

CHAPITRE 4

LES IMMUNOGLOBULINES

Sheila Rutledge Harding, MD, MA, FRCPC, et Alan Lazarus, PhD

Publié

2018-08-10

INTRODUCTION

Les produits d'immunoglobulines (Ig) sont préparés à partir de plasma provenant d'un grand nombre de donneurs soigneusement sélectionnés. Ils peuvent être utilisés comme traitement de reconstitution du système immunitaire chez les personnes immunodéficientes ou comme traitement immunomodulateur contre les troubles auto-immuns ou allo-immuns. Ces produits comprennent les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), les immunoglobulines sous-cutanées (IgSC), l'immunoglobuline Rh (IgRh) et l'hyperimmunoglobuline.

IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Les IgIV sont des solutions stériles ou des concentrés lyophilisés d'immunoglobulines humaines G (IgG) qui, ayant été traités pour en retirer les multimères et les agrégats d'IgG, peuvent être administrés par voie intraveineuse. La distribution des sous-classes d'IgG dans les produits d'IgIV est semblable à celle du plasma humain. Selon la méthode de préparation utilisée, certains produits peuvent contenir des quantités infimes d'immunoglobulines A (IgA) et d'immunoglobulines M (IgM).

Les divers produits commerciaux peuvent différer en fonction du nombre d'échantillons présents dans le mélange de plasma, aux étapes visant à améliorer le rendement de concentration des immunoglobulines, à l'élimination des contaminants, aux procédés d'inactivation d'agents pathogènes et à l'ajout de stabilisants ou d'agents de conservation. Bien que ces paramètres aient une incidence sur le produit final, la pertinence de ces modifications sur le plan clinique n'a pas encore été établie à grande échelle, si bien que différents produits sont utilisés de façon interchangeable.¹

Le mécanisme d'action des IgIV n'a encore été élucidé pour aucune maladie. En ce qui concerne les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire, on pense que les IgIV exercent leurs effets bénéfiques en fournissant un ensemble d'anticorps IgG qui facilitent la destruction ou la neutralisation d'agents pathogènes réactifs.

On ne comprend pas bien les mécanismes d'action des IgIV chez les patients souffrant d'auto-immunité ou de

maladies inflammatoires.^{2,3} On ignore également si les mécanismes d'action à l'œuvre sont semblables dans toutes les maladies ou s'ils se recoupent. Dans des modèles animaux d'auto-immunité, certaines données indiquent le déclenchement d'une activité anti-inflammatoire par des cellules dendritiques ou le blocage des récepteurs Fc dans le système réticulo-endothélial.^{4,5} Les principales cibles moléculaires des IgIV restent à préciser.

DESCRIPTION DES PRODUITS

Pour connaître les noms des diverses IgIV actuellement distribuées par la Société canadienne du sang ou pour obtenir des renseignements complémentaires sur chaque produit, veuillez consulter la page des [protéines plasmatiques](#) de notre site Web, au www.sang.ca.

INDICATIONS

Au Canada, les indications autorisées des IgIV varient légèrement d'un produit à l'autre. En voici certaines :

- déficit immunitaire primaire;
- purpura thrombopénique immunologique;
- déficit immunitaire secondaire;
- polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique;
- syndrome de Guillain-Barré;
- neuropathie motrice multifocale.

Les IgIV sont souvent utilisées à des fins non approuvées pour le traitement de maladies à médiation immunitaire ou attribuables à un mécanisme pathogénique inconnu. Ces applications représentent d'ailleurs une proportion considérable de l'utilisation d'IgIV dans la plupart des provinces canadiennes. Les tendances générales en matière d'utilisation par millier d'habitants et par province sont présentées à la page qui traite des [protéines plasmatiques](#), au www.sang.ca.

Pour veiller à l'utilisation appropriée des IgIV, plusieurs provinces canadiennes ont adopté des politiques et des pratiques dont certaines assujettissent la distribution de produits à des conditions préalables et à un processus d'autorisation. Dans le cadre du projet Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework, on a récemment élaboré un cadre de gestion fondé sur des données probantes afin d'orienter les services de transfusion et les cliniciens⁶.

CONTRE-INDICATIONS

Il n'est pas requis de procéder à un dépistage systématique du déficit en IgA avant un traitement aux IgIV. Selon la plupart des fabricants, les IgIV sont contre-indiquées chez les sujets ayant un déficit sélectif en IgA qui sont porteurs d'anticorps anti-IgA. Par contre, ces personnes peuvent être traitées avec succès au moyen d'immunoglobulines sous-cutanées.⁷ De plus, certains patients porteurs d'anticorps IgG anti-IgA tolèrent les perfusions d'IgIV.⁸ Pour les patients ayant déjà eu une réaction anaphylactique ou d'autres réactions systémiques graves après l'administration d'IgIV, on peut envisager d'utiliser des produits traités au solvant-détergent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie des IgIV dépend de l'indication clinique. En règle générale, la posologie préconisée pour la reconstitution du système immunitaire est de 0,4 à 0,6 g/kg toutes les trois ou quatre semaines. Une dose additionnelle de 0,4 g/kg peut être administrée durant le premier mois de traitement si le taux sérique d'IgG est fortement réduit. En ce qui concerne le traitement immunosuppresseur, la posologie est de 1 à 2 g/kg pendant un à cinq jours. Un traitement d'entretien, généralement donné mensuellement, peut être nécessaire. Dans un tel cas, il faut essayer de réduire les doses ou d'augmenter le temps entre les traitements si la réponse clinique du patient le permet. Des renseignements sur la posologie, la fréquence et la durée du traitement pour des indications particulières figurent dans les directives cliniques locales, les documents consensuels et les recommandations des fabricants.

Le Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins et plusieurs autorités sanitaires et bureaux de coordination de produits sanguins provinciaux recommandent que la posologie des IgIV soit établie au moyen du calcul du poids corporel ajusté (p. ex., l'Ontario⁹, l'Alberta¹⁰, la Nouvelle-Écosse¹¹, la Colombie-Britannique¹²) ou de doses maximales absolues. On peut se référer aux calculateurs de dose offerts en ligne (voir les références ci-dessus et le tableau 1) et aux politiques locales pour des précisions.

Tableau 1. Calcul de la posologie en fonction du poids corporel ajusté⁶

Sauf indication contraire, on utilise le poids corporel ajusté pour calculer la posologie chez les patients en surpoids ou obèses comme suit :
Le poids de dosage est un poids corporel ajusté (chez les patients en surpoids ou obèses) : Poids de dosage = Poids corporel idéal + [0,5 x (poids corporel réel - poids idéal)] Remarque : Lorsque le poids réel est inférieur au poids idéal, le poids de dosage est égal au poids corporel réel.
Calcul du poids corporel idéal (PCI) selon la formule de Devine : PCI (homme) = 50 kg + 2,3 kg par pouce au-delà de 60 po PCI (femme) = 45,5 kg + 2,3 kg par pouce au-delà de 60 po
Dans la plupart des cas, la dose pour les enfants est calculée d'après le poids corporel réel.

Les IgIV doivent être administrées par voie intraveineuse selon le débit de perfusion indiqué par le médecin prescripteur. Comme les complications survenant durant l'administration d'IgIV peuvent être attribuables au débit de perfusion, il suffit souvent de le réduire pour prévenir ou atténuer les réactions observées chez le sujet.

Les directives à suivre pour la perfusion d'IgIV varient d'un établissement à l'autre, mais elles s'appuient toutes sur les principes suivants :

- commencer la perfusion à un faible débit (p. ex., 0,01 ml/kg/minute) et surveiller fréquemment les signes vitaux;
- dans la mesure où le sujet le tolère, augmenter le débit de perfusion à intervalles réguliers en réduisant progressivement la fréquence de surveillance des signes vitaux.

C'est la tolérance du patient qui dictera le débit maximal de perfusion, qui pourrait ainsi être inférieur au débit recommandé par le fabricant.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La prévalence des réactions indésirables associées aux IgIV signalée dans la littérature est très variable.^{13 16} Elle

semble être considérablement moins élevée parmi les patients suivant un traitement de reconstitution du système immunitaire que parmi ceux qui reçoivent des IgIV comme traitement de troubles à médiation immunitaire ou de troubles inflammatoires systémiques.¹⁷ Les effets secondaires mineurs associés à la perfusion d'IgIV sont relativement fréquents et souvent, ils sont reliés au débit de perfusion. Ces réactions prennent diverses formes : céphalée, frissons, fièvre, malaises, anxiété, douleurs thoraciques, nausées, prurit ou éruption cutanée. La majorité de ces effets secondaires se résorbent après le ralentissement ou l'arrêt de la perfusion d'IgIV. Si ces effets sont récurrents, ils peuvent généralement être pris en charge par la prémédication ou l'utilisation du produit d'un autre fabricant. Les réactions indésirables plus graves et potentiellement mortelles, notamment l'hémolyse, la méningite aseptique, l'anaphylaxie, la transmission virale, le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) et les accidents thromboemboliques, sont rares. Depuis la mise en place des processus d'analyse des dons et d'inactivation virale systématique, les produits actuellement autorisés sont jugés sans danger en ce qui a trait à la transmission des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite.¹⁸ Des cas de RALI associés aux IgIV ont été signalés. Il se pourrait que leur fréquence soit en hausse en raison de stratégies d'atténuation des TRALI qui détournent le plasma obtenu par dons de sang provenant de femmes vers un processus de préparation par fractionnement.^{19 20}

Certains patients qui reçoivent des immunoglobulines affichent une réponse immunitaire inférieure lorsqu'on leur administre des vaccins vivants par voie parentérale, mais les IgIV interfèrent ou interagissent peu avec les virus inactivés, les vaccins vivants administrés par voie orale ou intranasale et le vaccin bacille de Calmette-Guérin (BCG). Pour obtenir des précisions à ce sujet, veuillez consulter le [Guide canadien d'immunisation](#) de l'Agence de la santé publique du Canada.²¹

Hémolyse : L'administration d'IgIV entraîne souvent un résultat positif au test direct à l'antiglobuline et, dans 3 % des cas, elle contribue à des accidents hémolytiques cliniquement significatifs.^{22 23} L'hémolyse associée à l'administration d'IgIV a été définie par le Groupe de pharmacovigilance sur l'hémolyse associée aux IgIV comme suit :

Chute du taux d'hémoglobine d'au moins 10 g/l et résultat positif au test direct à l'antiglobuline dans les 10 jours suivant une perfusion d'IgIV, accompagnés d'au moins deux des signes suivants :

- augmentation de la numération réticulocytaire;
- augmentation du taux de lactico-déshydrogénase;
- faible taux d'haptoglobine;
- hyperbilirubinémie non conjuguée;
- hémoglobinémie;
- hémoglobinurie.

OU

Présence d'une importante sphérocytose en l'absence d'autre étiologie pour l'anémie.²⁴

Selon de nombreuses études de séries de cas, l'hémolyse associée à l'administration d'IgIV est plus fréquente chez les patients qui reçoivent des doses élevées.^{23 25 26} La prévalence inférieure chez les patients du groupe O semble être liée aux isohémagglutinines.²⁷ Certains fabricants offrent maintenant des IgIV dépourvues d'isohémagglutinines afin d'atténuer le risque d'hémolyse. Ce risque semble être le plus élevé lorsque des doses d'au moins 2 g/kg d'un produit d'immunoglobuline à titre élevé d'isohémagglutinines sont administrées à des

receveurs des groupes sanguins A ou AB.²⁸ Certaines provinces canadiennes ont mis en place un processus de surveillance prospective de l'hémolyse auprès de ces patients.

Méningite aseptique : La méningite aseptique consécutive à l'administration d'IgIV semble être associée à la dose administrée. En effet, dans la majorité des cas déclarés, les patients avaient reçu des doses immunomodulatrices de 2 g/kg par cycle.²⁹ Les signes et les symptômes de la méningite se manifestent généralement de 6 à 48 heures après la perfusion. Un examen du liquide céphalorachidien révèle une teneur élevée en protéines, une teneur normale ou faible en glucose ainsi qu'une pléocytose de leucocytes, malgré des cultures négatives.³⁰ La majorité des patients se rétablissent dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes et tolèrent d'autres perfusions, mais certains ont signalé la réapparition de symptômes après des perfusions ultérieures.³¹

Anaphylaxie : Des réactions anaphylactiques et allergiques graves aux IgIV ont été signalées. Certaines sont survenues chez des patients porteurs d'anticorps IgA ayant un déficit en IgA, mais l'importance des anticorps IgG anti-IgA, comparativement aux anticorps IgE anti-IgA, le rôle de l'activation du complément et la persistance de la réactivité ne font pas l'unanimité.^{8, 32, 33} L'administration d'IgSC pourrait constituer un substitut efficace pour les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques ou allergiques graves qui nécessiteront ultérieurement un traitement aux immunoglobulines.⁷ L'utilisation de produits dépourvus d'IgA est aussi recommandée pour les sujets porteurs d'anticorps anti-IgA et ayant déjà eu des réactions allergiques confirmées.³⁴

Accidents thromboemboliques : Santé Canada et le Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) ont tous deux émis des mises en garde concernant les risques de complications thromboemboliques associés aux immunoglobulines non-hyperimmunes.^{35, 36} Les complications signalées comprennent l'accident vasculaire cérébral, l'accident ischémique transitoire, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, l'occlusion veineuse rétinienne et l'infarctus de l'artère rétinienne. Elles peuvent survenir durant la perfusion d'IgIV ou jusqu'à huit jours plus tard.³⁷ Les sujets présentant des facteurs de risques cardiovasculaires, ceux d'âge avancé, les personnes nécessitant une immobilisation prolongée et celles qui ont des antécédents d'accidents thromboemboliques sont tous jugés à risque, bien qu'une thrombose puisse survenir en l'absence de facteurs discernables. Les patients présentant un risque élevé doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et être suffisamment hydratés avant l'administration d'IgIV. De plus, les immunoglobulines doivent être administrées à la plus faible dose possible et à un débit de perfusion convenant à l'indication et à l'état du patient.

Le Provincial Blood Coordinating Office (PBCO) de la Colombie-Britannique, en collaboration avec des immunologues et des médecins spécialistes en transfusion et avec le soutien du programme BloodTechNet, a créé une application mobile pour aider au diagnostic, au traitement et au suivi des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire (PID). L'application contient des algorithmes pour le diagnostic et le traitement de la maladie, des outils permettant de calculer les doses d'IgIV ou d'IgSC et l'ajustement de ces doses ainsi que des liens vers des documents de référence pertinents. Elle peut être téléchargée pour les appareils [Apple](#) ou [Android](#).

IMMUNOGLOBULINES SOUS-CUTANÉES

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Au Canada, les immunoglobulines sous-cutanées (IgSC) sont principalement utilisées comme traitement de substitution pour les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire. Étant donné que ces patients auront besoin d'un traitement de substitution par immunoglobulines leur vie durant, bon nombre d'entre eux peuvent avoir une meilleure qualité de vie en recourant aux IgSC plutôt qu'aux IgIV. Parmi les avantages figurent un profil d'effets secondaires amélioré, une administration simple en l'absence d'accès vasculaire, une plus grande commodité en raison de l'administration faite de façon autonome ou à la maison et la facilitation des déplacements.³⁸ En ce qui concerne la diminution de la fréquence et de la durée des infections chez les sujets atteints d'un déficit immunitaire primaire, l'efficacité des IgSC et des IgIV est jugée équivalente.³⁹ Comme pour tout produit sanguin pris en charge à la maison, les IgSC doivent être utilisées sous la supervision d'une clinique de soins intégrés afin que les patients et les aidants naturels soient bien formés en ce qui a trait à l'administration, à la manipulation et à la conservation des produits ainsi qu'à la surveillance d'effets indésirables potentiels.

DESCRIPTION DES PRODUITS

Pour connaître les noms des diverses IgSC distribuées par la Société canadienne du sang ou pour obtenir des renseignements complémentaires, veuillez consulter le tableau des [immunoglobulines sous-cutanées](#), au www.sang.ca.

INDICATIONS

À l'heure actuelle, l'administration des IgSC n'est autorisée qu'à titre de traitement de substitution dans les cas de déficit immunitaire primaire ou secondaire. Certains essais cliniques préliminaires concernant l'utilisation de ces produits chez les patients qui présentent des troubles neurologiques sont en cours afin d'en permettre l'administration à domicile.

CONTRE-INDICATIONS

Les IgSC sont principalement contre-indiquées chez les sujets ayant des antécédents de réaction anaphylactique ou allergique grave à des préparations d'immunoglobulines. Cependant, de telles réactions sont souvent à l'origine de l'abandon de la perfusion intraveineuse pour l'adoption de l'injection sous-cutanée. Il est important de rappeler que certains produits sont déconseillés chez les sujets porteurs d'anticorps anti-IgA. En outre, l'un des fabricants déconseille l'utilisation de son produit chez les patients hyperprolinémiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour l'amorce du traitement de substitution dans les cas de déficit immunitaire primaire, les IgSC doivent d'abord être administrées à raison d'une dose de 100 à 500 mg/kg par semaine³⁹, sans excéder 20 ml/h (Hizentra) ou 60 ml/h (Cuvitru) par site d'injection. Une dose additionnelle de 0,4 g/kg peut être administrée durant le premier mois de traitement si le taux sérique d'IgG est fortement réduit.

En cas de passage des IgIV aux IgSC, le calcul le plus simple consiste à prendre la dose mensuelle totale d'IgIV et à la diviser par 4 pour obtenir la dose hebdomadaire d'IgSC, puis à ajuster la posologie de manière à obtenir un

taux résiduel d'IgG correspondant à au moins la limite inférieure de la plage de référence du taux sérique d'IgG pour l'âge du patient ou pour atteindre l'efficacité clinique.

CONSERVATION

Le produit doit être conservé à une température se situant entre 2 et 25 °C. Cependant, la date de péremption de certains produits peut différer s'ils sont conservés à la température ambiante. Veuillez consulter la monographie de chaque produit pour connaître la durée de conservation maximale recommandée pour chaque plage de températures.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Outre l'inconfort associé à l'injection sous-cutanée, le profil des réactions indésirables des IgSC est semblable à celui des IgIV. Veuillez consulter la section ci-dessus.

IMMUNOGLOBULINES ADMINISTRÉES PAR VOIE ORALE

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

L'administration d'immunoglobulines par voie orale peut être envisagée en cas de présence persistante et confirmée de Norovirus ou de Rotavirus chez les greffés immunodéficients lorsque la réduction de l'immunodéficiência est contre-indiquée.⁶

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Des doses orales uniques de 25 mg à 45 mg sont administrées quatre fois par jour pendant au moins deux jours, jusqu'à une dose maximale totale de 360 mg.

IMMUNOGLOBULINES RH

DESCRIPTION DES PRODUITS

Les immunoglobulines Rh (IgRh) sont des préparations lyophilisées d'immunoglobulines humaines de la classe IgG dont les anticorps sont spécifiquement dirigés contre l'antigène RhD. Elles sont préparées au moyen d'un mélange de plasma humain provenant de donneurs présentant un titre élevé d'anticorps anti-D. Les IgRh ne faisant pas l'objet d'une purification par affinité pour l'antigène, elles peuvent contenir des niveaux de fond d'autres anticorps IgG. Bien que la plupart des IgRh soient d'une grande pureté et qu'elles ne présentent pas un niveau d'activité élevé du complément, certains produits contiennent des anticorps résiduels dirigés contre d'autres antigènes du système Rh.

Les IgRh sont offertes en flacons de 600 UI (120 µg), de 1 500 UI (300 µg) et de 5 000 UI (1 000 µg) d'anti-D. Pour plus d'informations, veuillez consulter la monographie du produit et le [chapitre 12](#) du présent Guide.

INDICATIONS^{40 42}

Il existe deux grandes catégories d'indications cliniques pour ces produits :

Catégorie 1 : Prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D (Rh)

i) Prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par l'administration d'anti-D pendant la grossesse. Voir le [chapitre 12](#) du présent Guide.

ii) Prévention de la formation d'anticorps anti-D après une transfusion. L'administration d'IgRh doit être envisagée chaque fois que des unités de plaquettes ou de globules rouges Rh positif sont transfusés à un patient Rh négatif. Dans la plupart des régions, l'administration d'IgRh est recommandée chez les patientes en âge de procréer (moins de 45 ans) recevant des composants sanguins Rh positif. Cependant, il peut être nécessaire d'évaluer les risques et les avantages de l'administration d'IgRh en amont. Les facteurs de risque comprennent, entre autres, le volume de globules rouges d'un Rh incompatible transfusés, la disponibilité de globules rouges Rh négatif en cas d'hémolyse, ainsi que la fonction rénale et l'état clinique du patient.

Catégorie 2 : Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

L'administration d'IgRh en cas de PTI a ceci de particulier : le patient doit être RhD positif, et avoir une rate intacte et fonctionnelle.

CONTRE-INDICATIONS

Catégorie 1 : Prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D (Rh)

- Les patients RhD positif.
- Les femmes RhD négatif qui sont allo-immunisées contre l'antigène RhD, état confirmé par un résultat positif au test de recherche d'anticorps et par la présence d'anti-D allogéniques.
- Les personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique ou d'autres réactions graves aux immunoglobulines ou aux produits plasmatiques.
- Le fabricant déconseille également l'administration d'IgRh chez les personnes ayant un déficit en IgA. Cependant, aucun produit d'IgRh dépourvu d'IgA n'est actuellement offert au Canada. Il existe des cas d'administration intramusculaire fructueuse chez des patients porteurs d'anticorps anti-IgA. Dans ces rares cas, il est recommandé de discuter des avantages et des risques avec chaque patient. S'il y a administration d'IgRh dans ce contexte, elle doit s'effectuer sous surveillance et seulement si un traitement anaphylactique est disponible.

Catégorie 2 : Purpura thrombopénique immunologique

- Les patients RhD négatif.
- Les patients ayant subi une splénectomie.
- Les personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique ou d'autres réactions graves aux immunoglobulines ou aux produits plasmatiques.
- Le fabricant déconseille l'utilisation chez les patients présentant un PTI secondaire, ceux qui présentent des signes d'anémie hémolytique auto-immune (syndrome d'Evans), ceux qui sont atteints de lupus érythémateux disséminé ou du syndrome des antiphospholipides et ceux qui présentent des comorbidités cardiaques, rénales ou hépatiques sous-jacentes et qui seraient prédisposés aux complications de

l'hémolyse aiguë induite par les IgRh.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Catégorie 1 : Prévention de l'allo-immunisation à l'antigène D (Rh)

- Les IgRh (le produit généralement offert au Canada est le WinRho SDF) peuvent être administrées par voie intraveineuse ou intramusculaire pour prévenir l'allo-immunisation RhD. Elles doivent être administrées dans les 72 heures suivant un événement potentiellement sensibilisant. Si ce délai est écoulé, il faut tout de même administrer le produit dès que le besoin est observé, et ce, jusqu'à 28 jours après l'événement.
 - Pour les indications obstétricales, consultez le [chapitre 12](#) du présent Guide.
 - En cas d'exposition à des globules rouges associée à une transfusion, la dose peut varier selon la voie d'administration; elle peut se situer entre 90 et 120 UI par millilitre de globules rouges RhD positif (sang total : de 45 à 60 UI); la dose intramusculaire se situe dans la partie supérieure de l'échelle. Règle pratique : 1 500 UI (300 µg) pour chaque tranche de 15 ml de globules rouges ou de 30 ml de sang total.
 - En cas d'exposition à un plus grand volume, l'administration intraveineuse peut nécessiter plusieurs doses de 3 000 UI (600 µg) toutes les huit heures, jusqu'à ce que la dose totale puisse être administrée. Dans ce contexte, il peut être nécessaire de surveiller la manifestation de signes d'hémolyse et d'envisager une autre transfusion de globules rouges RhD négatif chez les patientes symptomatiques.

Catégorie 2 : Purpura thrombopénique immunologique

- Les immunoglobulines Rh sont le plus souvent administrées par voie intraveineuse, mais dans certaines régions, l'administration sous-cutanée est aussi pratiquée – certaines données publiées appuyant cette pratique.⁴³ L'administration intramusculaire n'est pas recommandée pour cette indication particulière en raison du risque d'hémorragie.
- La dose varie de 25 à 75 g/kg selon le taux d'hémoglobine initial du patient et les pratiques locales.
- Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine après l'administration du produit afin de déceler une éventuelle hémolyse importante.

CONSERVATION

Le produit doit être conservé à une température se situant entre 2 et 8 °C. Il doit être utilisé dans les quatre heures suivant la reconstitution.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les immunoglobulines Rh WinRho SDF sont accompagnées d'avertissements sérieux et de mesures de précaution concernant le risque d'hémolyse grave lorsqu'elles sont utilisées pour traiter le purpura thrombopénique immunologique (voir contre-indications ci-dessus). Le profil de réactions indésirables est semblable à celui des autres immunoglobulines.

HYPERIMMUNOGLOBULINES

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Les hyperimmunoglobulines sont des produits de fractionnement préparés au moyen de mélanges de plasma humain sélectionnés pour leurs titres élevés d'anticorps précis. Elles sont soumises à divers procédés d'inactivation virale, qui varient selon la méthode de production de chaque fabricant.

CONTRE-INDICATIONS

- déficit en IgA;
- antécédents de réaction grave ou allergique au produit;
- toute affection pour laquelle une injection intramusculaire serait contre-indiquée.

IMMUNOGLOBULINES ANTI-HÉPATITE B

Pour connaître les noms des diverses immunoglobulines anti-hépatite B distribuées par la Société canadienne du sang ou pour obtenir des renseignements complémentaires, veuillez consulter le Tableau comparatif des immunoglobulines anti-hépatiques B, au www.sang.ca.

AUTRES HYPERIMMUNOGLOBULINES

Nom du produit	Indication	Posologie et administration
Immunoglobuline antivarielleuse-antizostérienne (VariZIG)	Prévention des infections ou réduction de leur gravité chez les femmes enceintes ayant subi une exposition importante au virus varicelle-zona (VZV), à condition que la personne exposée n'ait PAS d'immunité connue au virus varicelle-zona (aucune vaccination ni infection antérieure).	La dose recommandée pour un adulte est de 125 UI/10 kg de poids corporel, jusqu'à concurrence de 625 UI. Chaque flacon contient environ 125 UI d'anti-VZV. Le VariZIG peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le VariZIG doit être administré dès que possible, au moins dans les 96 heures suivant l'exposition, puisque l'efficacité du produit n'a pas été établie au-delà de cette période.
Immunoglobuline intramusculaire (GamaSTAN S/D)	L'immunisation passive au moyen de l'administration d'immunoglobuline intramusculaire peut être envisagée à titre de traitement prophylactique post-exposition lorsque l'immunisation active par vaccination est impossible ou contre-indiquée en raison de l'âge du patient ou d'un problème médical sous-jacent.	Veuillez consulter la monographie du produit pour connaître la posologie recommandée en cas d'exposition à une maladie particulière. Le GamaSTAN S/D est administré par voie intramusculaire, préférablement dans la partie antérolatérale du haut de la cuisse ou dans le muscle deltoïde, dans le haut du bras. En raison du risque de lésion du nerf sciatique, la région fessière ne devrait pas être utilisée comme site d'injection régulier. Toute dose supérieure à 10 ml doit être divisée, puis injectée dans plusieurs sites musculaires afin de réduire la douleur et l'inconfort aux points d'injection.

Nom du produit	Indication	Posologie et administration
Immunoglobuline anti-CMV (Cytogam)	L'immunoglobuline intraveineuse (humaine) anti-cytomégalo­virus est principalement indiquée chez les personnes séronégatives au CMV ayant reçu un organe plein d'un donneur séropositif, dans le but de prévenir une infection primaire au CMV. Dans le cas de greffes d'organes autres que les reins, un traitement adjuvant au ganciclovir peut être administré.	La dose maximale totale recommandée par perfusion est de 150 mg/kg. Le produit doit être administré par voie intraveineuse selon le calendrier suivant, sans excéder le débit précisé : <ul style="list-style-type: none"> • Dans les 72 heures suivant la greffe : 150 mg/kg • 2 semaines post-greffe : 100 mg/kg • 4 semaines post-greffe : 100 mg/kg • 6 semaines post-greffe : 100 mg/kg • 8 semaines post-greffe : 100 mg/kg • 12 semaines post-greffe : 50 mg/kg • 16 semaines post-greffe : 50 mg/kg

Nous vous invitons à consulter la monographie de chaque produit mentionné dans le présent chapitre pour obtenir des renseignements à jour sur les indications, la posologie, le mode d'administration et les effets secondaires potentiels. Pour d'autres renseignements sur les produits d'immunoglobulines distribués par la Société canadienne du sang, consultez la page sur les [protéines plasmatiques](#), au www.sang.ca.

CRÉDITS DE DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU

Les associés et les professionnels de la santé qui participent au Programme de maintien du certificat du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada peuvent demander que la lecture du [Guide de la pratique transfusionnelle](#) soit reconnue comme activité de développement professionnel continu au titre de la [section 2 – Activités d'auto-apprentissage](#). La lecture d'un chapitre donne droit à **deux crédits**.

Les technologistes médicaux qui participent au [Programme d'enrichissement professionnel](#) (PEP) de la Société canadienne de science de laboratoire médical peuvent demander que la lecture du [Guide de la pratique transfusionnelle](#) soit reconnue en tant qu'activité non vérifiée.

REMERCIEMENTS

Les auteurs, Sheila Rutledge Harding et [Alan Lazarus](#), remercient Susan Nahirniak, M.D., FRCPC, qui a rédigé la version précédente de ce chapitre.

Si vous avez des questions ou des suggestions d'amélioration concernant le *Guide de la pratique transfusionnelle*, veuillez communiquer avec nous par l'entremise de notre [formulaire](#).

DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

1. Gelfand E. Differences between IVIG Products: Impact on Clinical Outcome. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 592-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504921>.
2. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra993360>.

3. Crow AR, Lazarus AH. Mechanistic Properties of Intravenous Immunoglobulin in Murine Immune Thrombocytopenia: Support for Fcγ₂ Receptor-Mediated Pathway. *Semin Hematol* 2016; 53 Suppl 1: S20-2.
4. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-Inflammatory Activity of IVIG Mediated through the Inhibitory Fcγ₂ Receptor. *Science* 2001; 291: 484-6. <http://science.sciencemag.org/content/sci/291/5503/484.full.pdf>.
5. Crow A, Song S, Semple J, Freedman J, Lazarus A. IVIg Inhibits Reticuloendothelial System Function and Ameliorates Murine Passive-Immune Thrombocytopenia Independent of Anti-Idiotypic Reactivity. *Br J Haematol* 2001; 115: 679-86. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03136.x>.
6. Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project. Criteria for the Clinical Use of Immune Globulin. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health, 2018. <https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition>.
7. Eijkhout HW, van den Broek PJ, van der Meer JW. Substitution Therapy in Immunodeficient Patients with Anti-IgA Antibodies or Severe Adverse Reactions to Previous Immunoglobulin Therapy. *Neth J Med* 2003; 61: 213-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12948165>.
8. Rachid R, Castells M, Cunningham-Rundles C, Bonilla F. Association of Anti-IgA Antibodies with Adverse Reactions to Gamma Globulin Infusion. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 228-30.e1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3129450/>.
9. Ontario Regional Blood Coordinating Network. IVIG Dose Calculator. <http://ivig.transfusionontario.org/dose/> (Last accessed June 14, 2018).
10. Alberta Health Services. IVIG Dosing Based on Adjusted Body Weight Calculation 2018. https://www.albertahealthservices.ca/webapps/labservices/IVIG_Dosing_Calculator.htm (Last accessed August 1 2018).
11. Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program. IVIG Dose Calculator 2017. <https://novascotia.ca/dhw/nspbc/IVIG-calculator.asp> (Last accessed August 1 2018).
12. The BC IVIG Utilization Management Program. IVIG Dosing Based on Adjusted Body Weight Calculation, BC Provincial Blood Coordinating Office. https://www.pbco.ca/IVIG_Dosing_Calculator.htm (Last accessed August 1 2018).
13. Bertorini TE, Nance AM, Horner LH, Greene W, Gelfand MS, Jaster JH. Complications of Intravenous Gammaglobulin in Neuromuscular and Other Diseases. *Muscle Nerve* 1996; 19: 388-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606709>.
14. Brennan V, Salomé-Bentley N, Chapel H. Prospective Audit of Adverse Reactions Occurring in 459 Primary Antibody-Deficient Patients Receiving Intravenous Immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 247-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1808773/>.
15. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Therapy. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 257-9. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997206001352>.
16. Nahirniak S, Blain H, Clarke G. IVIG Associated Adverse Outcomes- Comparison to Monograph Rates and Product Type. *Transfusion* 2013; 53: SP211. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12401>.
17. Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, Delain JC, Viallard JF. Management of Adverse Events in the Treatment of Patients with Immunoglobulin Therapy: A Review of Evidence. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 71-81.
18. Schiff R. Transmission of Viral Infections through Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1649-50. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199412153312409>.
19. Quest G, Gaal H, Clarke G, Nahirniak S. Transfusion-Related Acute Lung Injury after Transfusion of Pooled Immune Globulin: A Case Report. *Transfusion* 2014; 54: 3088-91. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12731>.

20. Rizk A, Gorson K, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-Related Acute Lung Injury after the Infusion of IVIG. *Transfusion* 2001; 41: 264-8. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41020264.x>.
21. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide 2015. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html> (Last accessed June 14, 2018).
22. Nahirniak S, Blain H, Clarke G. Prospective Review of Hemolysis Secondary to Intravenous Immune Globulin. *Transfusion* 2010; 50: 131. http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02833_1.x.
23. Wilson J, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic Anemia Associated with Intravenous Immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1142-5. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199709\)20:9<1142::AID-MUS8>3.0.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199709)20:9<1142::AID-MUS8>3.0.CO;2-8).
24. Health Canada. Archived - Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 19, Issue 4, October 2009. http://publications.gc.ca/collections/collection_2009/sc-hc/H42-4-1-19-4E.pdf (Last accessed June 14, 2018).
25. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, Olberg B, Tinmouth A, Giulivi A. Hemolytic Transfusion Reactions after Administration of Intravenous Immune (Gamma) Globulin: A Case Series Analysis. *Transfusion* 2008; 48: 1598-601. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01721.x>.
26. Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, Chang R, Jordan S, Vo A. Acute Hemolysis after High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Highly Hla Sensitized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1993-7. <http://cjasn.asnjournals.org/content/4/12/1993.abstract>.
27. Branch DR, Hellberg A, Bruggeman CW, Storry JR, Sakac D, Blacquiere M, Tong TN, Burke-Murphy E, Binnington B, Parmar N, Riden LS, Willie K, Armali C, Aziz J, Lieberman L, Laroche V, Callum J, Lin Y, Shehata N, Pavenski K, Lau W, Hannach B, Kuijpers TW, Olsson ML, Cserti-Gazdewich C, Pendergrast J. Abo Zygosity, but Not Secretor or Fc Receptor Status, Is a Significant Risk Factor for IVIG-Associated Hemolysis. *Blood* 2018; 131: 830-5.
28. Bellac C, Hottiger T, Jutzi M, Bögli-Stuber K, Sängler M, Hanschmann K, Keller-Stanislawski B, Funk M. The Role of Isoagglutinins in Intravenous Immunoglobulin-Related Hemolysis. *Transfusion* 2015; 55: S13-S22. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.13113>.
29. Sekul E, Chow C, Dalakas M. Magnetic Resonance Imaging of the Forearm as a Diagnostic Aid in Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis. *Neurology* 1997; 48: 863-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9109868>.
30. Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET, Rickles NM. Aseptic Meningitis and Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Ann Intern Med* 1994; 121: 305-6. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00014>.
31. Kato E, Shindo S, Eto Y, Hashimoto N, Yamamoto M, Sakata Y, Hiyoshi Y. Administration of Immune Globulin Associated with Aseptic Meningitis. *JAMA* 1988; 259: 3269-71. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1988.03720220017011>.
32. de Albuquerque Campos R, Sato M, da Silva Duarte A. IgG Anti-Iga Subclasses in Common Variable Immunodeficiency and Association with Severe Adverse Reactions to Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20: 77-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10798611>.
33. Burks A, Sampson H, Buckley R. Anaphylactic Reactions after Gamma Globulin Administration in Patients with Hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 560-4. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198602273140907>.
34. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Long-Term Use of IgA-Depleted Intravenous Immunoglobulin in Immunodeficient Subjects with Anti-Iga Antibodies. *J Clin Immunol* 1993; 13: 272-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8227286>.
35. Health Canada. Archived - Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 18, Issue 1, January 2008. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n1-eng.php#1

- (Last accessed July 20, 2016).
36. U.S. Food and Drug Administration. Fda Safety Communication: New Boxed Warning for Thrombosis Related to Human Immune Globulin Products - November 14, 20132013.
<http://wayback.archive-it.org/7993/20170112095644/http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm375096.htm>
(Last accessed June 14, 2018).
 37. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous Immunoglobulin-Associated Arterial and Venous Thrombosis; Report of a Series and Review of the Literature. *Br J Dermatol* 2006; 155: 714-21.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07390.x>.
 38. Chapel H, Spickett G, Ericson D, Engl W, Eibl M, Bjorkander J. The Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Versus Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy. *J Clin Immunohematol* 2000; 20: 94-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821460>.
 39. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, Schellenberg R, Warrington R, Easton D, Anderson D, Hume H. The Use of Immunoglobulin Therapy for Patients with Primary Immune Deficiency: An Evidence-Based Practice Guideline. *Transfus Med Rev* 2010; 24 Suppl 1: S28-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962579>.
 40. White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, Allard S. Guideline for Blood Grouping and Red Cell Antibody Testing in Pregnancy. *Transfus Med* 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27074872>.
 41. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, Jones J, Allard S. Bcsh Guideline for the Use of Anti-D Immunoglobulin for the Prevention of Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Transfus Med* 2014; 24: 8-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121158>.
 42. Bcsh Anti-D Guidelines 2014 - Amendment 4.8.14. BCSH Guidelines.
[http://www.bcshguidelines.com/documents/BCSH_Anti_D_guidelines_-_Amendment_4_8_14_\(2\).pdf](http://www.bcshguidelines.com/documents/BCSH_Anti_D_guidelines_-_Amendment_4_8_14_(2).pdf).
 43. Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, Petriedes P, Rose M, Seibt H, Salama A. Replacement of Intravenous Administration of Anti-D by Subcutaneous Administration in Patients with Autoimmune Thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 721-2. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21006>.