,8 % avec 2 BEACOPP _i + 4 ABVD	

Essai	Suivi médian le plus long	Neuropathie périphérique	Neutropénie fébrile	Toxicité de grade ≥ 3	Mortalité liée au traitement	Arrêt du traitement en raison des toxicités	Cancers secondaires	Résultats de grossesse/fertilité
ECHELON-1 ²⁴	6,1 ans	29 % avec BV-AVD vs 17 % avec ABVD	El graves de neutropénie fébrile, sepsis ou infections : 24 % avec BV-AVD (G-CSF obligatoire) vs 9 % avec ABVD	83 % avec BV-AVD vs 66 % avec ABVD	1 % dans les 2 groupes	13 % avec BV-AVD vs 16 % avec ABVD	Cancers secondaires : 3,5 % avec BV-AVD vs 4,9 % avec ABVD LMA/SMD secondaire : 2 dans chaque groupe	Grossesses : 114/82 couples avec BV-AVD et 81/61 couples avec ABVD
GHSB HD21 ²⁶	4 ans	43 % avec BrECADD vs 53 % avec BEACOPP	28 % avec BrECADD vs 21 % avec BEACOPP	Neutropénie fébrile : 28 % avec BrECADD vs 21 % avec BEACOPP Infections : 20 % avec BrECADD vs 19 % avec BEACOPP Toxicité aux organes de grade ≥ 3 : 19 % avec BrECADD vs 17 % avec BEACOPP El hématologiques de grade 4 ou infection : 31 % avec BrECADD vs 52 % avec BEACOPP	Mortalité liée au traitement : < 1 % dans les 2 groupes Morbidité liée au traitement : 42 % avec BrECADD vs 59 % avec BEACOPP $p < 0,0001$	2 % avec BV vs 18 % avec vincristine	Cancers secondaires : 3 % avec BrECADD vs 2 % avec BEACOPP LMA/SMD secondaire : < 1 % avec BrECADD, 1 % avec BEACOPP	Récupération de la fonction gonadique (taux de FSH) : 95 % avec BrECADD vs 72,5 % avec BEACOPP chez les femmes; 86 % avec BrECADD vs 39 % avec BEACOPP chez les hommes Grossesses menées à terme : 62/59 avec BrECADD, 46/40 avec BEACOPP
AHOD1331 ²	3,5 ans	Grade ≥ 2 : 19 % dans les 2 groupes	31 % avec BV-AVEPC vs 33 % avec ABVEPC	74 % avec BV-AVEPC vs 68 % avec ABVEPC	Aucune	Non rapporté Modifications posologiques : 13 % avec BV-AVEPC vs 23 % avec ABVEPC	Cancers secondaires : 1 dans chaque groupe (< 1 %) LMA secondaire : 1 dans le bras BV-AVEPC	Non rapporté

Essai	Suivi médian le plus long	Neuropathie périphérique	Neutropénie fébrile	Toxicité de grade ≥ 3	Mortalité liée au traitement	Arrêt du traitement en raison des toxicités	Cancers secondaires	Résultats de grossesse/fertilité
SWOG S1826 ²⁵	2,1 ans	29 % avec N-AVD vs 56 % avec BV-AVD	Neutropénie fébrile : 6 % avec N-AVD vs 7 % BV-AVD (G-CSF obligatoire) Neutropénie : 56 % avec N-AVD vs 34 % BV-AVD Utilisation du G-CSF : 56 % avec N-AVD (non obligatoire) vs 97 % avec BV-AVD (obligatoire) Sepsis : 2 % avec N-AVD vs 3 % BV-AVD	Neutropénie fébrile : 6 % avec N-AVD vs 7 % avec BV-AVD Infections : 2 % avec N-AVD vs 3 % avec BV-AVD Neuropathie : 1 % avec N-AVD vs 8 % avec BV-AVD Augmentation de la fonction hépatique : 7 % avec N-AVD vs 8 % avec BV-AVD RIMI possibles (tous les grades) : Anomalies de la thyroïde : 10 % avec N-AVD vs < 1 % avec BV-AVD Eruptions cutanées : 15 % dans les 2 groupes Augmentation de la fonction hépatique : 38 % avec N-AVD vs 76 % avec BV-AVD	< 1 % avec N-AVD vs 1 % avec BV-AVD	9 % avec nivolumab vs 22 % avec BV	Non rapporté	Non rapporté

Tableau 3. Résultats de l'innocuité dans les essais sur le LHc de stade avancé; avec l'aimable autorisation de Jowon L. Kim, M.D. et Kerry J. Savage, M.D.

Abréviations : **ABVD** : doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; **ABVEPC** : doxorubicine, bléomycine, vincristine, étoposide, prednisone, cyclophosphamide; **AMC** : agence des médicaments du Canada; **BEACOPP** : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone intensifié; **BrECADD** : brentuximab védotine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine, dexaméthasone; **BV** : brentuximab védotine; **BV-AVD** : brentuximab védotine, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; **BV-AVEPC** : brentuximab védotine, doxorubicine, vincristine, étoposide, prednisone, cyclophosphamide; **EI** : effets indésirables; **G-CSF** : facteur de stimulation des colonies de granulocytes; **IC** : intervalle de confiance; **LMA** : leucémie myéloïde aiguë; **N-AVD** : nivolumab, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; **RIMI** : réaction indésirable à médiation immunitaire; **RRI** : rapport des risques instantanés; **RT** : radiothérapie; **SG** : survie globale; **SMD** : syndrome myélodysplasique; **SSP** : survie sans progression; **TEP** : tomographie par émission de positons.

des colonies de granulocytes (G-CSF) n'était pas obligatoire dans le groupe N-AVD (bien que nous recommandions son utilisation dans cette tranche d'âge). Dans l'ensemble, les réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) ont été faibles, l'hypo/hyperthyroïdie attendue étant plus fréquente dans le groupe N-AVD. La RT de consolidation des lésions résiduelles métaboliquement actives était autorisée si l'intention était préétablie, mais n'était pas obligatoire. D'excellents résultats ont été observés avec la quasi-élimination du recours à la RT de consolidation (0,7 % quel que soit le groupe). La réduction au minimum du recours à la RT revêt une importance particulière chez les patients adolescents et les jeunes patients, chez lesquels les cancers secondaires et les maladies cardiaques restent une préoccupation. Le N-AVD figure désormais dans les lignes directrices du NCCN pour les maladies de stades 3 et 4. Les lignes directrices du NCCN incluent également le N-AVD (adapté de l'étude de phase 2 NIVAH32) et le BV-AVD (adapté de l'étude de phase 2 BREACH³³) pour 4 cycles en association avec la RT, comme options thérapeutiques pour le LHc de stade 1/2 défavorable³³. Un suivi plus long est nécessaire pour confirmer la durabilité de la réponse, les effets secondaires à long terme et l'impact sur la fertilité. Le N-AVD a récemment reçu une recommandation positive de l'AMC (juin 2025) pour une utilisation chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un LHc de stades 3 et 4. Au moment de la rédaction du présent document, l'AMC a approuvé l'inclusion des patients de stade 2 à haut risque en plus des indications de stade 3 et 4. Le financement du N-AVD a été approuvé par l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP), les provinces déployant leurs programmes au cours des prochains mois.

Les patients âgés atteints de LHc

Les patients âgés atteints d'un LHc avancé ont obtenu des résultats inférieurs avec les traitements conventionnels, en raison d'une toxicité plus élevée et d'une biologie tumorale plus résistante aux traitements³⁵. Dans un sous-groupe de patients âgés (≥ 60 ans) de l'essai ECHELON-1, bien que cette comparaison n'ait pas été prévue, aucune amélioration de la SSP n'a été observée avec le BV-AVD (SSP à 5 ans de 67,1 % avec le BV-AVD contre 61,6 % avec l'ABVD, $p = 0,44$). Le BV-AVD a été associé à une augmentation des neuropathies de grades ≥ 3 (18 % contre 3 %),

des neutropénies fébriles (37 % contre 17 %) et des modifications de dose (80 % contre 71 %)³⁶. Des études ont suggéré que les patients atteints de LH âgés de ≥ 70 ans ont des résultats particulièrement mauvais³⁵. Une étude de phase 2 sur l'administration séquentielle de BV et d'AVD (c'est-à-dire BV x 4, AVD x 6, BV x 2) chez des patients > 60 ans a démontré une amélioration des résultats (SSP à 2 ans : 84 %, SG : 93 %) et une tolérance comparable aux attentes historiques. La durée du traitement est cependant longue et la neuropathie reste préoccupante^{35,37,38}. Les résultats préliminaires d'une étude de phase 2 évaluant le BrECADD chez des patients âgés de 61 à 75 ans, avec un suivi médian de près de 2 ans, ont montré des résultats très encourageants (SSP à 2 ans : 91,5 %) et aucun décès lié au traitement, bien qu'une neutropénie fébrile soit survenue chez 54 % des patients³⁹. Ce protocole est par contre peu susceptible de supplanter le N-AVD, compte tenu de l'excellente tolérabilité et de l'avantage en termes de SG par rapport au BV-AVD démontrés chez les patients âgés observés dans l'étude SWOG1826³¹. Le traitement a été beaucoup mieux toléré dans le groupe N-AVD, avec moins d'arrêts (14 % contre 55 %), de neutropénie fébrile (12 % contre 19 %; malgré l'administration obligatoire de G-CSF avec le BV-AVD), d'infections (18 % contre 34 %) et de neuropathie (33 % contre 68 %), ce qui a également permis de l'administrer à des patients âgés de plus de 80 ans^{31,40}. Avec un suivi encore plus long, des résultats similaires ont été observés dans une autre étude de phase 2 sur le N-AVD dans ce groupe d'âge (SSP à 3 ans de 79 %, SG de 97 %)⁴¹.

Paysage canadien

Le N-AVD bénéficie désormais de l'aval de l'AMC et les négociations de financement sont terminées. Certaines provinces peuvent déjà accéder à ce traitement pour les patients à un stade avancé et, heureusement, les patients de stade 2 à haut risque ont également été inclus. Une étude récente du *BC Cancer* suggère que cela est très pertinent le groupe des adolescents et jeunes adultes également, car ces patients présentent souvent une maladie de stade 2 à haut risque et, lorsqu'ils sont traités par ABVD, ont des résultats similaires à ceux des stades 3 et 4, et ont recours plus fréquemment à la radiothérapie en raison d'une réponse incomplète⁴². Le BrECADD est toujours en cours d'examen par l'AMC, mais compte tenu du niveau de preuve,

il sera également un traitement disponible pour les patients. Une question reste en suspens : existe-t-il un groupe à très faible risque pour lequel l'ABVD seul (approche RATHL) donne d'excellents résultats, compte tenu du risque de réactions indésirables à médiation immunitaire chroniques associées aux inhibiteurs PD1 observées dans le mélanome⁴³?

Les nouveaux défis comprendront la personnalisation du choix thérapeutique, la gestion des nouvelles toxicités, la séquence des traitements chez les patients présentant une récurrence après des traitements de première ligne innovants et la garantie d'un accès équitable. Comme il a été démontré que les inhibiteurs PD-1 agissent en synergie avec d'autres traitements, il peut y avoir une réinduction de la réponse en cas de rechute⁴⁴. Les schémas thérapeutiques à base de BV peuvent également être intéressants dans ce contexte. Au Canada, le GDP est la seule association approuvée chez les patients admissibles à une greffe. Une étude randomisée de phase II menée par le Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) compare actuellement le GDP au BV-pembrolizumab (NCT05180097). Le raffinement de l'évaluation intermédiaire conventionnelle de la réponse basée sur la TEP avec l'évaluation de l'ADN tumoral circulant peut aider à sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une approche plus intensive ou qui pourraient bénéficier d'une durée de traitement plus courte⁴⁵. Les oncologues et les décideurs politiques canadiens sont confrontés à des décisions complexes, mais passionnantes pour affiner davantage le traitement du LHc de stade avancé.

Autrice correspondante

Kerry J. Savage, M.D.

Courriel : ksavage@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

J. L. K. : Aucune à déclarer.

K. S. : Aucune à déclarer.

Références

1. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419–29.
2. Castellino SM, Pei Q, Parsons SK, Hodgson D, McCarten K, Horton T, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy in pediatric high-risk Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1649–60.
3. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):805–11.
4. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365(3):203–12.
5. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1175–81.
6. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized Phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013;31(6):684–91.
7. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in Stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(4):310–20.
8. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica.* 2014;99(6):1107–13.
9. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med.* 2013;54(5):683–90.
10. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3746–52.
11. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mulé A, et al. early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(5):454–62.

12. Stephens DM, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(15):1238–46.
13. Ricardi U, Levis M, Evangelista A, Gioia DM, Sacchetti GM, Gotti M, et al. Role of radiotherapy to bulky sites of advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD: final results of FIL HD0801 trial. *Blood Adv*. 2021;5(21):4504–14.
14. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Romano A, Cantonetti M, et al. Consolidation radiotherapy could be safely omitted in advanced Hodgkin lymphoma with large nodal mass in complete metabolic response after ABVD: final analysis of the randomized GITIL/ FIL HD0607 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3905–13.
15. LaCasce AS, Dockter T, Ruppert AS, Kostakoglu L, Schöder H, Hsi E, et al. positron emission tomography-adapted therapy in bulky stage I/II classic Hodgkin lymphoma: CALGB 50801 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2022;41(5):1023–34.
16. Kim JL, Villa D, Tonseth RP, Gerrie AS, Wilson D, Benard F, et al. Long-term follow-up of bulky classic Hodgkin lymphoma managed with ABVD and PET-guided RT demonstrates excellent outcomes in PET-negative cases. *Br J Haematol*. 2025;206(1):167–71.
17. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):202–15.
18. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e410–21.
19. Zheng S, Gupta K, Goyal P, Nakajima R, Michaud L, Batlevi CL, et al. outcomes of patients with positive interim positron emission tomography (PET) continuing ABVD in the clinical setting. *Cancers*. 2023;15(6):1760.
20. Hamid MS, Rutherford SC, Jang H, Kim S, Patel K, Bartlett NL, et al. outcomes among classical Hodgkin lymphoma patients after an interim PET scan: a real-world experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(7):e435–42.
21. Kim JL, Villa D, Tonseth RP, Gerrie AS, Wilson D, Benard F, et al. Evaluation of long-term outcomes in advanced stage classic Hodgkin lymphoma treated with ABVD using a PET-guided strategy. *HemaSphere*. 2025;9(S1):1135–6.
22. Luminari S, Fossa A, Trotman J, Molin D, d'Amore F, Enblad G, et al. long-term follow-up of the response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):13–8.
23. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. Positron emission tomography-driven strategy in advanced Hodgkin lymphoma: prolonged follow-up of the AHL2011 Phase III Lymphoma Study Association study. *J Clin Oncol*. 2022;40(10):1091–101.
24. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–44.
25. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, et al. Nivolumab+AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2024;391(15):1379–89.
26. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10450):341–52.
27. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2125–32.
28. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm Phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428–39.
29. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183–9.
30. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):512–24.
31. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, LeBlanc M, Ahmed S, Davison K, et al. Nivolumab-AVD Versus brentuximab vedotin-AVD in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma enrolled on S1826. *J Clin Oncol*. 2025;0(0):JCO-25-00204.
32. Bröckelmann PJ, Bühnen I, Meissner J, Trautmann-Grill K, Herhaus P, Halbsguth TV, et al. Nivolumab and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin Study Group Phase II NIVAHL trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1193–9.
33. Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, Casasnovas RO, Gac AC, Bonnet C, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for first-line treatment of early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BREACH): a multicenter, open-label, randomized, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):327–35.
34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hodgkin lymphoma. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2025 [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439>
35. Cheng PTM, Villa D, Gerrie AS, Freeman CL, Slack GW, Gascoyne RD, et al. The outcome of older adults with classic Hodgkin lymphoma in British Columbia. *Blood*

- Adv. 2022;6(22):5924–32.
36. Evens AM, Connors JM, Younes A, Ansell SM, Kim WS, Radford J, et al. Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica*. 2021;107(5):1086–94.
37. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, et al. The efficacy and tolerability of ABVD and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American Intergroup Trial E2496. *Br J Haematol*. 2013;161(1):76–86.
38. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, et al. Multicenter phase II Study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3015–22.
39. Ferdinandus J, Kaul H, Fosså A, Hüttmann A, Keil F, Ko YD, et al. PET-guided breccad in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: results of the phase 2 part of the GHSG HD21 trial. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):568.
40. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, Leblanc M, Ahmed S, Davison KL, et al. Nivolumab-AVD is better tolerated and improves progression-free survival compared to Bv-AVD in older patients (aged ≥ 60 years) with advanced stage Hodgkin lymphoma enrolled on SWOG S1826. *Blood*. 2023;142:181.
41. Torka P, Feldman T, Savage KJ, Ganesan N, Drill E, Hancock H, et al. Phase II Trial of Nivolumab Plus Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine as Frontline Therapy in Older Adults With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025 Mar 10;43(8):985–93.
42. Kim JL, Villa D, Gerrie AS, Tonseth RP, Wilson D, Benard F, et al. Adolescent/ young adult (aya) patients with high-risk stage 2 classic Hodgkin lymphoma have similar outcomes to stage 3 or 4 with 6 cycles of ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):e128_70093.
43. Patrinely JR Jr, Johnson R, Lawless AR, Bhave P, Sawyers A, Dimitrova M, et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol*. 2021 May 1;7(5):744–8.
44. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ, Johnson NA, Brice P, Radford J, et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2023 Sep 7;142(10):878–86.
45. Paczkowska J, Kaszkowiak M, LeBlanc M, Stewart C, Herrera AF, Fernando del Castillo JC, et al. Prognostic value of circulating tumor DNA in patients with advanced stage classic Hodgkin lymphoma treated on Swog S1826. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):e21_70093.

À propos de l'auteur



Christopher Lemieux, M.D., FRCPC, DRCPC

Le Dr Christopher Lemieux est hématologue au CHU de Québec - Université Laval. Il a effectué une spécialisation en transplantation et en thérapie cellulaire à l'Université Stanford en Californie, pour laquelle il a reçu la bourse Detweiler du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et le prix Stephen Couban de la Société canadienne d'hématologie. Il est actuellement directeur du Programme CAR-T au CHU de Québec-Université Laval et membre du Réseau de thérapie immunocellulaire au Québec. Il est professeur agrégé de médecine et directeur du Programme de bourse postdoctorale (fellowship) en hématologie à l'Université Laval.

Affiliation de l'auteur : CHU de Québec – Université Laval, Québec, Québec

Prise en charge pratique des lymphomes agressifs à cellules B traités par les anticorps bispécifiques CD20×CD3

Christopher Lemieux, M.D., FRCPC, DRCPC

Les anticorps bispécifiques CD20×CD3 ont transformé le paysage thérapeutique du lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. En redirigeant les lymphocytes T vers les cellules lymphomateuses qui expriment le CD20, ces agents prêts à l'emploi offrent des taux de réponse élevés et des rémissions durables chez les patients qui disposaient auparavant d'options limitées, y compris ceux qui ont rechuté après un traitement par cellules T à récepteurs antigéniques chimériques. Au Canada, l'epcoritamab et le glofitamab sont désormais approuvés pour les patients atteints d'un LGCB après au moins deux lignes de traitement antérieures. L'association du glofitamab, de la gemcitabine et de l'oxaliplatine a récemment été approuvée pour les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire sans autres précisions qui ne sont pas candidats à une autogreffe de cellules souches. Cette revue proposera un cadre pratique aux hématologues canadiens : identification des patients admissibles, mise en œuvre d'une évaluation prétraitement, administration sécuritaire du traitement en milieu hospitalier et ambulatoire, et gestion des toxicités telles que le syndrome de libération de cytokines et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires. Nous aborderons également la prophylaxie des infections, la séquence avec les thérapies cellulaires et les orientations futures pour les anticorps bispécifiques dans les lignes de traitement précoces.

Introduction

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'immunochimiothérapie, de l'autogreffe de cellules souches (AGCS) et de la thérapie par cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T), le

lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) reste incurable chez plus de la moitié des patients¹⁻⁶. De plus, environ 30 à 40 % des patients ne sont pas candidats à la thérapie CAR-T en raison de comorbidités ou d'obstacles logistiques⁷⁻⁸. Pour ces patients, les résultats ont

toujours été médiocres, avec une survie globale médiane mesurée en mois⁹. Contrairement à la thérapie CAR-T, les anticorps bispécifiques (AcBs), tels que le glofitamab et epcoritamab qui ciblent les CD20×CD3, sont facilement disponibles, peuvent être administrés sans délai de fabrication et sont utilisables aussi bien dans les milieux académiques que communautaires¹⁰⁻¹².

Indications et sélection des patients

Au Canada, le glofitamab est indiqué pour le traitement des adultes présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) R/R sans autres précisions, un LDGCB découlant d'un lymphome folliculaire (LFT) ou un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB), qui ont reçu au moins deux lignes de traitement systémique et qui ne peuvent recevoir une thérapie cellulaire CAR-T ou n'y sont pas admissibles, ou qui ont déjà reçu une thérapie cellulaire CAR-T¹³. L'epcoritamab est approuvé pour les mêmes indications, de même que pour le lymphome de haut grade et le lymphome folliculaire (LF) de grade 3B¹⁴.

L'epcoritamab et le glofitamab ont tous deux démontré des taux de réponse élevés et des rémissions durables chez des populations déjà lourdement traitées. Dans l'étude EPCORE NHL-1, l'epcoritamab a atteint un taux de réponse objective (TRO) de 63 % avec 39 % de réponses complètes (RC) chez les patients ayant reçu en moyenne trois traitements antérieurs (plage de 2 à 11), y compris un traitement CAR-T (38,9 %) ¹⁵. Les réponses étaient durables à deux ans de suivi chez une proportion significative de patients ayant répondu au traitement. Parmi les patients qui ont obtenu une RC, 64 % étaient toujours en RC à 2 ans¹⁶. De manière similaire, le glofitamab a montré un TRO de 52 % et un taux de RC de 39 % dans son essai pivot, qui incluait des patients précédemment traités par CAR-T (33,1 % des patients de l'essai). Des rémissions à long terme ont été documentées même chez ceux qui avaient rechuté après un traitement par CAR-T^{8,17}. Les populations les plus susceptibles de bénéficier de ces anticorps bispécifiques sont celles qui ne sont pas admissibles à la thérapie CAR-T en raison de comorbidités ou de leur âge, celles qui font une rechute après la thérapie CAR-T et les patients atteints d'une maladie à progression rapide nécessitant un traitement immédiat^{8,18}. Les réponses sont toutefois moins favorables lorsque la rechute survient dans les trois mois suivant la thérapie CAR-T⁷.

Dans la pratique canadienne, où l'accès au traitement CAR-T peut être limité pour les patients vivant loin d'un centre CAR-T autorisé, les anticorps bispécifiques constituent une alternative importante et applicable.

Plus récemment, l'association de glofitamab, de gemcitabine et d'oxaliplatine (Glofit-GemOx) a été approuvée pour les patients atteints de LDGCB R/R sans autres précisions, après au moins une ligne de traitement, qui ne sont pas candidats à une AGCS¹³. Cette approbation représente une avancée majeure pour les patients qui, jusqu'à présent, disposaient d'options thérapeutiques limitées lorsqu'une greffe n'était pas envisageable¹⁹. L'essai de phase III STARGLO a comparé Glofit-GemOx au traitement standard à base de rituximab, gemcitabine et oxaliplatine (R-GemOx) chez des patients non admissibles à une greffe. Glofit-GemOx a démontré une amélioration claire et cliniquement significative des résultats. La survie globale (SG) médiane n'a pas été atteinte avec Glofit-GemOx, contre 13,5 mois avec R-GemOx, ce qui se traduit par un taux de SG à 24 mois de 54,4 % contre 33,6 %, respectivement. De même, la survie sans progression (SSP) médiane était de 13,8 mois pour Glofit-GemOx et de 3,6 mois pour R-GemOx. Les taux de réponse ont également été supérieurs, avec un taux de RC de 58 % dans le groupe Glofit-GemOx contre 25 % dans le groupe R-GemOx²⁰. Ces résultats établissent le Glofit-GemOx comme nouveau standard de soins pour les patients atteints de LDGCB R/R qui ne sont pas candidats à une AGCS, comblant ainsi une lacune thérapeutique importante et soulignant davantage le potentiel des associations à base d'anticorps bispécifiques dans les lymphomes agressifs à cellules B.

Évaluation prétraitement

Une administration sûre des anticorps bispécifiques nécessite une évaluation approfondie avant le traitement. Une confirmation histologique de LGCB CD20-positif est recommandée. Une perte de CD20 est rapportée chez jusqu'à 12 % des patients²¹. Il peut être utile de répéter une biopsie avant l'administration des AcBs, même après avoir documenté la perte de CD20, car un rapport de cas a montré une réapparition de l'expression de CD20²². Les analyses de laboratoire doivent inclure une formule sanguine complète, une évaluation des fonctions rénales et hépatiques, un dosage de la lactate déshydrogénase et une mesure des immunoglobulines de base¹⁰. Tous

les patients doivent subir des tests de marqueurs sérologiques pour le virus de l'hépatite B (VHB) (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs). Les patients AgHBs-positifs ou anti-HBc-positifs doivent commencer une prophylaxie antivirale avant la première dose d'AcBs²³. Il est recommandé de procéder à un dépistage de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et de vérifier les antécédents vaccinaux. Il est suggéré d'administrer une prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* et contre les infections herpétiques. Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) peuvent être nécessaire pour prévenir les infections récurrentes ou traiter l'hypogammaglobulinémie. Il est essentiel que les établissements soient prêts : le tocilizumab doit être disponible, le personnel doit être formé à reconnaître les toxicités et le syndrome de libération de cytokines (SLC), et un protocole de prise en charge du syndrome de toxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) doit être envisagé¹⁰.

Administration et prise en charge des toxicités

Les traitements par glofitamab et epcoritamab utilisent tous deux une posologie qui augmente graduellement afin de réduire le risque de SLC. L'epcoritamab est administré par voie sous-cutanée, à raison d'une dose hebdomadaire pendant les deux premiers cycles, puis à une fréquence moindre par la suite¹⁴. Un prétraitement par l'obinutuzumab doit être administré avant le 1^{er} traitement intraveineux de glofitamab. La durée du traitement par glofitamab est limitée à 12 cycles¹³. La première dose plus élevée est souvent administrée à l'hôpital ou sous surveillance prolongée, en particulier chez les patients présentant une maladie volumineuse ou des comorbidités¹³. De récentes données, notamment celles issues de l'étude EPCORE NHL-6, soutiennent l'administration en externe chez certains patients qui bénéficient d'un suivi structuré²⁴. La prémédication par la dexaméthasone a considérablement réduit l'incidence du SLC et doit désormais être considérée comme la norme en matière de prophylaxie du SLC avec les anticorps bispécifiques²⁵.

Le SLC est l'effet indésirable le plus fréquent, touchant 30 à 60 % des patients, généralement au cours des cycles 1 et 2^{15,18,20}. La plupart des cas de SLC sont de grade 1 ou 2. La prise en charge suit le consensus de l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) :

soins de soutien pour le grade 1, tocilizumab pour les grades ≥ 2 et corticostéroïdes pour les cas persistants²⁶. Le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) est moins fréquent, mais cliniquement important. Les symptômes comprennent la confusion, l'aphasie ou les convulsions. Les corticostéroïdes constituent le pilier du traitement^{10,26}. Les cytopénies et les infections sont également fréquentes et peuvent nécessiter un traitement par facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), une prophylaxie antimicrobienne et parfois des IGIV¹⁰. Des algorithmes normalisés sur les toxicités ont été publiés et adaptés par les centres canadiens¹². L'administration en soins externes est de plus en plus utilisée pour pallier les limites en matière de ressources, avec des protocoles structurés garantissant la sécurité grâce à une sélection rigoureuse des patients, une prémédication normalisée et une surveillance précoce des toxicités. Grâce à des lieux de perfusion dédiés, à un accès rapide aux soins intensifs et à une solide éducation des patients, de nombreux centres prennent désormais en charge la plupart des patients en externe, ce qui leur permet de préserver leur capacité d'hospitalisation tout en garantissant la sécurité¹².

La séquence du traitement avec les CAR-T et la greffe

Les anticorps bispécifiques démontrent une activité après une rechute avec un traitement CAR-T, bien que les résultats soient moins bons après une rechute précoce^{7,15,18}. Il est important de noter qu'une exposition préalable aux anticorps bispécifiques ne semble pas compromettre l'efficacité ultérieure du traitement CAR-T²⁷. Pour les patients jeunes qui obtiennent une rémission grâce à un AcBs, une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée comme consolidation dans certains cas²⁸.

Conclusion

Les anticorps bispécifiques constituent une option thérapeutique efficace dans le traitement du LGCB R/R. Associé au GemOx, le glofitamab constitue désormais une nouvelle norme de soins pour les patients non admissibles à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Grâce à une sélection rigoureuse des patients, à une surveillance structurée et à une prise en charge normalisée des toxicités, ces traitements

peuvent être administrés en toute sécurité partout au Canada. Ils constituent également un complément à la thérapie CAR-T et sont susceptibles de jouer un rôle grandissant dans le traitement de première intention.

Auteur correspondant

Christopher Lemieux, M.D., FRCPC, DRCPC
 Courriel : christopher.lemieux.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgations des liens financiers

C.L. : Comité avisé : AbbVie, BMS, Kite-Gilead, Incyte et Roche.

Références

- Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-84.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-5.
- Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307-15.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood*. 2024;143(5):404-16.
- Alarcon Tomas A, Fein JA, Fried S, Flynn JR, Devlin SM, Fingrut WB, et al. Outcomes of first therapy after CD19-CAR-T treatment failure in large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2023;37(1):154-63.
- Shumilov E, Scholz JK, Seib M, Mazzeo P, Wurm-Kuczera R, Vucinic V, et al. Outcomes of bispecific antibody therapy after CAR T-cell failure in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2025;9(15):3955-66.
- Cartron G, Houot R, Al Tabaa Y, Le Bras F, Ysebaert L, Choquet S, et al. Glofitamab in refractory or relapsed diffuse large B cell lymphoma after failing CAR-T cell therapy: a phase 2 LYSA study. *Nat Cancer*. 2025.
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
- Crombie JL, Graff T, Falchi L, Karimi YH, Bannerji R, Nastoupil L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3xCD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. 2024;143(16):1565-75.
- Fleury I, MacDonald D, Shafey M, Christofides A, Sehn LH. Optimal use of bispecific antibodies for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Canada. *Curr Oncol*. 2025;32(3).
- MacDonald D, Puckrin R, Skrabek P, Lam S, Jayakar J, Fleury I, et al. Practical Guidance for the expanded implementation and provision of bispecific antibodies for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) across Canada. *Curr Oncol*. 2025;32(8).
- Columvi Glofitamab injection Product Monograph. Hoffmann-La Roche Limited. Mississauga, ON; September 16, 2025.
- Epkinly epcoritamab injection Product Monograph. AbbVie Corporation. St-Laurent, Quebec; April 2024.
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a Phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2238-47.
- Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 2024;38(12):2653-62.
- Brooks TR, Zabor EC, Bedelu Y, Yang X, Karimi YH, Nefved AN, et al; Real-world outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma treated with epcoritamab or glofitamab. *Blood*. Published online July 15, 2025.
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-31.
- Ayers EC, Margolis D, Landsburg DJ. Real world outcomes in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma receiving palliative intent therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(10):661-7.
- Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024;404(10466):1940-54.
- Marshalek JP, Qing X, Dragan M, Tomassetti S. Retrospective study of CD20 expression loss in relapsed or refractory B-cell non-hodgkin lymphoma. *J Hematol*. 2024;13(6):268-77.
- Ferreri AJ, Dognini GP, Verona C, Patriarca C, Doglioni C, Ponzoni M. Re-occurrence of the CD20 molecule expression subsequent to CD20-negative relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):e1-2.
- Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3698-715.
- Vaidya R, Torres Lopez A, Awan F, Hrom J, Rivera-Rodriguez N, Lee EH, et al. ABCL-1224: Updated results from EPCORE NHL-6: phase 2 study of subcutaneous epcoritamab as outpatient treatment for 2L+ relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(supplement 1):S790-S1.
- Falchi L, Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Dickinson M, Cartron G, et al. Dexamethasone is associated with reduced frequency and intensity of cytokine release syndrome compared with alternative corticosteroid regimens as premedication for glofitamab in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2025;110(4):999-1004.
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38.
- Crochet G, Iacoboni G, Couturier A, Bachy E, Iraola-Truchuelo J, Gastinne T, et al. Efficacy of CAR T-cell therapy is not impaired by previous bispecific antibody treatment in large B-cell lymphoma. *Blood*. 2024;144(3):334-8.
- Melody M, Gordon LI. Sequencing of cellular therapy and bispecific antibodies for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2024;109(10):3138-45.

À propos de l'auteur



Jesse Shustik, M.D., FRCPC

Le Dr Jesse Shustik est hématologue-oncologue au *BC Cancer-Surrey Centre*, en Colombie-Britannique. Il s'intéresse principalement aux hémopathies lymphoïdes et au myélome multiple, et participe activement aux essais cliniques sur le myélome menés dans son centre. Il est le représentant local du *Canadian Myeloma Research Group* (CMRG) dans son centre et a été responsable provincial du programme sur le myélome du BC Cancer.

Affiliation de l'auteur : Département d'oncologie médicale, *BC Cancer-Surrey Centre*, Surrey, C.-B.

Toxicités spécifiques de thérapies innovantes dans le myélome multiple : regard sur le bélantamab mafodotine, le talquétamab et le sélinexor

Jesse Shustik, M.D., FRCPC

Introduction

Les récents progrès en matière de survie chez les patients atteints de myélome multiple (MM) sont en grande partie attribuables à l'introduction de trois classes principales de médicaments : les immunomodulateurs (IMiD), les inhibiteurs du protéasome (IP) et les anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD38¹. Malheureusement, la majorité des patients développent inévitablement une résistance à ces trois classes de médicaments, et la survie dans ce contexte est demeurée mauvaise²⁻³.

Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques exploitant de nouveaux modes d'action ont montré des niveaux d'activité élevés dans le myélome récidivant et promettent de transformer le paysage thérapeutique⁴⁻⁵. Citons en exemples, la thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques

chimériques (CAR-T), les anticorps bispécifiques (AcBs), les conjugués anticorps-médicaments (CAM) et les inhibiteurs sélectifs de l'export nucléaire. Ces thérapies ont cependant été associées à des profils de toxicité distincts, avec des effets indésirables rarement observés avec les thérapies conventionnelles contre le MM. Les toxicités liées au traitement représentent un fardeau de plus en plus important pour la santé des patients atteints de myélome, en raison des améliorations apportées au contrôle à long terme de la maladie et à la survie grâce aux traitements actuels. Il est donc nécessaire de mettre au point des stratégies efficaces de gestion de la toxicité afin de minimiser les complications et de préserver la qualité de vie des patients.

Le présent article se concentrera sur les toxicités uniques associées à trois agents qui ont récemment été approuvés pour le traitement

Étude	Type d'étude	Population	Traitement	Taux de réponse	SSP	SG	Toxicité
DREAMM-7⁸	Phase 3 randomisée, à devis ouvert	MM R/R, au moins 1 ligne antérieure de traitement (n = 494)	Bras standard (DVd) Bortézomib 1,3 mg/m ² SC, les jours 1,4,8,11/cycles de 21 jours), 8 cycles Dexaméthasone 20 mg PO, le jour même et le lendemain de chaque dose de bortézomib, 8 cycles Daratumumab 16 mg/kg IV, toutes les semaines pour les cycles 1 à 3, toutes les 3 semaines pour les cycles 4 à 8, toutes les 4 semaines pour le cycle 9 et suivants, jusqu'à progression Bras expérimental (BVd) Bortézomib, comme dans le bras standard (ci-haut) Dexaméthasone, comme dans le bras standard (ci-haut) Bélatamab mafodotine 2,5 mg/kg IV, au jour 1 du cycle de 21 jours, jusqu'à la progression	BVd vs DVd TRO : 83 vs 71 % TBRP : 66 à 46 % RC : 35 vs 17 % MRM-Taux de négativité : 39 vs 17 %	SSP médiane : BVd : 36,6 mois DVd : 13,4 mois (RRI : 0,41; p < 0,001)	SG à 18 mois : BVd : 84 % DVd : 73 % (RRI : 0,57; p = NS)	Thrombocytopénie, grades 3-4 BVd : 55 % DVd : 35 % Infection, grades 3-4 BVd : 31 % DVd : 20 % Événements indésirables oculaires, tous les grades BVd : 79 % DVd : 29 % Événements indésirables oculaires, grades 3-4 BVd : 34 % DVd : 3 %
DREAMM-8⁹	Phase 3 randomisée, à devis ouvert	MM R/R, au moins 1 ligne de traitement, et exposition antérieure à la lénalidomide (n = 302)	Bras standard (PvD) Bortézomib 1,3 mg/m ² SC, les jours 1,4,8,11/cycles de 21 jours, cycles 1 à 8, puis les jours 1,8/cycle de 21 jours pour le cycle 9 et les suivants, jusqu'à la progression Pomalidomide 4 mg PO, les jours 1 à 14/cycles de 21 jours, jusqu'à la progression Dexaméthasone 20 mg PO, le jour même et le lendemain de chaque dose de bortézomib, jusqu'à la progression Bras expérimental (BPd) Bélatamab mafodotine 2,5 mg IV cycle 1, puis 1,9 mg/kg IV toutes les 4 semaines au cycle 2 et suivants, jusqu'à la progression Pomalidomide 4 mg PO, les jours 1 à 21/cycles de 28 jours, jusqu'à la progression Dexaméthasone 40 mg PO 1 fois par semaine, jusqu'à la progression	BPd vs PvD TRO : 77 vs 72 % TBRP : 64 vs 38 % RC : 40 vs 16 % Taux de négativité de la MRM : 32 vs 5 %	SSP à 12 mois BPd : 71 % PvD : 51 % (RRI 0,77; p = NS)	SG à 12 mois BPd : 83 % PvD : 76 % (RRI 0,77; p = NS)	Thrombocytopénie, grades 3-4 BPd : 24 % PvD : 20 % Infection, grades 3-4 BPd : 49 % PvD : 26 % Oculaire, tous les grades BPd : 89 % PvD : 30 % Oculaire, grades 3-4 BPd : 43 % PvD : 2 %
MonumenTAL-1²⁰	Phase 1/2	MM R/R, au moins 3 lignes de traitement, incluant un IMiD, un IP et un AcM anti-CD38 (n = 375)	Posologie de phase 2 recommandée : Talquetamab 0,4 mg/kg SC 1 fois par semaine OU Talquetamab 0,8 mg/kg SC toutes les 2 semaines	0,4 mg/kg 1 fois par semaine : TRO : 74 % TBRP : 59 % RC : 33 % 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines : TRO : 69 % TBRP : 59 % RC : 40 %	SSP médiane 0,4 mg/kg 1 fois par semaine : 7,5 mois 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines : 11,2 mois	SG à 12 mois : 0,4 mg/kg 1 fois par semaine : 76 % 0,8 mg/kg toutes les 2 semaines : 77 %	SLC : Tous les grades : 76 % Grades 3-4 : 1,5 % ICANS : Tous les grades : 8 % Grades 3-4 : 2 % Infection : Tous les grades : 64 % Grades 3-4 : 19 % Dysgueisie : Tous les grades : 72 % Éruptions cutanées : Tous les grades : 35 % Grades 3-4 : 3,5 % Toxicité cutanée non éruptive : Tous les grades : 65 % Grades 3-4 : 0,3 % Liée aux ongles : Tous les grades : 55,5 Perte de poids : Tous les grades : 40 % Grades 3-4 : 3 %

Étude	Type d'étude	Population	Traitement	Taux de réponse	SSP	SG	Toxicité
BOSTON²⁶	Phase 3 randomisée, à devis ouvert	MM R/R, 1 à 3 lignes antérieures	Bras standard : Vd Bortézomib 1,3 mg/m² SC, les jours 1,4,8,11/cycles de 21 jours, cycles 1 à 8, puis 1,3 mg/m² SC les jours 1,8,15,22/cycle de 35 jours pour le cycle 9 et suivants, jusqu'à la progression Dexaméthasone 20 mg PO le jour même et le lendemain de chaque dose de bortézomib, jusqu'à la progression Bras expérimental : SVd Sélinexor 100 mg PO, les jours 1,8,15,22,29/cycle de 35 jours, jusqu'à la progression Bortézomib 1,3 mg/m² SC, les jours 1,8,15,22/cycle de 35 jours, jusqu'à la progression Dexaméthasone 20 mg PO, le jour même et le lendemain de chaque dose de bortézomib, jusqu'à la progression	SVd vs Vd TRO : 76 vs 62 % TBRP : 45 vs 32 % RC : 17 vs 10 %	SSP médiane : SVd : 13,9 mois Vd : 9,5 mois (RRI : 0,7; $p = 0,0075$)	SG médiane : SVd : NA Vd : 25 mois (RRI : 0,84; $p = NS$)	Thrombocytopénie : grade 3-4 : SVd : 39 % Vd : 17 % Neutropénie : Grades 3-4 : SVd : 9 % Vd : # % Fatigue : Tous les grades/grades 3-4 : SVd : 42/18 % Vd : 13/1 % Nausées : Tous les grades/grades 3-4 : SVd : 50/10 % Vd : 8/0 % Diarrhée : Tous les grades/grades 3-4 : SVd : 32/25 % Vd : 6/1 % Perte de poids : Tous les grades/grades 3-4 : SVd : 26/12 % Vd : 2/1 %

Tableau 1. Essais pivots (bélantamab mafodotine, talquetamab, sélinexor); avec l'aimable autorisation de Jesse Shustik, M.D., FRCPC.

Abréviations : **BPd** : bélantamab, pomalidomide, dexaméthasone; **BVd** : bélantamab, bortézomib, dexaméthasone; **DVd** : daratumumab, bortézomib, dexaméthasone; **ICANS** : *immune cell-associated neurologic syndrome* (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices); **IMiD** : agent immunomodulateur; **IV** : intraveineux; **MM R/R** : myélome multiple récidivant ou réfractaire; **MRM** : maladie résiduelle minimale; **NA** : non atteinte; **NS** : non significatif; **PO** : per os; **PVd** : pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone; **RC** : réponse complète; **RRI** : rapport des risques instantanés; **SC** : sous-cutané; **SG** : survie globale; **SLC** : syndrome de libération de cytokines; **SSP** : survie sans progression; **SVd** : sélinexor, bortézomib, dexaméthasone; **TBRP** : très bonne réponse partielle; **TRO** : taux de réponse objective; **Vd** : bortézomib, dexaméthasone.

du MM récidivant ou réfractaire (R/R). D'abord, le bélantamab mafodotine, un conjugué anticorps-médicament qui se lie à l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) qui présente une toxicité oculaire. Le talquétamab, un anticorps bispécifique qui cible à la fois le CD3 et l'antigène du membre D du groupe 5 de la famille C des récepteurs couplés à la protéine G (de l'anglais, *G protein-coupled receptor family C group 5 member D*, GPRC5D) qui induit des toxicités orales et cutanées. Et finalement, le sélinexor, un inhibiteur sélectif de l'export nucléaire qui affiche des toxicités hématologiques, gastro-intestinales et constitutionnelles. Les principaux essais cliniques menés sur ces agents sont résumés dans le **tableau 1**.

Bélantamab mafodotine

Le bélantamab mafodotine est le premier conjugué anticorps-médicament (CAM) humanisé ciblant le BCMA, un récepteur de surface cellulaire exprimé de manière ubiquitaire sur les plasmocytes⁵. Les études de phase 1/2 sur le bélantamab en monothérapie ont démontré une activité significative dans le MM R/R, bien que son adoption soit compliquée par une toxicité oculaire fréquente et l'absence de bénéfice par rapport au traitement standard dans un essai randomisé⁶⁻⁷. Les essais pivots de phase III DREAMM-7/DREAMM-8 ont démontré le bénéfice de schémas thérapeutiques d'associations contenant du bélantamab chez les patients atteints d'un MM récidivant après une ou plusieurs lignes de traitement antérieures, par rapport aux schémas thérapeutiques standard⁸⁻⁹. Dans l'étude DREAMM-7, le BVd (bélantamab, bortézomib, dexaméthasone) a été associé à une prolongation significative de la survie sans progression (SSP) par rapport au DVd (daratumumab, bortézomib, dexaméthasone) (SSP médiane de 36,6 mois contre 13,4 mois; rapport des risques instantanés [RRI] : 0,41), avec des preuves d'un bénéfice de survie globale lors du suivi actualisé^{8,10}. Dans l'étude DREAMM-8, le BPd (bélantamab, pomalidomide, dexaméthasone) a démontré une amélioration significative de la SSP par rapport au traitement standard PVD (pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone) (SSP estimée à 12 mois, 71 % contre 51 %; RRI : 0,52)⁹. Les schémas BVd/BPd sont approuvés par Santé Canada pour le traitement du MM R/R, avec des indications spécifiques conformes aux critères d'inclusion des études DREAMM-7/8.

La toxicité à l'épithélium cornéen est un effet connu du traitement par CAM et survient fréquemment chez les patients recevant le bélantamab. Les symptômes oculaires courants comprennent la sécheresse oculaire, la photophobie et la diminution de l'acuité visuelle, et sont associés à des modifications microkystiques de l'épithélium cornéen lors de l'examen oculaire à la lampe à fente¹¹. Les mécanismes exacts de la toxicité oculaire restent incertains, mais l'hypothèse est qu'ils sont liés à un effet hors cible du CAM dans les cellules épithéliales cornéennes et à l'apoptose qui en résulte en raison de la libération intracellulaire du composant cytotoxique, le monométhylauristatine F (MMAF). L'incidence de la toxicité oculaire de tous grades et de grades 3-4 a varié respectivement entre 70 et 90 % et 30 et 55 % des patients dans les essais prospectifs sur le bélantamab en monothérapie et en association^{6,8-9,12}. Il convient de noter que les affections oculaires préexistantes (p. ex., cataracte, glaucome, acuité visuelle de base > 20/50) n'ont pas été exclues des essais sur le bélantamab, et qu'aucun lien entre les affections oculaires de base et un risque accru d'effets indésirables oculaires n'a été observé de manière constante^{8-9,13}.

Des examens ophtalmologiques en série étaient obligatoires pour les patients recevant des traitements contenant du bélantamab dans les études DREAMM-7/8. Les résultats ophtalmologiques ont été classés selon une échelle de kératopathie et d'acuité visuelle (KVA) intégrant les résultats de l'examen de la cornée à la lampe à fente et les variations de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) (**tableau 2 et 3**)^{8-9,14}. Les modifications posologiques prévues par le protocole dans les deux essais étaient principalement basées sur les résultats des examens ophtalmologiques, avec des reports de dose jusqu'à la résolution et/ou une réduction de dose requise pour les patients présentant des résultats de grade ≥ 2 . Dans l'ensemble, des reports de dose dus à une toxicité oculaire sont survenus chez 78/75 % des patients sous BVd/BPd, et des réductions de dose chez 44/57 % d'entre eux, la majorité des patients ayant connu un premier événement après les deux premiers cycles de traitement. Les patients ont généralement présenté plusieurs épisodes de toxicité ophtalmique. Dans les 2 études, environ 55 % des patients qui ont présenté un événement ophtalmique de grade ≥ 2 et connu trois occurrences ou plus. La toxicité oculaire

	DREAMM-7 ^{8,14}	DREAMM-8 ^{9,14}
Posologie standard du bélantamab	2,5 mg/kg IV 1 fois toutes les 3 semaines	2,5 mg/kg IV cycle 1, Puis 1,9 mg/kg IV 1 fois toutes les 4 semaines (cycle 2 et suivants)
Modification posologique (Dose réduite, niveau 1)	1,9 mg/kg IV toutes les 3 semaines	1,9 mg/kg IV toutes les 8 semaines
Incidence d'OEO de grade ≥ 2	86 %	87 %
Temps médian avant le premier événement oculaire de grades ≥ 2 OEO	6 semaines	5 semaines
Taux de résolution du premier événement de grades ≥ 2 OEO	81 %	86 %
Temps à la résolution, premier événement de grades ≥ 2 OEO	12 semaines	16 semaines
Diminution de l'acuité visuelle 20/50, incidence	34 %	34 %
Diminution de l'acuité visuelle 20/200, incidence	2 %	1 %
Taux de résolution, diminution de l'acuité visuelle à 20/50	94 %	84 %
Temps à la résolution, diminution de l'acuité visuelle à 20/50	9 semaines	8 semaines
Proportion du temps passé dans l'étude avec une acuité visuelle $< 20/50$	11 %	14 %
Toxicité oculaire menant à un report de la dose, incidence	78 %	75 %
Toxicité oculaire menant à une diminution de la dose, incidence	44 %	57 %
Toxicité oculaire menant à l'arrêt du traitement, incidence	9 %	9 %

Tableau 2. Effets indésirables oculaires associés au bélantamab mafodotine, études DREAMM-7/8.^{8-9,15}

Abréviations : IV : intraveineux; OEO : observé à l'examen ophtalmologique.

	Événements signalés à l'échelle de kératopathie et d'acuité visuelle (KVA)	Modifications posologiques recommandées
Grade 1	Anomalie(s) observée(s) à l'examen de la cornée - Kératopathie ponctuée superficielle d'intensité légère^a Variation de la MAVC^b - Diminution d'une ligne par rapport au départ (acuité visuelle en équivalent Snellen)	- Poursuivre l'administration du bélantamab à la dose des renseignements d'ordonnance - Une évaluation ophtalmologique peut être prévue afin de confirmer que les trouble(s) oculaire(s) ne s'aggrave(nt) pas
Grade 2	Anomalie(s) observée(s) à l'examen de la cornée - Kératopathie ponctuée superficielle d'intensité modéré^c Variation de la MAVC^b - Diminution de deux lignes ou plus par rapport au départ (acuité visuelle en équivalent Snellen non inférieure à 20/200)	- Utiliser la posologie toutes les 8 semaines et maintenir le nouvel intervalle posologique, à condition que le rétablissement atteigne un grade 1 - Si les événements oculaires restent de grade 2 après 8 semaines OU si des événements oculaires de grade 2 réapparaissent après un rétablissement initial au grade 1, envisager de prolonger l'intervalle posologique à 12 semaines - Si l'intervalle posologique dépasse 12 semaines, réduire la dose de bélantamab^e
Grade 3	Anomalie(s) observée(s) à l'examen de la cornée - Kératopathie ponctuée superficielle d'intensité grave^d Variation de la MAVC^b - Diminution de trois lignes ou plus par rapport au départ (acuité visuelle en équivalent Snellen non inférieure à 20/200)	- Réduire la dose de bélantamab^e ET prolonger l'intervalle entre les doses à au moins 12 semaines et maintenir le nouvel intervalle entre les doses, à condition que le patient se soit rétabli à un grade 1 - Si l'intervalle posologique dépasse 16 semaines, réduire davantage la dose de bélantamab^e
Grade 4	Anomalie(s) observée(s) à l'examen de la cornée - Anomalie de l'épithélium cornéen Variation de la MAVC^b - Diminution de l'acuité visuelle en équivalent Snellen inférieure 20/200	- Envisager d'interrompre le traitement jusqu'à un retour à un grade 1 - Si la poursuite du traitement par bélantamab est envisagée, réduire la dose de bélantamab ET prolonger l'intervalle entre les doses à au moins 12 semaines et maintenir le nouvel intervalle entre les doses.

Tableau 3. Modifications posologiques recommandées pour le bélantamab mafodotine à la suite d'événements oculaires tels que définis par l'échelle KVA; *adapté de Terpos et al., 2024.*

^aKératopathie ponctuelle superficielle légère (aggravation documentée par rapport à la valeur initiale), avec ou sans symptômes.

^bModifications de l'acuité visuelle dues à des anomalies cornéennes liées au traitement.

^cKératopathie ponctuelle superficielle d'intensité modérée avec ou sans dépôts d'aspect microkystique épars, opacité (*haze*) sous-épithéliale périphérique ou nouvelle opacité stromale périphérique.

^dKératopathie ponctuelle superficielle d'intensité grave avec ou sans dépôts d'aspect microkystique diffus au centre de la cornée, opacité (*haze*) sous-épithéliale centrale ou nouvelle opacité stromale centrale.

^eIl existe peu de données sur l'efficacité du bélantamab à des doses inférieures à 1,9 mg/kg; dans la mesure du possible, l'administration de doses inférieures à 1,9 mg/kg doit être évitée.

Abbréviations : **KVA** : échelle de kératopathie et d'acuité visuelle; **MAVC** : meilleure acuité visuelle corrigée.

était toutefois réversible avec l'interruption du traitement chez la majorité des patients. Dans une analyse regroupée des deux études, une résolution documentée des événements oculaires de grade ≥ 2 est survenue dans 83 % des cas, à la date limite de collecte des données, avec un délai médian avant la résolution de 12 semaines¹⁴. Chez les patients présentant une réduction de l'acuité visuelle inférieure à 20/50 dans les études DREAMM-7/8, 85 à 95 % ont vu leur vision s'améliorer pour atteindre l'acuité visuelle de base, avec un délai médian de résolution de 8 à 9 semaines. Une amélioration a été observée chez tous les patients présentant une réduction de l'acuité visuelle à moins de 20/200 (1 à 2 % des patients traités par bélantamab dans les deux études)^{8-9,14}. L'arrêt du traitement en raison d'une toxicité oculaire est survenu chez 9 % des patients dans les deux essais.

Les reports et les modifications de la dose de bélantamab ont entraîné un allongement progressif de l'intervalle de traitement dans les études DREAMM-7/8, sans toutefois compromettre l'efficacité. Dans les deux études, l'intervalle médian entre les doses a augmenté au fil du temps, passant des intervalles initiaux spécifiés dans le protocole de 3 à 4 semaines à 8 à 12 semaines après les 9 premiers mois¹⁴. Cependant, parmi les patients traités par BVd ayant subi au moins un report prolongé de la dose (> 2 cycles), la SSP médiane était de 36,6 mois, soit similaire à celle de l'ensemble du groupe BVd de l'étude DREAMM-7. Dans l'étude DREAMM-8, la SSP estimée à 12 mois était de 90 % chez les patients traités par BPd ayant subi au moins un report prolongé de la dose. Parmi les patients nécessitant des reports prolongés de la dose de bélantamab, 85 à 90 % avaient déjà obtenu au moins une réponse partielle (RP) avant le premier report prolongé, et jusqu'à 90 % des patients ont ensuite obtenu au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) après le report.

Des lignes directrices pratiques ont été élaborées pour la prise en charge de la toxicité oculaire associée au bélantamab mafodotiné (**tableau 3**)¹³. La collaboration multidisciplinaire entre les médecins traitants et les professionnels de la vue reste un élément essentiel du traitement et doit inclure des stratégies éducatives communes, des voies de communication efficaces et des modèles de rapport clairs pour les résultats des examens ophtalmologiques. Des évaluations ophtalmologiques régulières restent obligatoires pendant les premiers cycles du traitement.

Chez les patients ne présentant pas de toxicité continue, un questionnaire sur la vision intégrant les symptômes oculaires et les effets sur les activités quotidiennes a été proposé comme outil de dépistage pour les cliniciens traitants, éliminant ainsi la nécessité d'une évaluation régulière par un ophtalmologiste chez les patients ne présentant pas de symptômes. Dans une évaluation préliminaire menée auprès de patients traités dans un essai prospectif sur le bélantamab, les patients suivis à l'aide d'un outil anamnétique lié à la vision n'ont présenté aucune différence dans les taux de toxicité oculaire de haut grade par rapport aux patients soumis à un examen ophtalmologique régulier¹⁵. Dans la monographie actuelle de Santé Canada, un examen ophtalmologique est obligatoire avant chaque dose pendant les 6 premiers cycles du traitement par bélantamab, mais peut ensuite être réduit à une fois tous les 3 mois, et chaque fois que cela est indiqué sur le plan clinique chez les patients ne présentant pas de modifications cornéennes ou visuelles au cours des 6 premiers cycles¹⁶.

Pour la prévention de la toxicité oculaire et la prise en charge des symptômes légers, il est recommandé aux patients d'utiliser régulièrement des larmes artificielles sans agent de conservation et d'éviter le port de lentilles de contact dès le début du traitement. En cas d'effets indésirables oculaires de grade ≥ 2 , les directives actuelles recommandent de retarder la dose jusqu'à la résolution et de prolonger ensuite l'intervalle entre les doses à 8-12 semaines¹³. L'utilisation d'intervalles plus longs (8-12 semaines) entre les doses de bélantamab comme traitement initial a également été explorée dans des études récentes sur les associations thérapeutiques et pourrait devenir le standard de soins à l'avenir^{12,17}.

Talquéamab

Le talquéamab est un anticorps bispécifique humanisé de type IgG4, premier de sa classe, dirigé contre le récepteur CD3 sur les lymphocytes T et contre GPRC5D, un récepteur transmembranaire orphelin fortement exprimé sur les plasmocytes malins, mais peu exprimé sur les plasmocytes normaux et d'autres tissus humains¹⁸. Le GPRC5D est fortement exprimé dans la moelle osseuse des patients atteints de MM et a été associé à des caractéristiques cliniques défavorables. L'expression du GPRC5D dans les tissus normaux a été évaluée à l'aide

de techniques analytiques sensibles. Outre les plasmocytes, la protéine GPRC5D est également exprimée dans les tissus sains, comme sur les cellules épithéliales des tissus kératinisés de la peau, de la langue, dans les follicules pileux et les glandes eccrines.

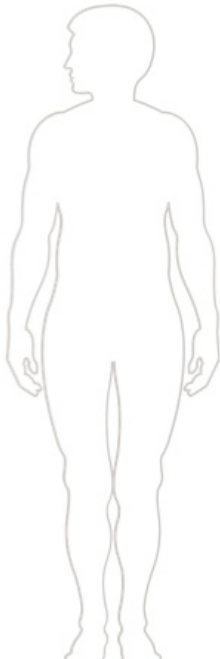
Dans l'étude de phase 1-2 MonumenTAL-1, la première étude chez l'homme, le talquétabam a été évalué chez des patients atteints d'un MM R/R ayant déjà reçu de nombreux traitements, avec une médiane de 6 lignes de traitement antérieures, dont 75 % des patients présentant une triple résistance aux IMiD, aux IP et aux AcM anti-CD38¹⁹. Dans une analyse actualisée des patients traités aux doses recommandées de phase 2 (0,4 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine et 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines), les taux de réponse objective (TRO) étaient respectivement de 74 % et 69 % pour les doses respectives, la majorité des répondeurs ayant obtenu une TBRP ou mieux. Des taux similaires ont été observés dans une cohorte distincte de patients précédemment traités par une thérapie anti-BCMA redirigeant des lymphocytes T²⁰. Il est intéressant de noter que la fréquence des complications infectieuses et le recours à un traitement de substitution par immunoglobulines ont été moins élevés que ceux rapportés avec les anticorps bispécifiques anti-BCMA.

Les toxicités associées au talquétabam comprennent des événements immunologiques communs à d'autres traitements redirigeant les lymphocytes T (p. ex., le syndrome de libération de cytokines [SLC], le syndrome neurologique associé aux cellules immunitaires [ICANS]) et des toxicités uniques « *sur la cible, hors tumeur* » probablement liées à l'expression du GPRC5D dans les structures épithéliales. La prise en charge du SLC et de l'ICANS associé au talquétabam suit les directives standard pour les traitements redirigeant les lymphocytes T. Les toxicités épithéliales comprennent des effets indésirables oraux, effets indésirables oraux, cutanés et sur les ongles. Ces effets sont généralement légers et entraînent rarement l'arrêt du traitement, mais ils peuvent avoir un impact sur la qualité de vie et nécessitent une surveillance étroite afin de garantir l'observance thérapeutique^{18,21}.

Des toxicités orales, notamment la dysgueusie, la bouche sèche et la dysphagie, sont fréquemment observées avec le talquétabam. Des modifications du goût ont été rapportées chez environ 75 % des patients dans

l'étude Monumental-1²⁰. Le mécanisme expliquant la dysgueusie en tant qu'effet sur la cible du talquétabam reste incertain, car l'expression du GPRC5D sur la langue est limitée aux papilles filiformes, qui ne sont pas responsables du goût²¹. Les modifications du goût apparaissent généralement dans les 1 à 2 mois suivant le début du traitement, sont souvent persistantes et peuvent s'accompagner d'une perte de poids cliniquement significative, survenant chez environ 40 % des patients²¹. Divers traitements de soutien ont été utilisés pour pallier la dysgueusie, notamment des bains de bouche à base de stéroïdes, des suppléments de zinc et de biotine et des substituts salivaires, mais leur efficacité n'est pas clairement établie. Les modifications de la dose de talquétabam ont été suggérées comme la stratégie d'atténuation la plus efficace pour la toxicité bucco-dentaires^{18,21}. Les patients doivent être évalués pour détecter toute comorbidité bucco-dentaire, notamment une candidose buccale, une maladie parodontale et des carences vitaminiques entraînant une glossite. Un soutien nutritionnel peut être nécessaire pour minimiser la perte de poids. Dans l'étude Monumental-1, la perte de poids était évidente dès le début, mais elle s'est globalement stabilisée ou légèrement améliorée au fil du temps, et les cas de perte de poids de grade > 3 (définie comme une diminution > 20 % par rapport au poids initial) étaient rares²⁰.

Les effets indésirables cutanés associés au talquétabam comprennent des éruptions cutanées et des affections cutanées « non éruptives », telles que la sécheresse cutanée, le prurit et l'exfoliation cutanée, touchant le plus souvent les paumes et la plante des pieds²¹⁻²². Les toxicités cutanées sans éruption cutanée sont plus fréquentes, survenant chez environ deux tiers des patients, et nécessitent l'utilisation prophylactique ou précoce d'émollients (p. ex., crème à 12 % de lactate d'ammonium ou à 10 % d'urée) et l'utilisation d'un écran solaire pour les patients présentant une photosensibilité. Les éruptions cutanées surviennent généralement au cours du premier mois de traitement et disparaissent dans la plupart des cas grâce à l'utilisation d'antihistaminiques, de corticostéroïdes topiques à faible ou moyenne puissance, ou à des traitements de courte durée par corticostéroïdes oraux pour les éruptions plus étendues. En cas d'éruptions persistantes, il peut être nécessaire de consulter un dermatologue afin d'envisager une biopsie cutanée. Des modifications au niveau des ongles surviennent chez 50 à 60 % des patients et



El oraux	Dysgueusie¹ Incidence : 72,3 % Grades 3/4 : n.d. Temps avant l'apparition : 13 à 20 jours Résolus : 38,3 % Arrêt de traitement : 0,6 %	Dysphagie Incidence : 24,2 % Grades 3/4 : 0,9 % Temps avant l'apparition : 21 à 29 jours Résolue : 65,9 % Arrêt de traitement : 0 %	Sécheresse de la bouche Incidence : 36,0 % Grades 3/4 : 0 % Temps avant l'apparition : 19 à 26 jours Résolue : 39,0 % Arrêt de traitement : 0 %
El liés à la peau et aux ongles (éruption cutanée et trouble de la peau sans éruption cutanée)	Éruption cutanée⁴ Incidence : 34,8 % Grades 3/4 : 3,5 % Temps avant l'apparition : 20 à 27 jours Résolus : 78,9 % Arrêt de traitement : 0 %	Troubles de la peau sans éruption cutanée⁶ Incidence : 65,2 % Grades 3/4 : 0,3 % Temps avant l'apparition : 26 à 30 jours Résolus : 59,4 % Arrêt de traitement : 0,9 %	El unguéal⁵ Incidence : 55,5 % Grades 3/4 : 0 % Temps avant l'apparition : 64 à 69 jours Résolus : 29,5 % Arrêt de traitement : 0 %
Perte pondérale Incidence : 39,5 % ² Grades 3/4 : 3,2 % Temps avant l'apparition : 87 à 91 jours ³ Résolue : 38,7 % Arrêt de traitement : 0,9 %			

Figure 1. Résumé des principaux EI associés au talquétab; d'après Chari et al, 2024; <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

¹Comprend la dysgueusie, l'agueusie, l'hypogueusie et les troubles généraux du goût.

²Le nombre de patients présentant une perte de poids ≥ 10 % par rapport à la valeur initiale dans les cohortes recevant 0,4 mg/kg toutes les semaines, 0,8 mg/kg toutes les deux semaines et ayant déjà subi une redirection des lymphocytes T était respectivement de 37,1 %, 32,4 % et 29,4 %.

³Le délai d'apparition de la perte de poids est rapporté pour les patients présentant une diminution ≥ 10 % de leur poids par rapport à la valeur initiale.

⁴Comprend les éruptions cutanées, les éruptions maculopapuleuses, les éruptions érythémateuses et les érythèmes.

⁵Comprend la décoloration des ongles, les troubles des ongles, l'onycholyse, l'onychomadèse, l'onychoclasie, la dystrophie des ongles, la toxicité des ongles et les stries des ongles.

⁶Comprend l'exfoliation cutanée, la peau sèche, le prurit et le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Abréviations : EI : effets indésirables; n.d. : non disponible.

persistent généralement pendant toute la durée du traitement, mais elles entraînent rarement une modification de la posologie ou l'arrêt du traitement.

Dans l'ensemble, les modifications de dose ont été peu fréquentes pour les toxicités orales (7 % des patients), cutanée (5 %) et unguéale (1 %) dans l'étude Monumental-1, et l'arrêt du traitement n'a concerné que 2 % des patients pour les toxicités orales et dermatologique combinées²⁰⁻²¹. Malgré les traitements de soutien décrits ci-dessus, la réduction de la dose de talquétab ou de la fréquence du

traitement a été suggérée comme la mesure la plus efficace pour garantir la tolérance à long terme du traitement chez les patients présentant des effets indésirables bucco-dentaires ou cutanés importants²¹. Dans une sous-cohorte de l'étude Monumental-1, les patients qui ont obtenu au moins une réponse partielle ont subi une réduction prospective de la dose de talquétab ou un allongement de l'intervalle entre les traitements : malgré les réductions de dose, tous les patients ont maintenu leur réponse, avec une tendance à la réduction des toxicités cutanées et buccales²³. Le développement de systèmes

de classification des toxicités plus perfectionnés et de stratégies rationnelles de modification des doses est actuellement considéré comme une priorité absolue^{18,21}.

Sélinexor

Le sélinexor est un inhibiteur sélectif de l'export nucléaire, premier de sa catégorie, administré par voie orale, dont l'activité est établie dans le traitement du MM. Son mode d'action repose sur l'inhibition de l'exportine 1 (XPO1), une protéine d'export nucléaire responsable du transport de plus de 200 protéines « cargo » du noyau cellulaire vers le cytoplasme, ce qui entraîne la rétention des protéines suppressives de tumeurs dans le noyau et le blocage du transfert de l'ARNm des oncoprotéines vers le cytoplasme²⁴. Bien que son utilisation initiale ait été basée sur des études démontrant des TRO de 25 à 30 % (en association avec la dexaméthasone seule) chez des populations de patients ayant déjà reçu de nombreux traitements, le développement ultérieur du sélinexor s'est concentré sur une thérapie combinée à plusieurs médicaments avec une utilisation dans les premières lignes de traitement²⁴⁻²⁵. Dans l'essai de phase 3 BOSTON, le sélinexor hebdomadaire en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (SVd) a démontré, par rapport au traitement standard Vd (bortézomib et dexaméthasone), un TRO statistiquement plus élevé de 76 % contre 62 %, un taux TBRP ou mieux de 45 contre 32 % et une SSP médiane de 13 contre 9,5 mois; RRI : 0,7; $p = 0,0075$. Rappelons que l'essai BOSTON a été mené chez les patients atteints d'un MM R/R ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures²⁶. L'approbation actuelle de Santé Canada pour le sélinexor concerne l'utilisation du régime SVd pour cette indication.

Le sélinexor présente un profil de toxicité distinct qui comprend des effets indésirables hématologiques (thrombocytopénie, neutropénie), gastro-intestinaux (nausées, diarrhées) et constitutionnels (fatigue, anorexie, perte de poids), entraînant des taux élevés d'arrêt précoce du traitement dans les études initiales²⁴⁻²⁵. Alors que ces études utilisaient un schéma posologique plus intensif à raison de deux fois par semaine, l'utilisation ultérieure d'une dose hebdomadaire de sélinexor a été évaluée dans des schémas thérapeutiques combinés, ce qui a conduit à choisir la dose hebdomadaire de 100 mg de sélinexor dans l'étude de phase 3 BOSTON. De manière consensuelle, l'administration hebdomadaire de

sélinexor a réduit la gravité des effets indésirables²⁷, bien que les toxicités observées précédemment soient encore fréquentes. Dans l'étude BOSTON, les toxicités survenant plus fréquemment dans le groupe SVd comprenaient la thrombocytopénie (tous grades/grades 3-4 : 60/39 %), la neutropénie (35/9 %), les nausées (50/8 %), les vomissements (30/4 %), la diarrhée (32/6 %), la fatigue (42/13 %), l'anorexie (35/4 %) et la perte de poids (26/2 %) ²⁶.

Des soins de soutien énergiques et une réduction généreuse de la dose constituent les piliers de la prise en charge de la toxicité du sélinexor. Le fait que les médecins soient à l'aise avec ces deux stratégies est susceptible d'être associé à une meilleure observance du traitement et à de meilleurs résultats²⁷⁻²⁸. Les principales mesures de soutien sont décrites ci-dessous. Bien que la dose initiale de sélinexor dans l'étude BOSTON ait été de 100 mg par semaine, la majorité des patients du groupe SVd (65 %) ont nécessité une réduction de la dose, ce qui a conduit à une dose médiane réelle de sélinexor de 80 mg par semaine dans cette étude. Dans une analyse post hoc, les patients traités par SVd et ayant subi une réduction de la dose de sélinexor ont obtenu de meilleurs résultats que ceux qui n'en ont pas subi (SSP médiane : 16,6 vs 9,2 mois)²⁹. En pratique clinique, des doses hebdomadaires plus faibles de sélinexor (c.-à-d. 40 à 80 mg par semaine) sont généralement efficaces et peuvent être justifiées comme traitement initial chez la majorité des patients. Il est à noter que des études plus récentes sur des associations avec la pomalidomide ou le carfilzomib ont utilisé des doses hebdomadaires de sélinexor comprises entre 40 et 80 mg, avec une efficacité prometteuse³⁰⁻³¹.

La thrombocytopénie représente la toxicité hématologique la plus courante associée au sélinexor et a été attribuée à l'inhibition de la voie de signalisation de la thrombopoïétine au cours de la mégacaryopoïèse précoce. La cinétique de la thrombocytopénie associée au sélinexor est unique : elle survient généralement 2 à 3 semaines après le traitement, entraîne une réduction d'environ 50 % du nombre de plaquettes et disparaît dans les 1 à 2 semaines suivant l'arrêt du traitement^{24,27}. L'utilisation d'agonistes de la thrombopoïétine ou de transfusions de plaquettes a été nécessaire chez environ un quart des patients de l'étude BOSTON, mais les événements hémorragiques cliniquement significatifs ont été rares²⁶. Les lignes directrices actuelles recommandent une réduction de la dose pour les patients dont le nombre de plaquettes est < 50 000 et une interruption du

traitement pour ceux dont le nombre de plaquettes est < 25 000, bien qu'une prudence accrue puisse être nécessaire chez les patients présentant des risques de saignement supplémentaires, tels que l'utilisation concomitante d'anticoagulants²⁷.

Les nausées associées au sélinexor seraient liées aux effets sur le système nerveux central du passage du médicament à travers la barrière hématoencéphalique et nécessitent une prophylaxie antiémétique agressive au début du traitement. Une prophylaxie de routine avec un inhibiteur NK-1 en plus d'un antagoniste 5-HT3 (p. ex., aprépitant et ondansétron, nétupitant et palonosétron) doit désormais être considérée comme le standard. Chez les patients souffrant de nausées persistantes ou ayant un accès limité aux inhibiteurs NK-1, une prophylaxie avec l'olanzapine (2,5 à 5 mg le soir pendant 1 à 3 jours après le sélinexor) peut également être utilisée²⁷. L'incidence des nausées diminue considérablement après les deux premiers mois de traitement, ce qui peut permettre de réduire progressivement le traitement antiémétique.

L'anorexie et la fatigue, qui peuvent être de grade élevé, font partie des autres toxicités non hématologiques fréquentes. La réduction de l'apport alimentaire peut être associée à une perte de poids et à une déshydratation. Il est donc recommandé de surveiller étroitement l'état nutritionnel du patient, de lui administrer des compléments alimentaires riches en calories et de veiller à ce qu'il s'hydrate suffisamment (au moins 2 litres par jour)²⁷. L'hyponatrémie est fréquente et nécessite une surveillance étroite des paramètres biologiques pendant les premiers cycles, et doit être corrigée par des comprimés de chlorure de sodium si nécessaire. La fatigue peut répondre à une optimisation nutritionnelle et au traitement des toxicités gastro-intestinales, mais si la fatigue est persistante, l'utilisation du méthylphénidate a montré des bénéfices.

Conclusion

Le belantamab mafodotine, le talquétabamab et le sélinexor sont de nouvelles thérapies ciblées dont l'activité a été prouvée dans le myélome multiple récidivant et qui constituent des options thérapeutiques intéressantes chez les patients présentant une récurrence après un traitement par IMiD, par IP et/ou par AcM anti-CD38. Bien que ces agents soient associés à des profils d'effets indésirables distincts, l'arrêt du traitement en raison de la toxicité n'est nécessaire que

chez une minorité de patients. L'optimisation de la posologie après l'approbation initiale et l'expérience accrue des cliniciens avec ces agents permettent également d'améliorer l'administration du traitement et les résultats. L'utilisation de ces agents pourrait encore évoluer avec l'étude de nouvelles associations de médicaments, de leur utilisation dans des lignes de traitement plus précoces et de l'exploration d'approches à durée fixe.

Auteur correspondant

Jesse Shustik, M.D., FRCPC

Courriel : jshustik@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

J.S. : Aucune à déclarer.

Références

1. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):45. doi: 10.1038/s41572-024-00529-7.
2. Visram A, De La Torre A, White D, Su J, Masih-Khan E, Chu M, et al. Real world data on outcomes of anti-CD38 antibody treated, including triple class refractory, patients with multiple myeloma: a multi-institutional report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):181. doi: 10.1038/s41408-023-00946-z.
3. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371-1376. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2.
4. Van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet*. 2023;402(10396):142-158. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00521-4.
5. Neri P, Leblay N, Lee H, Gulla A, Bahlis NJ, Anderson KC. Just scratching the surface: novel treatment approaches for multiple myeloma targeting cell membrane proteins. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(8):590-609. doi: 10.1038/s41571-024-00913-y.
6. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-221. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30788-0.
7. Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol*. 2023;10(10):e801-e812. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00243-0.

8. Hungria V, Robak P, Hus M, Zherebtsova V, Ward C, Ho PJ, et al. Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(5):393-407. doi: 10.1056/NEJMoa2405090.
9. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, Delimpasi S, Vorobyev V, Quach H, et al. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and dexamethasone in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(5):408-421. doi: 10.1056/NEJMoa2403407..
10. Hungria V, Robak P, Hus M, Zherebtsova V, Ward C, Ho PJ, et al. Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: overall survival analysis and updated efficacy outcomes of the phase 3 Dreamm-7 trial. *Blood* 2024;144(Supplement 1):772.
11. Lee V, Hultcrantz M, Petrone S, Lewis EW, Banna H, Lichtman E, et al. Characterization of belantamab mafodotin-induced corneal changes in patients with multiple myeloma. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143(6):507-514. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2025.1008.
12. Trudel S, McCurdy A, Louzada ML, Parkin S, White D, Chu MP, et al. Belantamab mafodotin, pomalidomide and dexamethasone in refractory multiple myeloma: a phase 1/2 trial. *Nat Med*. 2024;30(2):543-551. doi: 10.1038/s41591-023-02703-y.
13. Terpos E, Trudel S, Mateos MV, Alejandre N, Colby K, Dimopoulos MA, et al. Practical guidance on clinical management of belantamab mafodotin-associated ocular events. *Am J Hematol*. 2025;100(10):1839-1850. doi: 10.1002/ajh.70015.
14. Mateos MV, Trudel S, Quach H, Robak P, Beksac M, Pour L, et al. Modification of belantamab mafodotin dosing to balance efficacy and tolerability in the DREAMM-7 and DREAMM-8 trials. *Blood Adv*. 2025;bloodadvances.2025016949. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016949. Epub ahead of print.
15. E. Terpos, M. Gavriatopoulou, I. Ntanasis- Stathopoulos, et al., Evaluation of a novel method guiding belantamab mafodotin dosing in multiple myeloma based on a patient-reported questionnaire. 2024 ASCO Annual Meeting; Abstract 7530.
16. BLENREP Product Monograph; Date of Authorization: September 26th, 2025; <https://ca.gsk.com/media/j3dnbhae/blenrep.pdf>
17. Terpos E, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Malandrakis P, Fotiou D, Migkou M, et al. Belantamab mafodotin, lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: part 1 results of a phase I/II study. *Haematologica*. 2024;109(8):2594-2605. doi: 10.3324/haematol.2023.284347.
18. Rodriguez-Otero P, van de Donk NWCJ, Pillarisetti K, Cornax I, Vishwamitra D, Gray K, et al. GPRC5D as a novel target for the treatment of multiple myeloma: a narrative review. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):24. doi: 10.1038/s41408-023-00966-9.
19. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodriguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2232-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
20. Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumentAL-1): a multicentre, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Haematol*. 2025;12(4):e269-e281. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00385-5.
21. Chari A, Krishnan A, Rasche L, Ye JC, Garfall A, Popat R, et al. Clinical management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with talquetamab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24(10):665-693. e14. doi: 10.1016/j.clml.2024.05.003.
22. Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, van de Donk NWCJ, Leleu X, Gállego Pérez-Larraya J, 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. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00043-3.
23. Chari A, Oriol A, Krishnan A, et al. Efficacy and safety of less frequent/lower intensity dosing of talquetamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from the phase 1/2 MonumentAL-1 study. *Blood* 2023;142(suppl 1):1010.
24. Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, Bahlis N, Vogl DT, Jakubowiak A, et al. Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials. *Leukemia*. 2020;34(9):2430-2440. doi: 10.1038/s41375-020-0756-6.
25. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381(8):727-738. doi: 10.1056/NEJMoa1903455.
26. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10262):1563-1573. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32292-3.
27. Nooka AK, Costa LJ, Gasparetto CJ, Richardson PG, Siegel DS, Chari A, et al. Guidance for use and dosing of selinexor in multiple myeloma in 2021: consensus from International Myeloma Foundation expert roundtable. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(7):e526-e531. doi: 10.1016/j.clml.2022.01.014.
28. Mikhael J, Noonan KR, Faiman B, Gleason C, Nooka AK, Costa LJ, et al. Consensus recommendations for the clinical management of patients with multiple myeloma treated with selinexor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(6):351-357. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.026.
29. Jagannath S, Delimpasi S, Grosicki S, Van Domelen DR, Bentur OS, Špička I, et al. Association of selinexor dose reductions with clinical outcomes in the BOSTON study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(12):917-923.e3. doi: 10.1016/j.clml.2023.08.018.
30. Gasparetto C, Schiller GJ, Tuchman SA, Callander NS, Baljevic M, Lentzsch S, et al. Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients. *Br J Cancer*. 2022;126(5):718-725. doi: 10.1038/s41416-021-01608-2.
31. White DJ, Chen CI, Baljevic M, et al. Once weekly oral selinexor, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;138:2748.

À propos des autrices



Oksana Prokopchuk-Gauk, M.D., FRCP, DRCPC

La D^{re} 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 D^{re} 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., FRCP

La D^{re} 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 D^{re} 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., FRCP

La D^{re} 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 D^{re} 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 récidivantes^{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 récidivants 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 récidivantes 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 récidivantes. 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 paraprotéïnes) 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.

Abréviations : 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, Kathryn Weibert, 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 débiter 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.

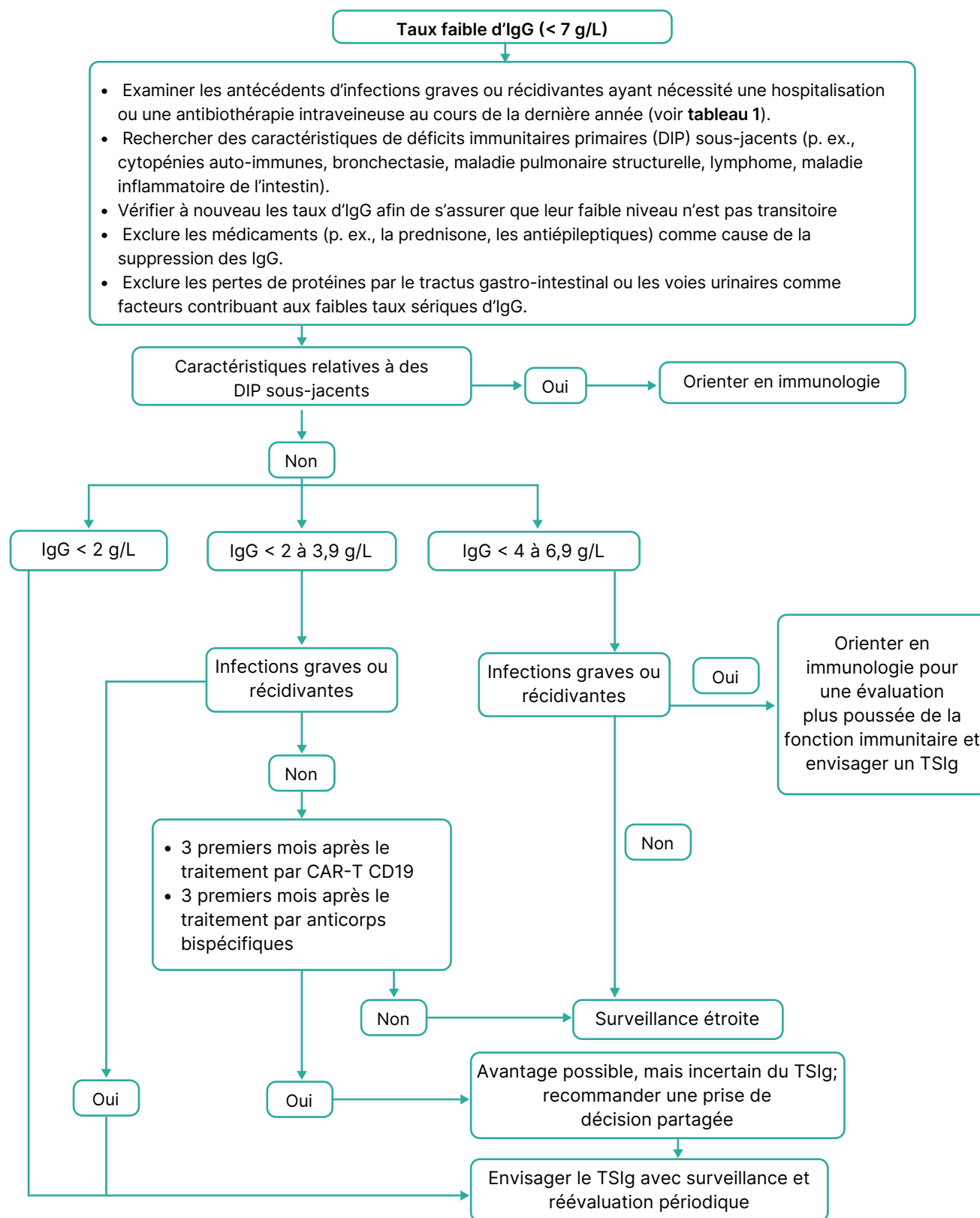


Figure 1. Approche proposée pour évaluer l'hypogammaglobulinémie secondaire à un cancer hématologique, basée sur les données probantes présentées; adapté de Pendergrast et al., 2021¹⁴.

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, Lieverman 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 for the Real World

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



Inscrivez-vous aux prochains numéros numériques
ou imprimés à catalytichealth.com/cht

En cherchez-vous plus?
Tous les numéros de **Actualité hématologique au Canada**
sont disponibles en
ligne à canadianhematologytoday.com

