



Recommandations d'administration d'Immunoglobulines polyvalentes chez le patient allogreffé

Comité d'experts de la SFGM-TC
25 mars 2019

1. Préparations disponibles :

- ***Ig IV polyvalentes :***
 - Kiovig, gammagard (Baxter)
 - Privigen (Behring)
 - Tégélines, clairyg (LFB biomedicaments)
 - Octagam (Octapharma)
- ***Ig SC polyvalentes :***
 - Gammanorm (Octapharma)
 - Hizentra (Behring)
 - Hyqvia (Shire)

2. Recommandations de la SFGM-TC pour l'administration d'Ig IV en prophylaxie des infections bactériennes et virales :

2.1. Prophylaxie systématique :

Une indication de substitution en Ig IV est fortement recommandée dans les allogreffes avec donneur non apparenté ou alternatif, en fonction des critères suivants (recommandations du CDC et articles de revue ¹⁻³) :

- Avant J100 :
 - En cas d'hypogammaglobulinémie (gammaglobulines sériques < 400 mg/dL)
 - Afin de maintenir un taux de gammaglobulines > 400-500 mg/dL

- Monitoring des gammaglobulines tous les 15 jours pour l'ajustement des doses
- Après J100 :
 - En cas d'hypogammaglobulinémie (gammaglobulines sériques < 400 mg/dL) symptomatique (infections sino-pulmonaires à répétition)
- Cas particulier du déficit en sous-classes d'Ig :
 - En cas d'infections à répétitions après allogreffe survenant en l'absence d'hypogammaglobulinémie sévère, un déficit en sous-classe d'Ig doit être recherché. En cas de déficit en sous-classe, une substitution pourra être débutée ⁴.
- Posologies :
 - 400 à 500 mg/kg/administration
 - Rythme d'administration permettant d'obtenir un taux de gammaglobulines sériques > 400 mg/dL

2.2. Prophylaxie en cas d'exposition à la rougeole :

Il est recommandé de réaliser une prophylaxie après exposition à un cas confirmé de rougeole chez le sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole.

Posologie : une dose à 200 mg/kg

3. Recommandations de la SFGM-TC pour l'administration d'Ig IV à visée curative :

A considérer quel que soit le taux de IgG
Chez l'adulte et l'enfant

3.1. Maladie à CMV :

- Dans la pneumopathie à CMV, l'addition d'Ig-polyvalentes IV au traitement antiviral peut être considérée (⁵ et ECIL7 ^{6,7}).
- Dose : 500 mg/kg IV un jour sur deux pendant 2 semaines (total de 7 doses) suivi d'une administration hebdomadaire pour 4 semaines, en association avec le traitement antiviral ⁸.

3.2. Infections respiratoires à VRS :

- En cas d'atteinte respiratoire basse ou à haut risque d'atteinte respiratoire basse liée au VRS (risque défini selon Shah et al. ⁹), les Ig IV peuvent éventuellement être associées au traitement antiviral (ECIL4 ¹⁰).
- Un patient avec une atteinte respiratoire haute liée au VRS qui va être allogreffé ou à haut risque de progression vers une atteinte basse doit être traité par ribavirine et Ig IV (ECIL4 ¹⁰)
- Dose : 500 mg/kg IV un jour sur deux pendant 2 semaines pour un total de 7 doses ¹¹.

3.3. Infections respiratoires à para-influenzae :

- En cas d'atteinte respiratoire basse liée au para influenzae, un traitement par IgIV doit être considéré (ECIL4 ¹⁰)
- Dose : substitutive, objectif maintien des Ig > 400 mg/dL ¹².

4. Recommandations de la SFGM-TC de ne pas administrer d'IgIV polyvalentes après allogreffe dans les situations suivantes :

- En prophylaxie systématique de l'infection, en l'absence d'hypogammaglobulinémie
- Dans les maladies à CMV autres que la pneumopathie (ECIL7 ^{6,7})
- Dans les atteintes respiratoires hautes ou basses liées à un autre virus que le VRS ou le para-influenzae, (ECIL4 ¹⁰)
- Dans la prophylaxie de la maladie à CMV (ECIL 7^{6,7})
- En association au traitement préemptif anti-CMV (ECIL 7 ^{6,7})
- Dans les autres atteintes virales notamment BK virus, EBV, Influenzae, HHV6, norovirus, rotavirus, adénovirus.

5. Indication des Ig SC :

- En Février 2017, Harmonisation par l'EMA du RCP s'appliquant à toutes les Ig SC (RCP du 20/02/2017)
 - Indication en cas de substitution chez les adultes, les enfants ou les adolescents présentant un déficit en Ac **et** des infections récurrentes avant ou après greffe de CSH
 - Posologies:
 - Doses mensuelles de 400 à 800 mg/Kg
 - Objectif: taux résiduels 500 à 600 mg/dL
- En cas de substitution au long cours, il est donc possible d'envisager un relais des Ig IV par les Ig SC

6. Autres indications de traitement par Ig IV chez le patient allogreffé :

Un traitement par Ig IV peut être envisagé dans les situations suivantes :

- Thrombopénie périphérique immunologique sévère et réfractaire aux corticoïdes
- Erythroblastopénie liée à une infection à Parvovirus B19 avec anémie <8 g/dL
- Anémie hémolytique immunologique sévère en impasse thérapeutique
- Syndrome de Guillain Barré
- Prévention du rejet humoral du greffon en cas de receveur hyperimmunisé (présentant des anticorps dirigé contre les molécules HLA du donneur en cas de greffe HLA-mismatch)

Ces indications doivent être discutées en RCP et doivent suivre les recommandations des indications de traitement par Ig IV établies par les experts de médecine interne.

Références bibliographiques :

1. Centers for Disease Control and Prevention-CDC AIDS, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:7-83.
2. Foster JH, Cheng WS, Nguyen NY, Krance R, Martinez C. Immunoglobulin prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27348.
3. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev* 2018;32:106-15.
4. Aucouturier P, Barra A, Intrator L, et al. Long lasting IgG subclass and antibacterial polysaccharide antibody deficiency after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1987;70:779-85.
5. Erard V, Guthrie KA, Seo S, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin Infect Dis* 2015;61:31-9.
6. ECIL7. <http://www.ecil-leukaemia.com>.
7. Ljungman P, De la Camara R, Robin C, et al. ECIL-7 guidelines for management of CMV Infections in patients with haematological malignancies after stem cell transplantation. *Lancet Infect Dis*, sous presse.
8. Ljungman P, Engelhard D, Link H, et al. Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. *Clin Infect Dis* 1992;14:831-5.
9. Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood* 2014;123:3263-8.
10. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013;56:258-66.
11. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68:1872-80.
12. Seo S, Xie H, Campbell AP, et al. Parainfluenza virus lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplant: viral detection in the lung predicts outcome. *Clin Infect Dis* 2014;58:1357-68.

Groupe d'expert :

Tereza Coman
Catherine Cordonnier
Jean-Hugues Dalle
Stéphanie NGuyen-Quoc
Fanny Rialland
Marie-Thérèse Rubio
Felipe Suarez