

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

Noms de marques : US : Bivigam ; Carimune NF ; Cuvitru ; Flebogamma DIF ; GamaSTAN S/D ; Gammagard ; Gammagard S/D Less IgA ; Gammagard S/D [DSC] ; Gammaked ; Gammaplex ; Gamunex-C ; Hizentra ; Hyqvia ; Octagam ; Privigen

Noms de marques : Canada : Cuvitru ; Gamastan S/D ; Gammagard Liquid ; Gammagard S/D ; Gamunex ; Hizentra ; IGIVnex ; Octagam 10% ; Panzyga ; Privigen

Caractéristiques clefs

- Les IGIV ne sont pas une panacée ; il s'agit d'un traitement utilisé sous le contrôle d'un médecin pour traiter des infections récurrentes sérieuses
- Ce traitement est onéreux et limité
- Il peut entraîner des effets secondaires non négligeables (voir ci-dessous)
- C'est une bonne option pour certains patients souffrant d'une MW

Présentation

La Macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome non Hodgkinien et un cancer du système immunitaire défini par des concentrations élevées en IgM dans le sang et en cellules MW (également appelée cellules lymphoplasmocytaires) dans la moelle osseuse. Il existe cinq immunoglobulines (Ig) ou anticorps de base ; des protéines qui aident le corps à combattre les infections : les IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. De nombreux patients atteints de la MW présentent de faibles concentrations en immunoglobulines IgA et IgG « non impliquées », qui persistent même si la maladie est traitée. Ces faibles concentrations en immunoglobulines n'entraînent pas systématiquement des infections sérieuses et répétées, mais de faibles concentrations en IgA et IgG peuvent être associées à une évolution de la maladie vers la MW chez les individus présentant une GMSI-IgM. En outre, des infections récidivantes ou graves, plus particulièrement des sinusites ou des pneumonies, peuvent être observées chez de nombreux patients souffrant de la MW.

Comment est-ce que cela se produit chez les patients souffrant de la MW et quoi consistent ces immunoglobulines ?

En cas d'infection, les IgM sont les premiers anticorps à y répondre. Bien qu'on observe des concentrations élevées en IgM monoclonales (des anticorps identiques issus d'une seule lignée cellulaire) en cas de MW, on ne comprend pas parfaitement bien si ces

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

clones d'IgM répondent toujours à l'infection de la manière habituelle. Les IgA jouent un rôle crucial dans la fonction immunitaire des muqueuses, telles que celles des voies respiratoires ou du système digestif. Les IgG constituent le type d'anticorps le plus courant dans le sérum sanguin et les fluides extracellulaires ; c'est donc la principale immunoglobuline permettant de protéger des virus, bactéries et champignons. Environ 70 % des patients souffrant de la MW présentent de faibles concentrations en IgG même au moment du diagnostic. La plupart des traitements anti-MW font baisser encore plus les concentrations en IgG. Que cela soit dû au lymphome non hodgkinien lui-même ou constitue un effet secondaire du traitement, les fonctions du système immunitaire sont restreintes ; de nombreux patients atteints de la MW ont donc plus tendance à pâtir d'infections répétées et/ou sérieuses. Les patients souffrant de la MW et présentant des infections répétées et sérieuses des sinus ou des bronches impliquant l'administration d'antibiotiques, constituent le groupe pour lequel le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV) est le plus bénéfique. IV signifie intraveineux et IgG signifie immunoglobulines G (IgG ou gammaglobulines). Certains patients présentent dès la naissance de faibles concentrations en IgG, IgA et IgM (on parle alors d'hypogammaglobulinémie primaire). Les patients souffrant de la MW et présentant de façon chronique de faibles concentrations en IgA et IgG, souffrent d'hypogammaglobulinémie secondaire.

Quand administre-t-on des IGIV ?

On ne soulignera jamais assez que les patients présentant de faibles concentrations en IgG et/ou IgA n'ont pas tous des infections récidivantes ou graves. Par ailleurs, des infections récidivantes ou sérieuses peuvent apparaître en l'absence de faibles concentrations en IgG ou IgA, en raison d'autres facteurs tels qu'une neutropénie (faibles concentrations d'un autre type de globules blancs combattant les infections) ou une suppression des lymphocytes T. Hunter *et coll.* ont observé de faibles concentrations en IgG et IgA chez des patients souffrant de la MW bien que ceux-ci présentent une réponse au traitement, voire une rémission complète. Voici quelques exemples des questions que les oncologues se posent à ce sujet : quels types d'infections touchent les patients ; à quelle fréquence en souffrent-ils ; apparaissent-elles au cours des mois d'hiver ? Les IGIV sont souvent indiquées pour les patients présentant de faibles concentrations en IgG et souffrant d'infections récidivantes –

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

généralement au niveau des sinus et des bronches, pendant les mois d'hiver. Sont également particulièrement affectés les patients chez qui des antibiothérapies prophylactiques (destinées à empêcher une maladie) ont échoué avec des infections répétées, les patients qui souffrent d'infections récidivantes malgré les vaccins adéquats, ou ceux présentant des infections graves nécessitant l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse ou une hospitalisation. Si les infections apparaissent uniquement pendant les mois d'hiver, l'administration mensuelle d'IGIV peut être suspendue au printemps quand le risque élevé d'infections est passé. Il nous semble important de faire remarquer le manque d'essais cliniques portant sur des patients souffrant de la MW et ayant bénéficié d'IGIV. On ne sait pas non plus de façon certaine quelle quantité d'IgG prescrire. Des recommandations ont été faites, mais les patients ont parfois besoin d'une dose plus élevée. Cela est laissé à la discrétion de l'oncologue, qui demande parfois l'avis d'un confrère spécialisé en maladies infectieuses ou immunitaires.

En quoi consistent les IGIV et comment sont-elles administrées ?

Les IGIV, un traitement connu depuis des décennies, sont administrées pour traiter des patients présentant de multiples types de maladies. Les IGIV peuvent être conditionnées dans des poches souples en vue d'une perfusion dans les veines. Étant donné qu'il existe des millions de germes différents, personne ne dispose des anticorps permettant de lutter contre tous les germes ; la meilleure façon de s'assurer qu'un traitement par IGIV comprend un vaste éventail d'anticorps consiste à regrouper du plasma (un composant du sang) humain issu de nombreuses personnes ; ainsi, ces poches peuvent contenir des anticorps anti-IgG issus de 10 000 à 50 000 donateurs humains en bonne santé. Ces produits contiennent généralement plus de 95 % d'IgG non modifiée, et des quantités infimes d'immunoglobulines A (IgA) ou d'immunoglobulines M (IgM). Ils sont produits conformément aux normes de l'Organisation mondiale de la santé ; on obtient ainsi des IgG hautement purifiées et très sûres. Les laboratoires qui produisent des immunoglobulines ajoutent divers agents stabilisateurs (par ex. : saccharose, glucose, maltose) ou peuvent utiliser des acides aminés, tels que la glycine ou la proline, pour éviter que les IgG ne s'agglutinent dans les IGIV. La teneur en sodium des différents produits varie elle aussi. Chez les prestataires de santé, les produits destinés à une administration par voie intraveineuse (c.-à-d. des

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

médicaments sous forme liquide administrés directement dans une veine à l'aide d'une seringue ou d'un cathéter intraveineux) sont appelés les Immunoglobulines Intraveineuses (IGIV), tandis que les produits destinés à une administration par voie sous-cutanée (administrés à l'aide d'une injection sous la peau) sont appelés les Immunoglobulines Sous-Cutanées (IGSC). Le produit existe également sous la forme intramusculaire (injection en profondeur dans un muscle). Quelle que soit leur forme, les IGIV sont très onéreuses. Leur administration mensuelle pendant douze mois consécutifs pourrait atteindre 40 000 à 50 000 USD pour une année.

Il est important de bien comprendre que les immunoglobulines administrées remplacent en partie ce que l'organisme devrait produire, mais elles ne stimulent pas le système immunitaire du patient pour qu'il produise plus d'immunoglobulines. La plupart des immunoglobulines, qu'elles soient produites par le système immunitaire du patient ou administrées sous la forme d'IGIV de substitution, sont utilisées ou « métabolisées » par l'organisme en 3-4 semaines et doivent être renouvelées. Lorsque des IGIV sont administrées une fois par mois dans une veine par perfusion, on observe généralement un « pic » très élevé de la concentration en IgG dans le sang, juste après l'administration de la dose, et une faible concentration en IgG dans le sang, un « creux », juste avant l'administration de la dose suivante. À titre de comparaison, les IGSC (Ig par voie sous-cutanée) sont injectées relativement doucement, directement sous la peau. Concernant les IGSC, étant donné qu'on en administre souvent de petites quantités, mais plus fréquemment, et comme les immunoglobulines sont absorbées plus lentement, on n'observe pas ces pics et creux associés aux IGIV. Certains patients peuvent préférer les IGSC s'ils subissent des effets secondaires en raison des pics d'IgG ou se sentent épuisés ou faibles au cours de la période précédant la dose d'IgG suivante. Les IGSC peuvent également constituer une alternative pour les patients dont l'accès veineux est médiocre et/ou qui présentent des réactions sérieuses, négatives aux IGIV. Les patients doivent bien se conformer à leur traitement et ne pas « sauter » des doses ni modifier les modalités d'administration sans consulter leur équipe soignante.

Que dois-je dire à mon équipe soignante avant de commencer un traitement substitutif par IGIV ?

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

Informez l'équipe si vous êtes allergique à un médicament tel que celui-ci, ou à un autre médicament, à certains aliments ou à certaines substances (par ex. : le latex). Si vous devez faire faire un vaccin, parlez-en avec l'équipe, car le fait d'injecter un vaccin alors que vous êtes sous traitement par IGIV peut accentuer les risques d'infection ou atténuer l'effet du vaccin. Si vous êtes enceinte ou allaitez, vous devez parler avec votre équipe soignante des bienfaits et des risques liés à ce traitement pour le bébé. En cas d'injection intramusculaire (IM), informez l'équipe si votre taux de plaquettes est bas. En cas d'injection intraveineuse (IV), informez l'équipe si vous souffrez d'une anomalie liée à la décomposition du fructose. Certains de ces produits à base d'immunoglobulines contiennent du sorbitol. Si vous suivez un régime à faible teneur en sel ou sans sel, parlez-en avec votre médecin, car certains de ces produits contiennent du sodium. Si vous avez une glycémie élevée (diabète), demandez à votre médecin quels sont les meilleurs tests à utiliser pour la contrôler. Veillez à ce que tous les autres membres de votre équipe soignante sachent que vous êtes sous d'IGIV. Il peut s'agir des médecins et du personnel infirmier, mais aussi du pharmacien, du dentiste...

Quels sont les risques associés au traitement substitutif par IGIV ?

La plupart des patients tolèrent bien les IGIV. On a pu observer que 5 à 10 % de l'ensemble des perfusions d'IGIV sont associés à des réactions indésirables (néfastes) aux IGIV. Les réactions indésirables sont peu fréquentes chez les patients à qui on administre régulièrement des IGIV.

Symptômes potentiels dus au traitement :

- L'administration d'IGIV peut provoquer des symptômes semblables à ceux de la grippe, surtout chez les patients présentant des infections bactériennes actives et une MW. D'autres symptômes peuvent faire penser à ceux qui accompagnent l'apparition d'une infection chez les personnes dont le système immunitaire est intact. Parmi ces symptômes, citons : frissons, fièvre, rougeurs, douleurs musculaires et/ou articulaires semblables à celles qui accompagnent la grippe, inconfort généralisé, nausées, vomissements, et/ou maux de tête.
- Les maux de tête sont plus fréquents chez les patients ayant des antécédents de migraines.

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

- Les symptômes peuvent être particulièrement marqués chez les patients à qui l'on administre des IGIV pour la première fois. Avant de bénéficier d'IGIV pour la première fois, ou si plusieurs mois se sont écoulés depuis le dernier traitement administré par voie intraveineuse, les patients souffrant de la MW doivent bénéficier d'antibiotiques adéquats pour toute infection existante. Dans de tels cas, le délai est limité à un jour ou deux pour autant qu'on dispose de preuves raisonnables d'une réponse à l'infection et que celle-ci est sous contrôle (par ex. : absence de fièvre sévère ou autres symptômes aigus). Cependant, il ne faut pas retarder davantage l'initiation des IGIV chez les patients présentant une infection qui n'a pas répondu au traitement antimicrobien habituel.
- Ces symptômes peuvent être atténués en administrant les IGIV lentement. L'administration avant les IGIV de paracétamol ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), tel que l'ibuprofène, et/ou de stéroïdes à courte durée d'action, peut également s'avérer utile et constitue souvent la procédure standard.
- Si des symptômes persistent, la prise en charge implique généralement de cesser temporairement la perfusion et/ou d'administrer un traitement symptomatique. Bien que cela soit rare, d'autres réactions à la transfusion peuvent néanmoins survenir. Cette fiche d'information ne couvre pas la prise en charge de ces réactions.

Effets secondaires et réactions possibles dus au traitement, et comment y remédier :

- Des réactions potentiellement sérieuses surviennent chez 1 à 6 % des patients. Les risques les plus sérieux liés aux IGIV sont : la thrombose (caillots de sang), les troubles fonctionnels rénaux (reins), et l'insuffisance rénale aiguë.
- Les risques de réactions indésirables augmentent avec des doses plus élevées d'IGIV.
- Parmi les effets secondaires négatifs connus, nombreux sont ceux qui apparaissent généralement lors de la première perfusion, ou lors de la première perfusion d'une nouvelle marque du même type de produit.
- Plus de la moitié des réactions apparaissent au cours des premières heures suivant la perfusion.

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

- Lorsque cela s'avère possible, mieux vaut éviter de passer d'un produit bien toléré à un autre produit ; le cas échéant, la modification ne doit pas survenir sans que l'équipe soignante en soit informée.
- Les patients qui entament un traitement par IGIV, ou ceux qui changent de produit, doivent être étroitement surveillés par un praticien ayant l'habitude des signes et symptômes évoquant une réaction aux IGIV. Pour les nouveaux patients ou pour ceux qui changent de produits, il est conseillé de réaliser des perfusions lentes, avec augmentations graduelles par paliers.

Autres éventualités à prendre en compte :

- Des problèmes rénaux graves ont été observés dans le cadre de traitements par immunoglobulines humaines. Ces problèmes sont plus courants chez les personnes utilisant des produits contenant du saccharose. Les risques pour les reins peuvent être exacerbés si le patient souffre déjà de problèmes rénaux, s'il présente un taux élevé de sucre dans le sang (diabète), une perte de liquide (déshydratation) ou un faible volume sanguin, une infection du sang, ou en présence de protéines indésirables dans le sang. Les risques peuvent encore augmenter si le patient est âgé de 65 ans ou plus, ou s'il prend d'autres médicaments susceptibles d'être nocifs pour les reins.
- Chez les patients souffrant de la MW associée à une hyperviscosité, il peut y avoir un risque accru d'effets secondaires négatifs. L'hyperviscosité peut entraîner des complications thrombo-emboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), surtout chez les patients présentant des facteurs de risques tels que : grand âge, antécédents de thrombo-embolies, immobilisation, diabète, hypertension artérielle, dyslipémie (concentration élevée en triglycérides, faible concentration en cholestérol à lipoprotéines à haute densité/C-HDL, baisse de la concentration en cholestérol à lipoprotéines à faible densité/C-LDL) ; ou chez ceux à qui l'on administre des doses élevées d'IGIV en perfusions rapides ou à des doses excessives. Cependant, on peut observer des effets secondaires négatifs même chez des personnes ne présentant pas de facteurs de prédisposition. Certains rapports décrivent l'administration d'IGIV en cas de maladie des agglutinines froides, mais leur efficacité n'a pas été bien décrite.

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

- Ce traitement a entraîné des problèmes pulmonaires tels que les lésions pulmonaires aiguës liées à la transfusion (TRALI - transfusion-related acute lung injury). Contactez immédiatement votre médecin si vous avez du mal à respirer, si vous êtes essoufflé(e), ou si une toux apparaît ou s'aggrave.
- Ce médicament peut accentuer les risques de voir apparaître un problème très sérieux au cerveau qu'on appelle la méningite aseptique. Contactez immédiatement votre médecin si vous avez : mal à la tête, de la fièvre, des frissons, très mal à l'estomac ou des vomissements, la nuque raide, des éruptions cutanées, des lumières vives qui passent devant vos yeux ; si vous êtes somnolent(e) ou confus(e).
- Des arythmies, telles que la tachycardie supraventriculaire et la bradycardie, ont été observées pendant ou après une perfusion d'immunoglobulines chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiaques. Bien qu'on ne comprenne pas bien si l'arythmie est directement liée à la perfusion d'immunoglobulines ; il est recommandé de mettre les patients présentant des antécédents de troubles cardiaques sous monitoring cardiaque pendant les perfusions d'IGIV.

Y a-t-il autre chose que je doive savoir ?

S'ils sont réalisés au cours des jours suivant l'administration d'IGIV, les vaccins peuvent être moins efficaces, car les IGIV peuvent empêcher le système immunitaire de répondre de façon adéquate au vaccin. Cependant, certains vaccins sont importants, et vous êtes mieux protégé(e) si vous les faites que si vous ne les faites pas. Voyez avec votre médecin quel est le meilleur moment pour les faire.

Notez soigneusement le numéro de lot des perfusions d'IGIV, ainsi que la date à laquelle elles vous ont été administrées. Cela est important afin de garder une trace des produits qui agissent le mieux sur vous, ainsi qu'en vue d'éventuelles analyses si vous pensez avoir souffert d'un effet secondaire lié aux IGIV.

Si une marque précise d'IGIV fonctionne bien sur vous, mieux vaut ne pas vous administrer une autre marque.

Remarques finales

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

Le traitement substitutif par IGIV vise à fournir des défenses contre les infections ; cependant, toutes les infections ne peuvent être évitées. En raison de la multiplicité des caractéristiques cliniques et biologiques observées chez les patients atteints de la MW, l'approche thérapeutique des infections est souvent personnalisée en fonction de chaque patient, puis modifiée si nécessaire. Tous les patients souffrant de la MW et présentant une infection ne sont pas candidats aux IGIV.

Le fait qu'un individu présente des concentrations chroniquement faibles en IgG ne signifie pas forcément qu'il est candidat à un traitement par IGIV. Dans bien des cas, un patient souffrant de la MW et présentant de faibles concentrations en IgG peut continuer à mener, par ailleurs, une vie saine ; il ne sera pas forcément sujet à la sinusite chronique, aux infections pulmonaires, à la pneumonie, etc. En réalité, de nombreux patients s'en sortent bien soit sans aucun traitement lié à ce problème, soit avec une simple surveillance attentive de l'équipe soignante et une utilisation judicieuse de vaccins ou d'antibiotiques, le cas échéant.

S'il advient que les infections et le mauvais état de santé persistent en raison de faibles concentrations en immunoglobulines, le patient concerné doit consulter son équipe soignante afin d'évaluer si le traitement substitutif par immunoglobulines s'avère adéquat à ce moment précis.

REMARQUE : les informations figurant dans la présente Fiche d'information sont à vocation utilitaire et pédagogique, mais elles ne constituent pas une approbation de l'IWMF et ne sont pas destinées à remplacer les conseils d'un professionnel de santé.

L'IWMF remercie le Dr. Jorge J. Castillo, du Dana Farber Cancer Institute, pour sa relecture de cette fiche d'information.

Bibliographie

Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C, et coll. IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2010; 95(3):470–475.
doi:10.3324/haematol.2009.010348

Fiche d'information sur le traitement substitutif par Immunoglobulines humaines à usage Intraveineux (IGIV)

Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol*, 2016; 7:317. Publié le 22 août 2016. doi:10.3389/fimmu.2016.00317

Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev*, Mars 2007;6(4):257-259. DOI:10.1016/j.autrev.2006.08.011

Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol* 2018; 9:1299. doi:10.3389/fimmu.2018.01299

www.verywellhealth.com/ivig-therapy-for-lymphoma-patients-4126729

www.primaryimmune.org/treatment-information/immunoglobulin-therapy
cilsociety.org/2016/12/immunoglobulins-and-ivig/

www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-ivig-beyond-the-basics