

## Hierarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes – Version Avril 2019

Indication <i>* Situation correspondant à l'AMM</i>	Degré de priorité  ● Prioritaire [P]  ● A réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques [UV]  ● Non prioritaire [NP]	Nécessité d'un avis spécialisé		Posologie
		Instauration	Renouvellement	
<b>Déficits immunitaires</b>				
Déficits immunitaires primitifs*	● [P]			0,4g/kg en une perfusion toutes les 3 à 4 semaines
<b>Neurologie</b>				
Syndrome de Guillain-Barré* (ou variantes dont le syndrome de Miller-Fisher) chez l'enfant, et <b>chez l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir à des échanges plasmatiques dans les 6 heures</b>	● [P]			2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique* (PIDC) <b>cliniquement évolutive</b> après discussion du rapport bénéfice/risque des corticoïdes, échanges plasmatiques et IgIV	● [UV]	Avis en RCP et d'un centre de la filière FILNEMUS	<b>Semestrielle par un centre de la filière FILNEMUS</b>	<i>Instauration et entretien :</i> 2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale Cure à répéter toutes les 4 semaines pendant 3 cures avant évaluation d'efficacité.
Neuropathie motrice multifocale* et neuropathie sensitive et motrice multifocale avec bloc de conduction (syndrome de Lewis et Sumner) <b>cliniquement évolutive</b> nouvellement diagnostiquée ou en cours de traitement et répondant aux IgIV	● [UV]		<b>Rythme à adapter selon la réponse thérapeutique du patient</b>	<i>A titre indicatif, en cas d'absence d'abord veineux ou de contre-indication par voie IV un recours à la voie SC peut être envisagé.</i>
Myasthénie auto-immune grave y compris séronégative chez l'enfant, et <b>chez l'adulte en :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication)</b></li> <li>• <b>Cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs</b></li> <li>• <b>Prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical</b></li> </ul>	● [UV]	Avis du centre de la filière FILNEMUS excepté pour les cas de décompensations aiguës		1g/kg sur 1 à 3 jours

Encéphalites auto-immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques (dont syndromes de Lambert-Eaton et de l'homme raide)	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence	Trimestrielle après 2 cures réalisées à un mois d'intervalle	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Durée de traitement limitée à 6 mois
<b>Hématologie</b>				
Purpura thrombopénique idiopathique, <b>traitement à réserver uniquement aux formes sévères chez :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'adulte avec un score de Khellaf &gt;8 et toujours en association avec les corticoïdes</li> <li>• l'enfant avec un score de Buchanan &gt;3 ou un taux de plaquettes &lt; 10 g/L</li> </ul>	● [P]	Voir PNDS		1g/kg adulte et 0,8g/kg enfant, dose unique à J1 Répéter la dose à J3 seulement si les signes de gravité persistent  Formes exceptionnelles avec mise en jeu immédiate du pronostic vital (en particulier hémorragie intra-cérébrale) : 1g/kg enfant et adulte à J1 et J2 + corticoïdes + transfusion de plaquettes
Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les immunodéprimés <b>et responsable d'une anémie sévère (&lt;8 g/dL)</b>	● [P]	Avis du réseau de centres de référence		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Deux cures sont nécessaires en moyenne
Maladie de Willebrand acquise associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG) <b>avec un syndrome hémorragique sévère</b> en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de vWF <b>ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel</b>	● [P]	Avis du réseau de centres de référence		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HPA-1a <b>avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale</b>	● [P]	Avis spécialisé		Perfusions hebdomadaires de 1 g/kg à partir de la 20 <sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. En cas de risque d'hémorragie fœtale modéré, on peut envisager un traitement de début plus tardif et à une posologie de 0,5 g/kg Dans les formes très sévères, possibilité d'un début de traitement plus précoce à 2 g/kg par semaine.
Déficits immunitaires secondaires :  ■ LLC*, LNH et autres avec défaut de production d'Ac ( <b>dosage pondéral des IgG &lt;4g/L</b> ), associées à des infections à répétition survenues malgré une antibioprofylaxie bien conduite et entraînant une hospitalisation	● [UV]	Passage en RCP		0,2 à 0,4 g/kg en dose unique toutes les 3 à 4 semaines.  <i>Cas particuliers en pédiatrie :</i> <i>La fréquence d'administration et/ou la dose peuvent être augmentées afin de maintenir un taux résiduel d'IgG sérique &gt;4 g/L notamment en cas de facteurs de risque aggravants d'hypogammaglobulinémie.</i>

<p>■Myélome actif ou indolent :  Prophylaxie des infections <u>bactériennes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quel que soit le taux d'immunoglobulines après au moins 2 épisodes infectieux bactériens fébriles avec foyer cliniquement ou radiologiquement documenté ou des hémocultures positives dans l'année, survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite ;</li> <li>• Episodes infectieux fébriles présumés bactériens non documentés mais répétés ET un taux d'immunoglobulines normales très diminué <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Si chaînes légères ou pic en béta: gamma &lt;4g/l ;</li> <li>b. Si pic en gamma : dosage pondéral des classes d'Ig non impliquées &lt;50% de la normale</li> </ul> </li> </ul> <p>■Post-traitement par cellules CAR-T anti-CD19</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez l'enfant : prophylaxie systématique en cas d'hypogammaglobulinémie</li> <li>• Chez l'adulte : supplémentation à visée curative en cas d'hypogammaglobulinémie associée à des infections sévères et répétées survenus malgré une antibioprophylaxie bien conduite.</li> </ul>	<p>● [UV]</p> <p>● [UV]</p>	<p><b>Passage en RCP</b></p> <p><b>Passage en RCP</b></p>		<p><i>Cf. Recommandations IFM (Octobre 2018)</i></p> <p>0,4 g/kg IV en dose unique toutes les 4 semaines ou 0,1g/kg SC par semaine</p>
<p><b>Allogreffe de CSH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxie des infections bactériennes et virales en cas d'hypogammaglobulinémie (gammaglobulines sériques &lt;4g/l) chez l'allogreffé avec donneur non apparenté ou alternatif</li> <li>• Quel que soit le taux d'IgG en cas de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumopathie à CMV, infection ou à haut risque d'atteinte respiratoire basse liée au VRS</li> <li>- Atteinte respiratoire basse liée au para- influenzae</li> </ul> </li> <li>• Hypogammaglobulinémie avec des infections récurrentes avant ou après greffe de CSH</li> </ul>	<p>● [UV]</p>	<p><b>Passage en RCP</b></p>		<p><i>Cf. Recommandations SFGM-TC Mars 2019</i></p> <p>IgIV, 0,4 à 0,5g/kg par administration toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques &gt; 0.4g/L</p> <p>IgIV 0,5g/kg un jour sur 2 pendant 2 semaines pour un total de 7 doses, en association au traitement antiviral</p> <p>0,4 à 0,8g/Kg toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de gammaglobulines sériques 0.5 à 0.6 g/L</p>
<p><b>Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticoïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse</b></p>	<p>● [UV]</p>	<p><b>Avis du réseau de centres de référence</b></p>		<p>2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale</p>
<p><b>Anémie auto-immune hémolytique grave en impasse thérapeutique</b></p>	<p>● [UV]</p>	<p><b>Avis du réseau de centres de référence</b></p>		<p>Sur avis du réseau de centres de référence</p>

Maladie de Willebrand acquise associée à une gammapathie monoclonale IgG (MGUS IgG) <b>sans syndrome hémorragique</b> en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF <b>ou relevant d'une intervention chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel</b>	● [NP]	<b>Avis du réseau de centres de référence</b>		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
<b>Maladies infectieuses</b>				
Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole : - femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, - sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, - enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, - enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence), - enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole	● [P]			200 mg/kg en dose unique (voir recommandations du haut conseil de santé publique)
<b>Transplantation d'organes solides (Rein, Cœur, Poumons et Cœur-Poumons)</b>				
Traitement du rejet de greffe médié par Ac en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives	● [P]			0,1g/kg après chaque plasmaphérèse, suivie par 2 g/kg à répartir sur 48h à répéter tous les mois pendant 4 mois.
Prophylaxie des rejets médiés par Ac chez les patients traités par les plasmaphérèses : - hyperimmunisés avant la greffe - ou chez les patients avec un (ou plusieurs) Ac contre le donneur (avec une MFI > 2000) après la greffe	● [UV]			1 dose de 0,1g/kg après chaque plasmaphérèse
Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente d'une greffe du rein, du cœur, des poumons et cœur-poumons en dehors des plasmaphérèses	● [NP]	<b>Avis spécialisé</b>		
<b>Médecine interne</b>				
<b>Myopathies inflammatoires auto-immunes</b>				
Dermatomyosite et polymyosite corticorésistantes et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs, <b>avec graves troubles de la déglutition</b>	● [UV]	<b>Passage en RCP</b>	<b>Trimestrielle</b>	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale

Myosites à inclusion avec dysphagie <b>pour les patients résistants aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs</b>	● [NP]	Passage en RCP	Trimestrielle	
<b>Vascularites</b>				
Maladie de Kawasaki*	● [P]			1.6 à 2g/kg sur 2 à 5 jours ou 2g/kg en dose unique à débiter durant les 10 premiers jours
Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et rituximab)	● [NP]	Avis spécialisé	Semestrielle	
<b>Maladies systémiques</b>				
Syndrome de Clarkson	● [UV]			2g/kg tous les mois la 1 <sup>ère</sup> année sans récurrence puis diminution année après année de moitié jusqu'à 0,25g/kg puis arrêt progressif.
<b>Dermatologie</b>				
Pemphigus (vulgaire, foliacé/superficiel ou paranéoplasique) en impasse thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs	● [UV]	Après RCP et avis du réseau de centres de référence	RCP et réseau de centres de référence	Instauration : 2g/kg sur 2 à 5 jours, tous les mois pendant 6 mois Entretien (si efficace) : réduction des doses ou espacement des perfusions
Pemphigoïde des muqueuses (ex pemphigoïde cicatricielle) avec atteinte muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire sévère et/ou atteinte laryngée, en impasse thérapeutique après un traitement de 3 à 6 mois par corticothérapie générale et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab ou en cas d'intolérance à ces traitements	● [UV]			
Epidermolyse bulleuse acquise (EBA) avec atteinte cutanée et/ou muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs	● [UV]			
<i>Nouvelle indication 2019</i> Mucinoïse Papuleuse engageant le pronostic vital: - Avec manifestations graves, notamment neurologiques ou cardiaques - Mucinoïse Papuleuse galopante et généralisée	● [UV]	Avis spécialisé		2g/kg en 4 ou 5 jours toutes les 4 à 6 semaines pendant plusieurs mois (6 à 12 cures).
<b>Hépatologie</b>				
<i>Nouvelle indication 2019</i> Hémochromatose néonatale (hépatite allo-immune congénitale) : - en période néonatale dans les insuffisances hépatocellulaires néonatales	● [P]	Avis spécialisé (hépatopédiatre,		1 g/kg après une exsanguino-transfusion de 2 masses sanguines

	- en préventif chez les mères enceintes lors d'une grossesse ultérieure		foetopathologiste et anatomo-pathologiste)		1 g/kg/semaine à partir de 16 semaine (16S puis 18S puis 20S puis chaque semaine jusqu'à la fin de la grossesse)
--	---	--	--	--	--

## Indications non justifiées ou non acceptables au regard des données disponibles (liste non exhaustive)

<b>Déficits immunitaires</b>
Déficits immunitaires secondaires ne répondant pas aux situations pré-citées et aux critères suivants : - défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L), - associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation - après validation en RCP.
<b>Neurologie</b>
Autisme
Narcolepsie
Sclérose en plaque secondairement progressive
<b>Hématologie</b>
Purpura thrombotique thrombocytopénique
Hémophilie acquise
Syndrome d'activation macrophagique
Neutropénie auto-immune
Purpura thrombopénique immunologique ne répondant pas aux critères précités
Cytopénies auto-immunes en dehors des critères précités
Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammapathie monoclonale de type IgA ou IgM
Chez les patients allo-greffés : <ul style="list-style-type: none"> <li>• En prophylaxie systématique de l'infection, en l'absence d'hypogammaglobulinémie</li> <li>• Dans les maladies à CMV autres que la pneumopathie (ECIL7 6,7)</li> <li>• Dans les atteintes respiratoires hautes ou basses liées à un autre virus que le VRS ou le para-influenzae, (ECIL4 10)</li> <li>• Dans la prophylaxie de la maladie à CMV (ECIL 76,7)</li> <li>• En association au traitement préemptif anti-CMV (ECIL 7 6,7)</li> <li>• Dans les autres atteintes virales notamment BK virus, EBV, Influenzae, HHV6, norovirus, adénovirus.</li> </ul>
Infection virale au cours du myélome multiple
<b>Transplantation d'organes solides</b>
Prophylaxie et traitement des rejets humoraux des organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons sauf justification et après avis spécialisé
<b>Médecine interne</b>
Lupus érythémateux systémiques
Polyarthrite rhumatoïde
Arthrite juvénile idiopathique, Maladie de Still
Syndrome de Felty
Asthme
Echecs récidivants de fécondation in vitro avec ou sans Ac anti-phospholipide
Nécrose épidermique toxique et SSJ
Urticaire et dermatite atopique
Sclérodermie systémique
<b>Maladies infectieuses</b>
Prévention des infections chez le grand prématuré

## Indications caduques

Rétinochoïdopathie de Birdshot \*

Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH\*

### Liste des abréviations

Ac	Anticorps
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-neutrophile cytoplasmique (Antineutrophil cytoplasmic antibodies)
CAR-T cells	Cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (Chimeric antigen receptor T-cells)
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
HPA-1a	Antigène plaquettaire 1a (Human platelet antigen 1a)
IgIV	Immunoglobuline par voie intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline par voie sous-cutanée
MFI	Intensité de fluorescence moyenne (Mean fluorescence intensity)
MGUS IgG	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non Hodgkinien
PNDS	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSJ	Syndrome de Stevens-Johnson
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
vWF	Facteur von Willebrand